



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2014

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement
le 9 janvier 2015, sur un sujet dédié à :

**Protocole d'utilisation des analogues rapides
d'insuline dans le diabète gestationnel à la Maternité
Régionale Universitaire de Nancy**

pour obtenir
le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie
par Claire Liegeois née le 10 avril 1990 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président : Madame Brigitte LEININGER-MULLER, *Professeur des Universités*
Directeur : Monsieur Guy Alain SERY, *Endocrinologue*
Juges : Madame Marie SOCHA, *Maître de conférences des Universités, Praticien Hospitalier*
Madame Nicole EHRENFELD DUVAL, *Pharmacien d'officine*

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Brigitte LEININGER-MULLER

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Chantal FINANCE

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Béatrice FAIVRE

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable de la filière Hôpital :

Béatrice DEMORE

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

*Section CNU**

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie

Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	à
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Hygiène sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie

Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des 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.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

A mon Président du Jury,

Madame Brigitte Leininger-Muller,

Professeur des Universités à la faculté de Pharmacie de Nancy,

Laboratoire de biochimie.

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Je vous remercie pour votre gentillesse, vos précieux conseils et votre rigueur lors de l'encadrement de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A mon Directeur de Thèse,

Monsieur Guy Alain Sery,

Endocrinologue à la Maternité de Nancy.

Je vous suis sincèrement reconnaissante de m'avoir confié ce sujet de thèse et espère que mon travail a satisfait vos attentes.

Merci de m'avoir fait partager votre expérience et de m'avoir associée à ce beau projet.

Je suis fière d'avoir eu l'occasion de travailler à vos côtés.

A mes Juges,

Madame Marie Socha,

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier,

Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse et vous témoigne ma reconnaissance pour votre enseignement de qualité durant le cursus universitaire.

Veuillez recevoir ici l'expression de mon profond respect.

Madame Nicole Ehrenfeld Duval

Pharmacien titulaire.

Je vous remercie chaleureusement de participer au jury de ma thèse.

Vous avez su me consacrer beaucoup de votre temps et m'avez fait partager toute votre expérience durant mes stages au sein de votre équipe.

J'ai beaucoup appris à vos côtés et votre aide m'a toujours été précieuse, quelque soit le domaine !

A l'équipe soignante de la Maternité de Nancy,

Et particulièrement au Docteur Michèle Floriot, aux internes et infirmières

Je vous remercie pour votre aide lors de mes nombreuses visites au sein de votre service.

Vous avez toujours gentiment répondu à mes questions et étiez toujours prêts à me rendre service.

A Alexandrine Lambert,

Pour votre aide précieuse en informatique et statistique qui a facilité ce travail !

A l'équipe de la Pharmacie Liegeois à Pompey,

A Audrey, Mr Brisson, Rémi, Anne et bien évidemment à papa et Marie,

J'ai effectué mes débuts à vos côtés et j'en suis fière. Chacun à votre manière vous m'avez aidée à trouver ma place au sein de l'équipe et m'avez permis de m'épanouir dans ce métier.

A l'équipe de la Pharmacie du Centre à Laneuveville devant Nancy,

A Mme Ehrenfeld, Diane, Julie, Martine et Carole,

Merci pour votre gentillesse, votre écoute et les bons moments que nous avons partagés !

Je tire une grande richesse des stages effectués à vos côtés.

A ma famille,

A mes parents, Anne et Patrick,

Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises, qui me permettent d'appréhender chaque jour sereinement avec envie.

Avec toute ma reconnaissance et mon affection.

Maman,

Ton soutien sans faille durant toutes ces années a été inestimable et ta joie de vivre si douce.

Papa,

La confiance que tu me témoignes et la complicité existante me sont si précieuses. J'espère en être digne.

A mes grands parents, Alice et Roger, Madeleine et Roger,

Pour tous ces merveilleux moments partagés avec chacun de vous. Je tire une grande richesse de votre singularité.

A la mémoire de ma Nanie qui aurait été si fière...

A ma sœur, Lili,

Merci pour ces grands fous rires, je suis sûre que tu trouveras la voie qui t'épanouira.

A ma famille, mes oncles et tantes, cousins et cousines et petits lous,

Pour toutes les joyeuses fêtes célébrées et bons moments du quotidien partagés, j'attends la suite avec impatience !

Ma tatie Betty,

Merci pour Gertrude qui m'a tant faite rêver petite et simplement merci pour ces doux souvenirs !

A mes amis et plus particulièrement...

A ma boulette, Juliette,

Pour tous ces cumulus sur la colline, dans le désert ou simplement à la pep mais surtout pour tous ceux à venir !

Tu es mon amie à la folie.

A Marou,

Ma confiance en toi est immense, petit Docteur.

Merci pour ta simplicité, ton naturel et ta douceur d'être.

A Sara(h),

Te voir t'éloigner n'a pas été facile à accepter mais te savoir heureuse est le plus important. Merci pour ton aide dans les moments de doute (et il ont été nombreux durant ces années fac !) et merci pour ton sourire, qui te caractérise si bien.

Avec toute mon amitié (copine).

A Mathou,

Notre coloc a connu des hauts et des bas mais je veux surtout retenir les moments joyeux : les soirées Carrie Bradshaw, nos petits apéro place St Epvre et après bronzette à la pep. Merci d'avoir été présente. J'ai pu être dure mais je ne souhaite que ton bonheur.

A Nicolas,

Ta sagesse, ta gentillesse et ton intelligence sont infinies. Avec toute mon admiration.

A Mickael,

Un déclic ! Alors non tu n'as pas (encore) réussi à me transformer complètement mais petit à petit l'oiseau fait son nid. Merci pour ces longues discussions « philosophiques », ces fous rires et simplement merci pour ton écoute.

A Emily,

Merci pour ta gentillesse en réa lorsque je me sentais un peu perdue au milieu de ces pyjamas jaunes ! J'adore nos petits moments à papoter si librement sans chichis. A beaucoup d'autres Biryani et Shahi korma !

A Marine,

Ma biche je suis tellement contente de te connaître ! Toujours partante et souriante, si sincère et naturelle, tu pétilles ! Tu feras un excellent médecin ! Je te souhaite toute la réussite que tu mérites.

A Paul,

Mon Paulo, merci pour ces moments festifs partagés ! Veille bien sur Mathou, soyez très très très heureux !

A Nono,

Merci pour ta joie de vivre, ta franchise et ton écoute !

A Franfran,

Dr Mamour n'a qu'à bien se tenir... ! Merci pour les bons moments que nous avons passés, c'est un plaisir de te connaître !

A Lucie,

Nous avons partagé tant de rires, de larmes, de fiestas... Merci pour ces sorties en bateau magiques et inoubliables. Ta sensibilité me touche, prends soin de toi.

A Laure Elia,

Ma binôme de choc durant ces TP, TD qui nous en ont tellement fait baver !
Je te souhaite une belle réussite dans ta vie personnelle et dans ton travail.

Table des matières

INTRODUCTION	10
1 LE DIABETE GESTATIONNEL	12
1.1 DEFINITION	12
1.2 PREVALENCE	12
1.3 PHYSIOLOGIE DE LA GROSSESSE	15
1.3.1 DONNEES PHYSIOLOGIQUES EN DEHORS DE LA GROSSESSE	15
1.3.2 DONNEES PHYSIOLOGIQUES AU COURS DE LA GROSSESSE	15
1.3.3 MODIFICATIONS PROPRES AU DIABETE GESTATIONNEL	17
1.4 FACTEURS DE RISQUE	17
1.5 COMPLICATIONS	19
1.5.1 ETUDE HAPO	19
1.5.2 LES COMPLICATIONS FŒTALES	22
1.5.2.1 Les complications à court terme	22
1.5.2.1.1 Mortalité périnatale	22
1.5.2.1.2 Malformations	22
1.5.2.1.3 Macrosomie	23
1.5.2.1.4 Cardiomyopathie	23
1.5.2.1.5 Détresse respiratoire néonatale	23
1.5.2.1.6 Hypoglycémie néonatale	24
1.5.2.1.7 Hypocalcémie et hyperbilirubinémie	25
1.5.2.2 Les complications à long terme	25
1.5.2.2.1 Trouble de la tolérance glucidique	25
1.5.2.2.2 Surpoids et obésité	26
1.5.3 LES COMPLICATIONS MATERNELLES	28
1.5.3.1 Les complications à court terme	28
1.5.3.1.1 L'hypertension artérielle et la pré-éclampsie	28
1.5.3.1.2 Le risque infectieux	28
1.5.3.1.3 Les complications obstétricales	29
1.5.3.2 Les complications à long terme	29
1.5.3.2.1 Récurrence du diabète gestationnel	29
1.5.3.2.2 Le développement d'un diabète de type 1	29

1.5.3.2.3	Le développement d'un diabète de type 2	29
1.5.3.2.4	Risque cardio-vasculaire et syndrome métabolique	31
1.6	DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC	31
1.6.1	HISTORIQUE	31
1.6.2	QUI DIAGNOSTIQUER ?	33
1.6.3	QUAND ET COMMENT DIAGNOSTIQUER LE DIABETE GESTATIONNEL?	34
1.6.4	METHODES ALTERNATIVES DE DEPISTAGE	35
2	PRISE EN CHARGE DU DIABETE GESTATIONNEL	36
2.1	PRESCRIPTION DIETETIQUE	36
2.2	SURVEILLANCE GLYCEMIQUE	38
2.3	INSULINOTHERAPIE	39
2.3.1	REGULATION PHYSIOLOGIQUE DE LA GLYCEMIE	39
2.3.1.1	Biosynthèse de l'insuline	39
2.3.1.2	Régulation de l'insulinosécrétion	40
2.3.1.3	Libération et dégradation de l'insuline	41
2.3.1.4	Action cellulaire de l'insuline	41
2.3.1.5	Rôle de l'insuline sur les métabolismes	43
2.3.1.6	Autres systèmes régulateurs	44
2.3.2	TYPES D'INSULINES	45
2.3.2.1	Les analogues rapides	45
2.3.2.2	Les insulines rapides humaines	46
2.3.2.3	Les insulines d'action intermédiaire	47
2.3.2.4	Les analogues lents ou prolongés de l'insuline	48
2.3.2.5	Les mélanges préétablis	49
2.3.3	LES EFFETS INDESIRABLES POTENTIELS DE L'INSULINOTHERAPIE	50
2.3.4	L'INSULINOTHERAPIE EN PRATIQUE DANS LE DIABETE GESTATIONNEL	51
2.3.4.1	Activité physique et alimentation	52
2.3.4.2	Autosurveillance de la glycémie	52
2.3.4.3	Injection sous-cutanée de l'insuline	53
2.3.4.3.1	Conservation de l'insuline	53
2.3.4.3.2	Dispositifs d'injection de l'insuline	53
2.3.4.3.3	Technique d'injection de l'insuline	54
2.3.4.3.4	Schéma d'injection de l'insuline	55
2.3.4.4	Reconnaissance et gestion des hypoglycémies	55
2.3.4.5	Elimination des déchets	56

2.4 SURVEILLANCES MEDICALE ET OBSTETRICALE LORS DE LA GROSSESSE ET CONDUITE A TENIR EN POST-PARTUM	57
3 PRESENTATION DE L'ETUDE ET DES RESULTATS OBTENUS	59
3.1 PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DU DIABETE GESTATIONNEL A LA MRUN	59
3.2 MATERIEL ET METHODE	63
3.2.1.1 Population ciblée	63
3.2.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion	63
3.2.1.3 Recueil de données	64
3.3 ANALYSE DES RESULTATS	65
3.3.1 IDENTIFICATION DES FACTEURS DE RISQUE	65
3.3.1.1 Age maternel	66
3.3.1.2 L'IMC maternel préconceptionnel	67
3.3.1.3 Antécédents personnels de diabète gestationnel	67
3.3.1.4 Antécédents familiaux chez les apparentés de premier degré de diabète	68
3.3.1.5 Répartition des facteurs de risque au sein de la population.	69
3.3.1.5.1 Particularité des femmes n'ayant aucun facteur de risque	70
3.3.1.5.2 Particularités des femmes ayant les 4 facteurs de risque	70
3.3.2 SCHEMAS INSULINIQUES	70
3.3.3 OBJECTIFS DE PRISE EN CHARGE	71
3.3.3.1 Evolution des moyennes glycémiques après mise sous insuline	72
3.3.3.2 Evolution des objectifs glycémiques après mise sous insuline	75
3.3.4 SURVENUE D'HYPOGLYCEMIES	76
4 DISCUSSION	80
4.1 REPRESENTATIVITE DES FACTEURS DE RISQUE AU SEIN DE LA COHORTE DE DIABETE GESTATIONNEL TRAITE PAR INSULINE	80
4.1.1 AGE MATERNEL	80
4.1.2 IMC MATERNEL PRECONCEPTIONNEL	80
4.1.3 ANTECEDENT PERSONNEL DE DIABETE GESTATIONNEL	81
4.1.4 ANTECEDENTS FAMILIAUX DE DIABETE DE TYPE 2	82
4.1.5 CAS PARTICULIERS DE NOTRE COHORTE	82
4.1.5.1 Femmes sans facteur de risque	82
4.1.5.2 Femmes avec 4 facteurs de risque	82
4.2 PROTOCOLE D'UTILISATION D'ANALOGUE RAPIDE D'INSULINE	83
4.2.1 PLACE DES ANALOGUES RAPIDES D'INSULINE DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE GESTATIONNEL	83

4.2.1.1	Efficacité et sécurité	83
4.2.1.2	Bénéfice sur les hypoglycémies	84
4.2.2	GLYCEMIES MOYENNES	85
4.2.3	OBJECTIFS GLYCEMIQUES	87
4.2.3.1	Résultats glycémiques satisfaisants	87
4.2.3.2	Mauvaise réponse au traitement insulinique	87
4.2.3.2.1	Facteurs de risque	90
4.2.3.2.2	Variation pondérale	90
4.2.3.2.3	Schéma insulinique	91
4.2.4	HYPOGLYCEMIES	92
4.2.4.1	Hypoglycémies de fin de matinée	92
4.2.4.2	Hypoglycémies à jeun	93
4.2.4.3	Nombre important d'hypoglycémies	94
CONCLUSION		98
BIBLIOGRAPHIE		100
ANNEXES :		110

Liste des abréviations et acronymes :

ACHOIS : Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women

ACOG : American Congress of Obstetricians and Gynecologists

ADA : American Diabetes Association

ALFEDIAM : Association de Langue Française d'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques (maintenant SFD)

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ASMR : Amélioration du service médical rendu

ATCD : Antécédent

ATP : Adénosine triphosphate

AUDIPOG : Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

DASRI : Déchets d'activités de soins à risques infectieux

DG : Diabète gestationnel

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

FID : Fédération Internationale du Diabète

GH : Growth Hormone

HAPO : Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome

HAS : Haute Autorité de Santé

HCS : Human Chorionic Sommatomammotropin

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

HTA : Hypertension artérielle

IADPSG : International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

IGF : Insulin-like growth factors

IRS : Insulin Receptor Substrate

IMC : Indice de masse corporelle

IRS : Insulin receptor substrate

kg : Kilogramme

MEST : Mesoderm-specific transcript

mm : Millimètre

MRUN : Maternité régionale universitaire de Nancy

NDDG : National Diabetes Data Group

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

NPH : Neutral Protamine Hagedorn

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds ratio

PA : Pression artérielle

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

PG : Phosphatidylglycérol

RR : Risque relatif

SA : Semaine d'aménorrhée

SFD : Société Francophone de Diabète (ex ALFEDIAM)

TITAN : Third Injection Technique Workshop In Athens

Tables des figures

Figure 1 : Prévalence au niveau mondial de l'hyperglycémie pendant la grossesse en 2013

Figure 2 : Résultats concernant les principaux critères de l'étude HAPO

Figure 3: Influence épigénétique

Figure 4 : Prévalence des anomalies de tolérance glucidique à six ans chez les femmes ayant eu un diabète gestationnel dans l'étude DIAGEST 2

Figure 5 : Structure primaire de l'insuline

Figure 6 : Principales actions de l'insuline

Figure 7 : Profil d'activité type après injection sous-cutanée de l'insuline lispro (Humalog®) et de l'insuline Umuline® rapide

Figure 8 : Instruments pour l'injection d'insuline

Figure 9 : Sites d'injection

Figure 10 : Techniques d'injection. Avec ou sans pli cutané

Figure 11 : Influence de l'âge maternel dans la prévalence du DG

Figure 12 : Répartition des âges chez les femmes de moins de 35 ans

Figure 13 : Influence de l'IMC maternel préconceptionnel dans la prévalence du DG

Figure 14 : Influence des antécédents de DG chez les femmes non nullipares

Figure 15 : Répartition des facteurs de risque

Figure 16 : Evolution des glycémies moyennes sur les 14 derniers jours d'insulinothérapie

Figure 17 : Evolution des glycémies moyennes sur les 7 derniers jours d'insulinothérapie

Figure 18 : Moyennes glycémiques au sein de la cohorte avant et après insulinothérapie

Figure 19 : Objectifs glycémiques

Figure 20 : Répartition des hypoglycémies au sein de la cohorte de 48 femmes

Table des tableaux

Tableau I : Hyperglycémie pendant la grossesse chez les femmes (20-40 ans)

Tableau II : Seuils glycémiques pour le diagnostic du diabète gestationnel à partir d'un test de charge orale à 100 grammes de glucose (au moins deux valeurs anormales sont requises pour porter le diagnostic)

Tableau III : Classification des aliments selon leur index glycémique (d'après Jenkins et coll.) Référence pain de mie blanc = 100

Tableau IV : Les transporteurs du glucose

Tableau V : Les analogues d'insuline rapide

Tableau VI : Les insulines rapides humaines

Tableau VII : Les insulines d'action intermédiaire

Tableau VIII : Les analogues lents d'insuline

Tableau IX : Les mélanges préétablis

Tableau X : Pratique sportive recommandée ou non pendant la grossesse

Tableau XI : Facteurs de risque au sein de la population

Tableau XII : Schémas insuliniques

Tableau XIII : Test de Student

Tableau XIV : Moyennes glycémiques au sein de la cohorte avant et après insulinothérapie

Tableau XV : Objectifs glycémiques

Tableau XVI : Episodes hypoglycémiques : seuil, nombre et pourcentage

Tableau XVII : Hypoglycémies à jeun chez 6 patientes de la cohorte

Tableau XVIII : Profil des 15 patientes répondant moins bien au traitement insulinique

Tableau XIX : Hypoglycémies de fin de matinée

Tableau XX : Nombre important d'hypoglycémies

Tableau XXI : Objectif glycémique, taille de l'aiguille et IMC à la mise sous insuline chez les patientes ayant fait un nombre important d'hypoglycémies

Tables des annexes

Annexe 1 : Arbre décisionnel : prise en charge du DG à la MRUN

Annexe 2 : Fiche d'informations aux patientes

Annexe 3 : Fiche à la mise en place de l'insulinothérapie dans le cadre du diabète gestationnel à la MRUN

Annexe 4 : Fiche à la première consultation post insulinothérapie

Introduction

A travers le monde, la prévalence du diabète ne fait que s'accroître au fur et à mesure des années, contrôler son évolution constitue donc un enjeu de santé publique.

Le diabète gestationnel (DG), une anomalie de la tolérance glucidique mise en évidence au cours de la grossesse, ne fait pas exception.

C'est en 1909 que Sir J. Whitridge Williams décrivit pour la première fois la glycosurie pendant la grossesse. Au milieu du XXème siècle, James O'Sullivan mena une étude sur l'incidence du diabète de type 2 (DT2) au sein d'une cohorte de femmes ayant eu une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) pendant la grossesse. Des résultats de cette étude, il proposa en 1964, des critères diagnostiques du DG, associés à un risque accru de développer, quelques années plus tard, un DT2. Ce n'est qu'en 1967 que le terme de DG fut employé pour la première fois par un professeur en médecine interne danois, Jorgen Pedersen. [1]

Bien que désormais convenablement décrit, le DG laisse encore quelques incertitudes quant à sa prise en charge et de nombreuses études s'intéressent au sujet. Une prise en charge adéquate est nécessaire afin de limiter les conséquences néfastes sur la mère et son enfant. En effet, des corrélations sont désormais établies entre l'hyperglycémie maternelle et des complications materno-fœtales plus ou moins sévères. Outre les conséquences durant la grossesse, la femme atteinte d'un DG connaît un risque supérieur de développer dans les années futures un DT2. Pour l'enfant, le risque majeur est un poids de naissance important, appelé macrosomie, ce qui va avoir des répercussions obstétricales.

La prise en charge des patientes doit tenir compte des particularités physiopathologiques de la grossesse. Dans un premier temps, des mesures hygiéno-diététiques sont mises en place, tendant à contrôler la glycémie maternelle. En cas de non-atteinte des objectifs, une insulinothérapie peut être indiquée.

Nous avons réalisé une étude observationnelle à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy (MRUN), portant sur le protocole, mis en place en juin 2002, d'insulinothérapie par analogues rapides et incluant 48 patientes. La singularité du protocole réside dans l'instauration d'un délai entre l'injection de l'insuline et la prise alimentaire. Dans l'étude, nous nous sommes intéressés à deux critères : une diminution de la glycémie maternelle

après mise sous insuline, avec retour dans les objectifs fixés et la survenue éventuelle d'hypoglycémies précoces ou tardives.

Après avoir rappelé en quoi consiste le DG, ses complications, la stratégie diagnostique et la prise en charge, les résultats de cette étude seront présentés et discutés dans un second temps.

1 Le diabète gestationnel

1.1 Définition

De nos jours, la définition retenue est celle établie par 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*.»

[2]

Cette définition, bien qu'adoptée par toutes les sociétés savantes, présente 2 problèmes majeurs :

- Il s'agit d'une définition purement qualitative, ne précisant aucune dimension quantitative.
- Elle ne permet pas de distinguer 2 populations de patientes dont les enjeux materno-fœtaux sont sensiblement différents:
 - les femmes développant un trouble de la tolérance glucidique au cours de la grossesse, qui se normalisera en *post-partum*.
 - les femmes souffrant d'un trouble de la tolérance glucidique, antérieur à la grossesse mais non diagnostiqué auparavant.

1.2 Prévalence

De manière générale, la prévalence du diabète dans le monde s'intensifie à grande vitesse : on compte aujourd'hui près de 382 millions de personnes atteintes de la pathologie et on estime que ce chiffre pourrait atteindre les 592 millions d'ici 2035. [3]

Deux principales complications sont à craindre au cours de la grossesse, la survenue d'une hypertension artérielle (HTA) et l'apparition d'un DG.

L'estimation de la prévalence du DG pose problème du fait de la diversification des critères retenus dans les différentes études réalisées. Pour les études de population (incluant un

échantillon représentatif de la population dans une zone géographique donnée), les prévalences sont généralement comprises entre 2 et 6% avec des valeurs parfois bien plus hautes (10 à 22%) dans certaines populations comme en Inde [4] [5] ou au proche Orient. [6][7]

Néanmoins, la publication récente d'une directive de l'OMS relative au diagnostic de l'hyperglycémie pendant la grossesse devrait contribuer à la normalisation de l'approche d'estimation de la prévalence.

Dans l'Atlas du diabète de la Fédération Internationale du Diabète (FID), on retrouve une synthèse de la situation mondiale concernant l'hyperglycémie pendant la grossesse. (Tableau I)

Des données relatives à l'hyperglycémie pendant la grossesse étaient disponibles concernant 34 pays répartis à travers toutes les régions de la FID. Chaque région était bien représentée mais la majorité des résultats recensés provenait de pays à revenu élevé. [8]

Tableau I : Hyperglycémie pendant la grossesse chez les femmes (20-40 ans) [8]

HYPERGLYCÉMIE PENDANT LA GROSSESSE CHEZ LES FEMMES (20-40 ANS)

Prévalence mondiale (%)	16,9
Prévalence comparative (%)	14,8
Nombre d'enfants nés vivants dont la mère a présenté une hyperglycémie pendant la grossesse (millions)	21,4
Part pouvant être due au diabète préexistant à la grossesse (%)	16,0

D'après la FID, dans le monde sur l'année 2013, 21,4 millions d'enfants, soit 16,8% des enfants nés vivants, ont une mère ayant développé un trouble de la tolérance glucidique durant leur grossesse.

Parmi l'ensemble des hyperglycémies développées pendant la grossesse, la part de patientes souffrant d'un diabète préexistant est ici évaluée à 16%.

Notons également que d'après ces estimations, la prévalence mondiale comparative, c'est à dire la prévalence après prise en compte des méthodes et critères utilisés dans chaque étude pour déterminer les femmes souffrant d'hyperglycémie pendant la grossesse, atteint les 14,8%.

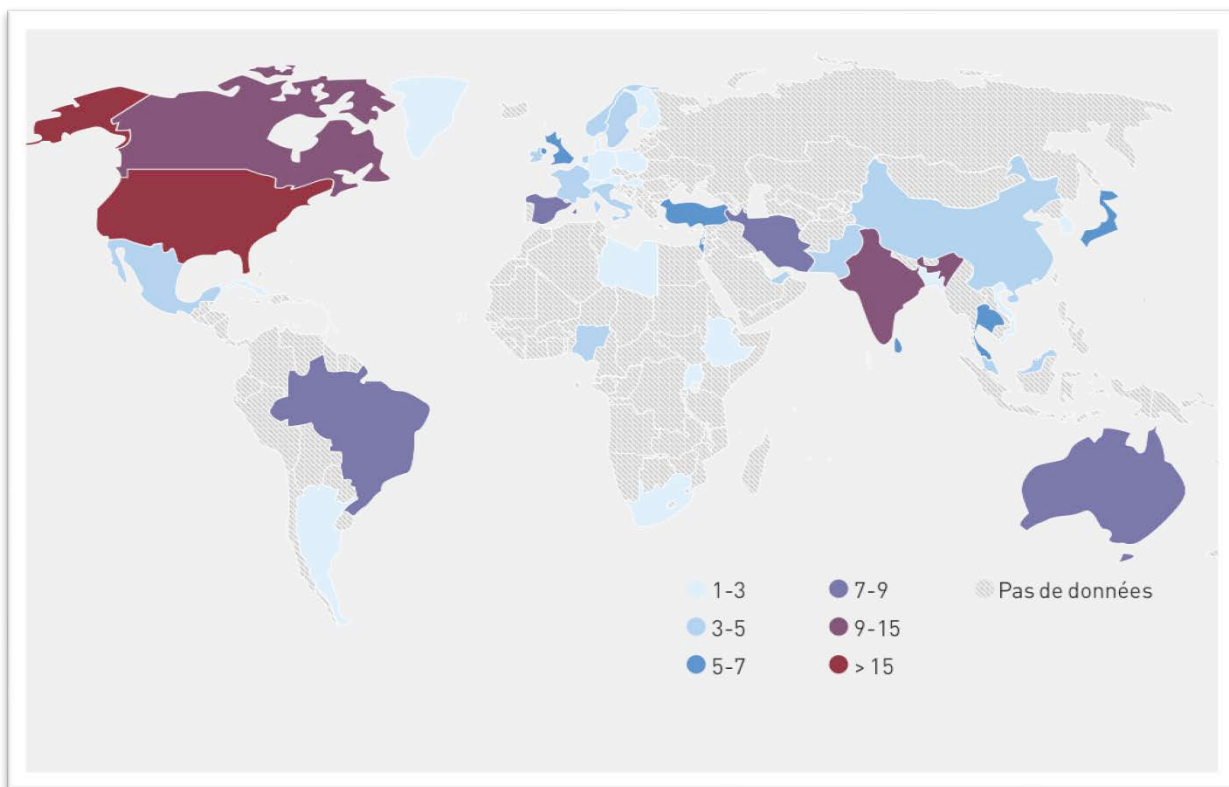


Figure 1 : Prévalence au niveau mondial de l'hyperglycémie pendant la grossesse en 2013 [8]

Les données de la FID montrent une grande disparité géographique de la prévalence de l'hyperglycémie pendant la grossesse. (Figure 1) La région Asie du Sud-Est semble être la plus touchée avec une prévalence de l'ordre de 25%. En Amérique du Nord et aux Caraïbes, ce chiffre atteindrait 10,4%. [8]

Il existe peu de données françaises. Le registre de l'Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie (AUDIPOG), qui rassemble les données de France métropolitaine, avance des prévalences de 3,8% en 2004 et 4,5% en 2005. Cependant, les critères de dépistage et les seuils diagnostiques variaient d'une étude à l'autre. [9]

Le Professeur Jean Jacques Altman, chef du service de diabétologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou, estime à 100 000 le nombre de patientes souffrant de DG chaque année. [10]

Les résultats tendent très majoritairement vers une augmentation de la prévalence du DG. Des disparités sont d'ores et déjà notables selon différents critères comme l'âge ou le

groupe ethnique. Il faut néanmoins rester prudent concernant ces résultats devant la grande disparité des critères d'inclusion.

1.3 Physiologie de la grossesse

1.3.1 Données physiologiques en dehors de la grossesse

En dehors de la grossesse, le foie est le seul producteur de glucose. Deux mécanismes participent à part égale à cette production hépatique de glucose :

- la glycogénolyse : mobilisation des stocks de glycogène hépatique constitués pendant les périodes postprandiales
- la néoglucogenèse : formation du glucose à partir de précurseurs

Après un repas, la glycémie augmente peu grâce à la stimulation de l'insulinosécrétion. L'insuline permet d'une part d'inhiber la production hépatique de glucose en jouant à la fois sur la glycogénolyse et la néoglucogenèse et d'autre part, elle favorise l'utilisation du glucose plasmatique par les tissus sensibles à son action (muscles, tissu adipeux). Parallèlement, la stimulation insulinique permet un stockage d'une partie du glucose ingéré sous forme de glycogène dans le foie et dans le muscle.

Le métabolisme énergétique est régulé par des hormones :

- l'insuline, hormone hypoglycémiante, permettant une mise en réserve des nutriments : glucose dans le foie, lipides dans les adipocytes et acides aminés dans les muscles. Elle intervient en phase postprandiale.
- le glucagon et l'hormone de croissance (*Growth Hormone*, GH), hormones hyperglycémiantes, activant la glycogénolyse et la néoglucogenèse et permettant ainsi les apports en glucose. Elles agissent quant à elles en période interprandiale. [11]

1.3.2 Données physiologiques au cours de la grossesse

Au cours de la grossesse, des modifications des métabolismes glucidique et lipidique interviennent afin de fournir en continu de l'énergie au fœtus malgré un apport alimentaire maternel intermittent.

Les glucides et les acides aminés sont essentiels au développement du fœtus. Le glucose est l'aliment exclusif du fœtus. La glycémie fœtale correspond à 50 à 60% de la glycémie maternelle. [12]

Au cours du premier trimestre de grossesse, il apparaît une nette augmentation de la sensibilité à l'insuline, avec une glycémie qui tend à diminuer. Lors d'une charge en glucose, une sécrétion accrue d'insuline (de l'ordre de 20%) est mise en évidence pendant la première phase suivant l'ingestion du glucose, tandis que la seconde phase (5 à 60 minutes après) reste inchangée. Les mécanismes de cette sécrétion accrue ne sont pas encore élucidés. Cette sensibilité importante permet un stockage de réserves énergétiques.

Au cours de l'évolution de la grossesse, cette sensibilité à l'insuline s'affaiblit pouvant conduire à une insulino-résistance. Cette dernière correspond à une efficacité moindre de l'insuline circulante sur la régulation de la glycémie. Bien que le mécanisme ne soit pas encore élucidé, on attribue la perte de sensibilité à l'insuline à divers facteurs :

- l'action d'hormones présentes au cours de la grossesse: la progestérone, les œstrogènes, la leptine (dont les taux s'élèvent progressivement au cours de la grossesse), le cortisol, la prolactine ou encore l'hormone lactogène placentaire (ou *Human Chorionic Sommatomammotropin*, HCS)
- la modification de la liaison de l'insuline à son récepteur
- des anomalies post récepteur (activité tyrosine kinase)
- la modification de l'insulinosécrétion

L'insulino-résistance permettrait de favoriser une mise en réserves afin d'anticiper les besoins énergétiques du fœtus.

Parallèlement, la production hépatique de glucose est stable au début de la grossesse mais nettement plus élevée au troisième trimestre : elle augmente ainsi de 15 à 30% pour répondre aux besoins du fœtus.

La réponse à l'insulino-résistance des cellules bêta pancréatiques est une augmentation de la sécrétion d'insuline, permettant de minimiser l'impact de cette résistance sur le glucose circulant. Cet état d'hyperinsulinisme est physiologique et réversible.

La grossesse se présente comme une période d'exacerbation du métabolisme avec une première phase anabolique et une seconde catabolique. Tout l'enjeu est d'apporter au fœtus l'énergie nécessaire à son bon développement sans toutefois oublier les besoins de la mère. L'organisme s'adapte à la situation par des changements transitoires du métabolisme glucidique que sont l'insulinorésistance compensée par un hyperinsulinisme. Dans le cas contraire, les glycémies sont fortement perturbées et le risque est le développement d'un DG. [11]

1.3.3 Modifications propres au diabète gestationnel

Les mécanismes précis ne sont pas encore clairement définis. Deux théories sont évoquées : une prédisposition au DT2 et une exacerbation des modifications métaboliques physiologiques au cours de la grossesse.

Le prédominance de l'un ou l'autre des facteurs, insulinorésistance et hyperinsulinisme, n'est pas établie dans le cadre d'un DG.

Kautzky-Willer A *et al* [13] ont montré que la sensibilité à l'insuline était réduite de 84% dans un groupe de femmes enceintes avec DG par rapport à des femmes normo-pondérées non enceintes.

Certaines études ont recherché à établir un lien entre DG et une mutation du gène de la glucokinase (enzyme principalement exprimée dans le foie et catalysant la formation de glucose 6 phosphate à partir de glucose et d'adénosine triphosphate (ATP)). Cependant, les résultats contradictoires obtenus ne permettent pas de conclure à une telle association. [14]

1.4 Facteurs de risque

De multiples facteurs de risque ont été identifiés, modifiables ou non, avec un impact plus ou moins important sur le risque de survenue d'un DG. Parmi ces critères, les suivants constituent la base du diagnostic de DG :

- Indice de Masse Corporelle (IMC) $>30 \text{ kg/m}^2$
- Antécédent (ATCD) de macrosomie avec poids de naissance $\geq 4,5 \text{ kg}$
- ATCD personnel de DG
- ATCD familiaux de diabète chez les apparentés de premier degré

- Origine ethnique familiale caractérisée par une forte prévalence de diabète :
 - Asie du Sud (spécifiquement Inde, Pakistan ou Bangladesh)
 - Caraïbes
 - Moyen Orient (spécifiquement Arabie Saoudite, Emirats arabes unis, Iraq, Jordanie, Syrie, Oman, Qatar, Kuwait, Liban ou Egypte)

Ces facteurs de risque sont ceux retenus par le NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) mais ne constituent pas une liste exhaustive.

On retrouve en effet d'autres facteurs de risque potentiels. Certains ne sont pas modifiables comme l'âge, le syndrome des ovaires polykystiques ou encore les facteurs obstétricaux (multiparité, prise de poids gestationnelle...) et d'autres le sont comme : l'obésité ou l'activité physique.

Une étude canadienne a comparé 2 groupes de femmes enceintes atteintes de DG. Le premier groupe suivait uniquement un régime diététique alors que le second pratiquait en plus une activité physique adaptée. Les résultats de l'étude ont montré que la pratique sportive était bénéfique, probablement comme pour le DT2, avec une amélioration de la sensibilité à l'insuline. [15]

Les facteurs de risque sont donc multiples et leur influence propre très variable. Ils sont pour certains modifiables, ce qui constitue un réel espoir de voir la prévalence du DG diminuer.

Les recommandations de 2010 du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), font état d'un « dépistage du DG en présence d'au moins un des critères suivants : âge maternel ≥ 35 ans, IMC ≥ 25 kg/m², antécédents de diabète chez les apparentés au 1er degré, antécédents personnels de DG ou d'enfant macrosome ». [16]

Ce sont ces critères qui sont retenus en pratique courante.

1.5 Complications

1.5.1 Etude HAPO

L'étude *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO) s'est déroulée entre juillet 2000 et avril 2006. Environ 25 000 femmes enceintes réparties dans 15 centres de 9 pays ont été recrutées pour cette étude observationnelle prospective. L'objectif était de clarifier le lien entre hyperglycémie maternelle et risque materno-fœtal dans le but d'améliorer la prise en charge du DG.

Afin d'optimiser l'objectivité de l'étude, elle s'est déroulée en aveugle, puisque ni les patientes ni les soignants ne furent tenus au courant des résultats glycémiques sauf si ces derniers dépassaient des valeurs prédéfinies comme critiques dans le diabète. Ces patientes furent alors exclues de l'étude.

L'étude s'est concentrée sur 4 conséquences majeures du DG:

- le poids de naissance et plus particulièrement la macrosomie
- l'accouchement par césarienne
- l'apparition d'hypoglycémies cliniques chez le nouveau-né
- l'hyperinsulinémie fœtale

Des paramètres comme la taille, le poids et la pression artérielle (PA) ont été enregistrés pour chaque patiente. Les soins prénatals et la prise en charge ont été standardisés dans les 15 centres.

Au plus près possible de la 28^{ème} semaine de grossesse, les femmes ont été soumises à une HGPO avec 75 grammes de glucose. Un échantillon sanguin a été prélevé chez les patientes à jeun puis à 1 heure et à 2 heures de la prise de glucose.

Du sang a été prélevé au niveau du cordon ombilical au moment de l'accouchement afin de mesurer les taux d'insuline (indexés sur les valeurs de peptide C) et de glycémie.

Après l'accouchement, des soins néonataux de routine ont été dispensés dans chaque centre.

Résultats de l'étude HAPO :

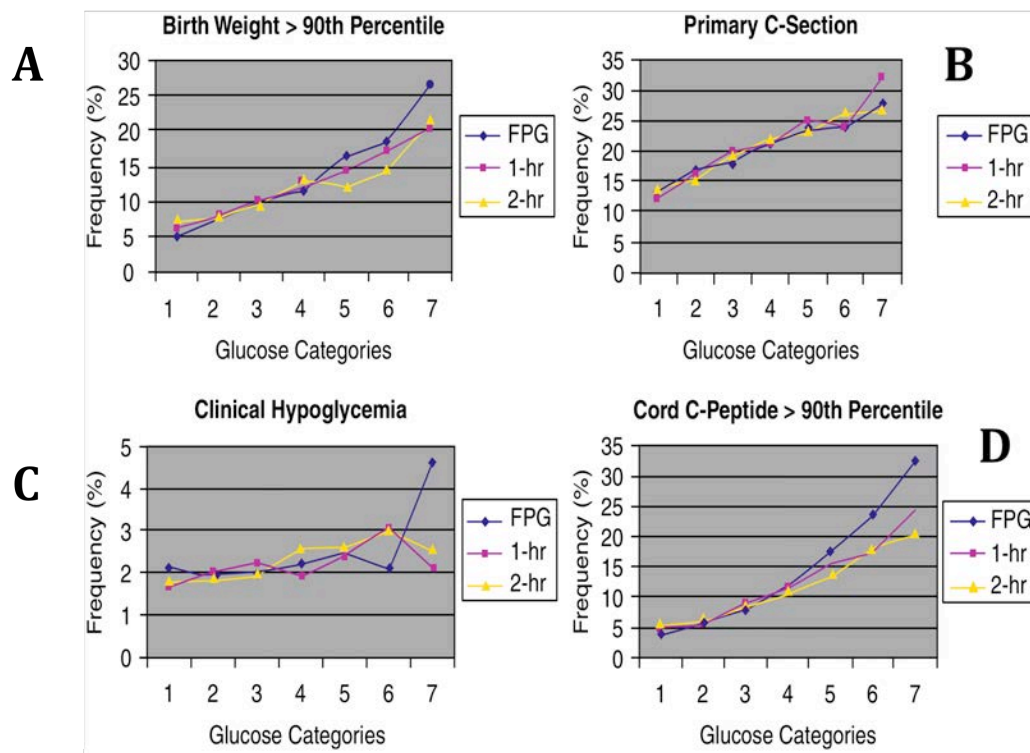
Les résultats ont été interprétés après ajustement sur les facteurs de confusion : centre, âge, ethnie, IMC, PA moyenne.

L'étude a mis en évidence une relation entre les glycémies maternelles mesurées entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée (SA) et la survenue de complications périnatales maternelles et fœtales : plus les glycémies maternelles sont élevées, plus la fréquence des complications augmente.

Les résultats concernant le poids de naissance élevé (macrosomie) et l'hyperinsulinémie fœtale sont particulièrement notables, le lien semble un peu moins marqué pour les naissances par césarienne et le risque d'hypoglycémies néonatales cliniques.

Afin de faciliter l'interprétation des résultats, les femmes ont été classées en fonction de leurs valeurs glycémiques en 7 groupes.

La figure 2 montre la fréquence du poids de naissances supérieur au 90^{ème} percentile (Figure 2A), des naissances par césarienne (Figure 2B), des hypoglycémies cliniques néonatales (Figure 2C) et de l'hyperinsulinisme fœtal (Figure 2D) en fonction des glycémies maternelles et ce pour la glycémie à jeun (FPG), à 1 heure (1-hr) et à 2 heures (2-hr) au cours de l'HGPO. [17]-[19]



A jeun (FPG):

Catégorie 1 : $\leq 0,75$ g/L

Catégorie 3 : 0,80-0,84 g/L

Catégorie 5 : 0,90-0,94 g/L

Catégorie 7 : $\geq 1,0$ g/L

Catégorie 2 : 0,75-0,79 g/L

Catégorie 4 : 0,85-0,89 g/L

Catégorie 6 : 0,95-0,99 g/L

Au bout d'une heure (1-hr):

Catégorie 1 : $\leq 1,05$ g/L

Catégorie 3 : 1,33-1,55 g/L

Catégorie 5 : 1,71-1,93 g/L

Catégorie 7 : $\geq 2,12$ g/L

Catégorie 2 : 1,06-1,32 g/L

Catégorie 4 : 1,56-1,71 g/L

Catégorie 6 : 1,94-2,11 g/L

Au bout de deux heures (2-hr):

Catégorie 1 : $\leq 0,90$ g/L

Catégorie 3 : 1,09-1,25 g/L

Catégorie 5 : 1,40-1,57 g/L

Catégorie 7 : $\geq 1,78$ g/L

Catégorie 2 : 0,91-1,08 g/L

Catégorie 4 : 1,26-1,39 g/L

Catégorie 6 : 1,58-1,77 g/L

Figure 2 : Résultats concernant les principaux critères de l'étude HAPO

Une relation positive entre hyperglycémie maternelle et complications périnatales, a également pu être démontrée concernant les 6 situations suivantes : [17]-[19]

- prématurité,
- dystocie des épaules ou accouchement traumatique,

- séjour en soins intensifs néonataux,
- hyperbilirubinémie néonatale,
- pré-éclampsie
- adiposité néonatale

1.5.2 Les complications fœtales

1.5.2.1 Les complications à court terme

1.5.2.1.1 Mortalité périnatale

Le surpoids et l'obésité pré-gestationnels ainsi que la macrosomie sévère constituent des facteurs de risque notables de décès périnataux.

Une étude de cohorte rétrospective incluant plus de 83 000 femmes et portant sur 12 ans, a évalué les décès au sein de 4 populations de femmes enceintes : mères sans diabète, mères avec DT1, mères avec DT2 connu avant la grossesse, mères avec DG.

La mortalité périnatale dans ce dernier groupe était de 8,9 pour 1000, ce qui est comparable à celle de la population générale (12,5 pour 1000). Dans le groupe de DT2 connus avant la grossesse, le chiffre atteignait 39,1 pour 1000.

Les femmes diagnostiquées avec un DG pendant la grossesse, qui s'est en réalité avéré être un DT2 en *post-partum*, ont été exclues de la catégories DG. Au sein de cette population, le taux de mortalité périnatale s'élève à 56,2 pour 1000. [20]

L'augmentation du risque de décès périnataux s'explique vraisemblablement par la part de DT2 méconnus.

1.5.2.1.2 Malformations

Le risque de malformations est modérément augmenté en cas de DG. Cette augmentation pourrait s'expliquer par l'existence de DT2 méconnus parmi les patientes présentées comme ayant un DG.

Les malformations les plus fréquemment rencontrées sont de type cardiaque, squelettique et cérébral, ce qui coïncide avec celles rapportées pour des diabètes antérieurs à la grossesse. [21]

1.5.2.1.3 Macrosomie

Elle se définit comme la valeur du poids de naissance variant entre 4 000 grammes et 4 500 grammes, selon les auteurs, ou supérieure au 90^{ème} percentile de courbes de références pour une population donnée. La macrosomie correspond à une réalité clinique mais n'est pas forcément synonyme de pathologie. [21]

Selon l'hypothèse de Pedersen [1], l'hyperglycémie maternelle engendre une hyperglycémie fœtale, à l'origine d'une réponse exagérée du fœtus à l'insuline (hyperinsulinémie fœtale), ceci pouvant être la cause de fœtopathies. Or l'insuline est le facteur de croissance essentiel du fœtus.

Il existe une relation linéaire entre le niveau de la glycémie maternelle et le risque de macrosomie fœtale et l'adiposité du nouveau-né, mise en évidence par différentes études. [22]

Il semblerait toutefois qu'une bonne prise en charge du DG, avec des traitements adaptés, diminuerait l'incidence de la macrosomie, comme décrit dans l'étude de Langer *et al.* [23] C'est une étude rétrospective cas-témoin incluant 3 populations de femmes enceintes : femmes avec DG traité, femmes avec DG non traité (diagnostiqué après 37 SA) et femmes non diabétiques (groupe témoin). Les résultats ont permis de montrer que le risque de macrosomie était significativement supérieur dans le groupe de DG non traité par rapport au groupe témoin (Odds ratio (OR) =2,66) mais pas pour le groupe DG traité par rapport au groupe témoin (OR=1,13).

Ainsi, une prise en charge adéquate du DG réduirait l'incidence de la macrosomie.

La macrosomie peut aussi être à l'origine de complications comme la dystocie des épaules, les fractures et les atteintes du plexus brachial.

1.5.2.1.4 Cardiomyopathie

Malgré le peu d'information disponible, la cardiomyopathie est habituellement reconnue comme une complication liée au DG. [21]

1.5.2.1.5 Détresse respiratoire néonatale

Trois facteurs peuvent expliquer que les enfants nés suite à un diabète gestationnel soient plus à risque de détresse respiratoire :

- La naissance prématurée : certaines équipes médicales ont tendance à adopter une démarche interventionniste en déclenchant l'accouchement ou en programmant une césarienne avant terme en cas de DG.
- Les anomalies de maturation du surfactant : un retard d'apparition du phosphatidylglycérol (PG), constituant essentiel du surfactant, après 34 SA dans le liquide amniotique a été démontré chez les femmes dont le diabète était mal équilibré par rapport à un diabète bien équilibré.
Une étude cas-témoin [24] a analysé la maturation pulmonaire au sein de 2 groupes de femmes enceintes : un premier groupe témoin avec des femmes non diabétiques et un second de femmes diabétiques (DG ou diabètes antérieurs à la grossesse). L'apparition du PG dans le liquide amniotique était retardée quelque soit le type de diabète mais davantage dans le cas de diabètes préexistants.
- Les naissances par césarienne augmentent notamment le risque de tachypnée transitoire par retard de résorption du liquide pulmonaire.

1.5.2.1.6 Hypoglycémie néonatale

Il apparaît très difficile de définir un seuil pour l'hypoglycémie néonatale, aussi il semblerait judicieux de choisir la valeur seuil en-deçà de laquelle le métabolisme énergétique cérébral ne peut être assuré. Ce seuil se situe généralement à 0,40 g/L (2,2 mmol/L) voire à 0,30 g/L (1,7 mmol/L) pour le prématuré. [25]

Elle peut avoir 2 causes : [21]

- La persistance en *post-partum* de l'hyperinsulinisme fœtal, ceci est plus fréquent en cas de mauvais équilibre du diabète maternel.
- L'existence d'une hyperglycémie maternelle au moment de l'accouchement, favorisant une production accrue d'insuline qui, chez le fœtus, persiste en excès 1 à 2 heures après la naissance.

Dans l'étude cas-témoin de Langer *et al.* [23] incluant 3 populations de femmes enceintes : un groupe témoin non diabétique, un groupe DG traité et un groupe DG non traité diagnostiqué après 37 SA, la fréquence des hypoglycémies était respectivement au sein des 3 groupes de : 2%, 6% et 18%.

L'étude HAPO a permis d'établir une relation faible entre la glycémie maternelle et la survenue d'hypoglycémies néonatales cliniques.

Il est à noter que le seuil de l'hypoglycémie fœtale est défini par chaque étude et au vu de l'hétérogénéité des critères, il est difficile d'apprécier réellement le risque d'hypoglycémies néonatales suite à un DG.

La macrosomie ainsi que le mauvais contrôle glycémique maternel constituent 2 facteurs de risque. [21]

1.5.2.1.7 Hypocalcémie et hyperbilirubinémie

L'hypocalcémie se définit par une concentration de calcium sanguin inférieure à 80 mg/L (2,0 mmol/L) ou 70 mg/L (1,75 mmol/L) chez le prématuré. La fréquence de l'hypocalcémie en cas de DG serait très faible (environ 1%).

L'hyperbilirubinémie est définie par une concentration de bilirubine supérieure à 120 mg/L (0,2 mmol/L). Il n'y a pas d'augmentation significative du risque d'hyperbilirubinémie en cas de DG. [21]

1.5.2.2 *Les complications à long terme*

1.5.2.2.1 Trouble de la tolérance glucidique

La plupart des études épidémiologiques réalisées montrent une prédisposition aux troubles glucidiques chez les enfants nés de mères diabétiques, y compris de DG. Ces troubles sont mis en évidence chez l'enfant et l'adolescent.

Neuf cohortes prospectives se sont intéressées au développement de troubles de la tolérance glucidique dans la descendance de femmes diabétiques. Trois cohortes concernaient les enfants de mères souffrant d'un diabète quelconque durant leur grossesse, les six autres ne visaient que des femmes ayant développé un DG.

Sept cohortes ont mis en évidence un excès de risque d'anomalie glucidique dans la descendance. Il est à noter que ce risque varie en fonction des populations puisque les neuf cohortes furent conduites au sein de populations diverses, à faible ou forte incidence de diabète. [26]-[34]

Un excès de risque d'anomalie de la tolérance glucidique est ainsi montré au travers de ces différentes études dans la descendance de patientes ayant développé un DG.

1.5.2.2.2 Surpoids et obésité

Dans les études sur les animaux, l'exposition *in utero* à l'hyperglycémie augmente le risque de pathologies cardio-vasculaires.

Une étude de Clausen *et al.* [35] s'est intéressée à la descendance de 3 populations de femmes enceintes : un groupe témoin n'ayant présenté aucun trouble de la tolérance au glucose durant la grossesse, un groupe de femmes atteintes de DG et un groupe de femmes DT1. Les résultats montrent que les enfants des femmes avec DG ont un risque doublé d'être en surpoids par rapport aux enfants du groupe témoin.

Cependant, il faut rester prudent quant à ces résultats puisqu'une fois encore, le rôle des facteurs de risque comme l'âge, la macrosomie fœtale, l'hygiène de vie, l'environnement socio-économique, n'est pas négligeable et difficilement dissociable.

Notons par ailleurs que le risque de développer un syndrome métabolique (de définition variable chez l'enfant) serait lui aussi accru dans la descendance de mères atteintes d'un DG. La encore, l'impact de l'ensemble des facteurs de risque du syndrome métabolique est à prendre en compte. [36]

Un article de Lehnen *et al.* [37] relate l'influence de l'épigénétique lors d'un DG. L'exposition à une hyperglycémie maternelle ne serait pas uniquement associée à un taux plus élevé de morbidité et de mortalité périnatales au sein de la descendance exposée mais serait également à l'origine d'une augmentation du risque de survenue d'une obésité et de pathologies cardiovasculaires et métaboliques tout au long de la vie. Il semblerait qu'une surnutrition fœtale conduise à des changements dans le développement de gènes importants, ce qui aurait des conséquences néfastes au niveau des fonctions neuroendocrines, homéostatiques et métaboliques. (Figure 3)

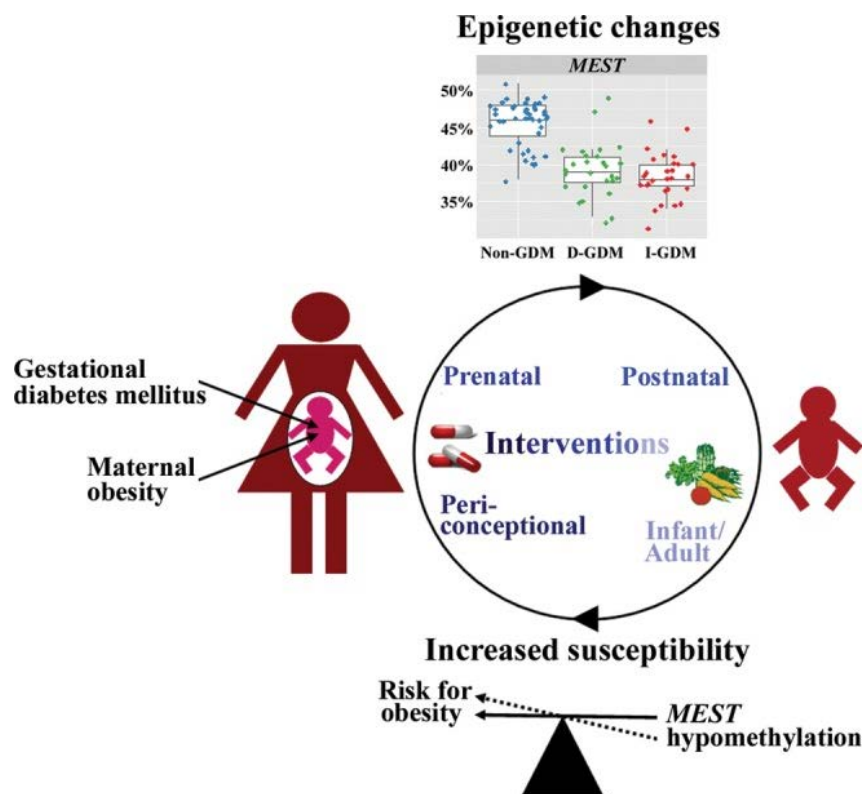


Figure 3: Influence épigénétique [37]

Les recherches ont porté sur plusieurs gènes et les résultats ont notamment permis de démontrer que, concernant le *mesoderm-specific transcript* (MEST), le taux de méthylation au sein de la descendance de femmes ayant développé un DG traité par des mesures diététiques ou insulino-requérant, était inférieur au taux de méthylation chez les enfants de femmes non diabétiques. Il a par ailleurs été déterminé qu'un taux plus faible de méthylation du MEST pourrait être à l'origine d'une obésité. (Figure 3)

De la même manière, les modifications épigénétiques concernant d'autres gènes impacteraient la susceptibilité d'un individu aux pathologies métaboliques, encourageant ainsi une nouvelle génération de population à risque. Comme l'épigénome semble plus vulnérable durant les périodes périconceptionnelle et intra-utérine qu'au cours de l'enfance et de la vie adulte, il paraît important d'intervenir précocement afin de rompre le cercle vicieux. (Figure 3)

1.5.3 Les complications maternelles

1.5.3.1 Les complications à court terme

1.5.3.1.1 L'hypertension artérielle et la pré-éclampsie

L'HTA gravidique se définit comme l'existence chez une femme enceinte, à partir de 20 SA, d'une PA systolique (PAS) ≥ 140 mm Hg et/ou d'une PA diastolique (PAD) ≥ 90 mm Hg, isolée, sans protéinurie.

Parfois cette HTA gravidique peut se compliquer en pré-éclampsie, ceci lorsqu'une protéinurie supérieure ou égale à 0,3 g/24h est détectée.

Le lien de causalité entre une hyperglycémie gravidique et la survenue d'une pathologie hypertensive au cours de la grossesse reste difficile à établir car différents facteurs de confusion coexistent : âge élevé, obésité, terrain familial...

L'étude HAPO mettait en évidence des résultats variables d'un centre à l'autre, allant de 1,4% à 11,4% pour la pré-éclampsie.

Une analyse secondaire de cette étude HAPO a permis d'établir une relation entre l'hyperglycémie maternelle et le risque de survenue d'une pré-éclampsie.

Toutefois, après application des facteurs de confusion, (centre, âge, parité, antécédents familiaux, IMC...) ce risque était réévalué à la baisse (OR entre 1,08 et 1,21). [18] [38]

Il semblerait donc qu'en absence de facteurs de co-morbidités associés, la relation entre hyperglycémie maternelle et pré-éclampsie soit moindre.

Le risque de pré-éclampsie semble être corrélé à la sévérité de l'hyperglycémie au moment du diagnostic et à l'équilibre glycémique après instauration du traitement.

Ceci justifie, d'après l'avis d'experts, d'une surveillance renforcée en cas de présence de facteurs de co-morbidités. [38]

1.5.3.1.2 Le risque infectieux

Bien que les données à ce sujet soient peu nombreuses, l'avis d'experts recommande le dépistage systématique et mensuel de la bactériurie asymptomatique par bandelette urinaire chez toute femme présentant un DG. [39]

1.5.3.1.3 Les complications obstétricales

Le DG s'associe à un sur-risque de césarienne.

L'étude HAPO a montré un continuum entre les taux de césarienne et les valeurs des glycémies à jeun ou à 1 et à 2 heures après un test de charge avec 75 grammes de glucose. Les pratiques obstétricales sont différentes d'un centre à l'autre, ce qui explique certainement la variabilité des taux de césariennes, situés entre 8,6% et 23,5%.

Lors de l'accouchement d'un nouveau-né de poids élevé, l'événement le plus à craindre, est la dystocie des épaules, c'est-à-dire que la tête du bébé s'engage mais pas les épaules. Cette dystocie peut se compliquer en élongation du plexus brachial.

Une étude a permis de mettre en avant que le taux de césariennes est un peu plus élevé : 18,3% en cas de bébé macrosome. [40]

1.5.3.2 Les complications à long terme

1.5.3.2.1 Récurrence du diabète gestationnel

Une revue systématique de Kim *et al* [41] indique des taux situés entre 30 et 84% selon les pays. Il semblerait que l'origine ethnique joue un rôle prédominant dans ces variations, les femmes non caucasiennes présenteraient le plus de risque de développer un DG lors d'une future grossesse.

Deux études ont également montré que la récurrence atteignait 75 à 77% dans les cas d'insulinothérapie à la grossesse précédente. [42] [43]

1.5.3.2.2 Le développement d'un diabète de type 1

La survenue d'un diabète de type 1 (DT1) suite à un DG est rare, aisément explicable par la physiopathologie du DT1. Cependant, dans certains cas, le DG permet de mettre en évidence un diabète qualifié d'« auto-immun » dont le risque est réel pour la patiente et nécessite une prise en charge. [48]

1.5.3.2.3 Le développement d'un diabète de type 2

Dans une revue systématique de la littérature, réalisée de 1965 à 2001 et faisant état de la relation entre la survenue d'un DT2 et les ATCD de DG, 28 sources ont été étudiées et

interprétées. Ces dernières variaient tant sur la durée de l'étude que sur les critères de diagnostic de DT2 et de DG.

Les études ont duré de 6 semaines à 28 ans en *post-partum* et les pourcentages concernant le développement d'un DT2 varient de 2,6% à 70% !

Après ajustement des facteurs de variation, il apparaissait une augmentation nette du taux de DT2 dans les 5 premières années suivant l'accouchement. [44]

Une autre revue systématique, publiée par Bellamy *et al*, [45] a été menée entre 1960 et 2009. Elle regroupait 675 455 femmes atteintes de DG et parmi elles, 10 859 ont développé un DT2. Le RR (risque relatif) de DT2 était de 7,43 et plus précisément de 4,69 moins de cinq ans après un DG et de 9,34 au-delà.

Une seule étude, DIAGEST 2, fait état de la situation française. Trois groupes de patientes ont été suivis durant 6,75 années dans la région Nord Pas de Calais: groupe témoin, groupe DG et groupe hyperglycémie modérée durant la grossesse.

L'étude a permis de montrer que 39,9% des patientes avec ATCD de DG ont développé par la suite, un trouble de la tolérance glucidique reparti comme suit : [46]

- DT2 : 18%
- intolérance au glucose : 13,4%
- hyperglycémie modérée à jeun : 8,5%

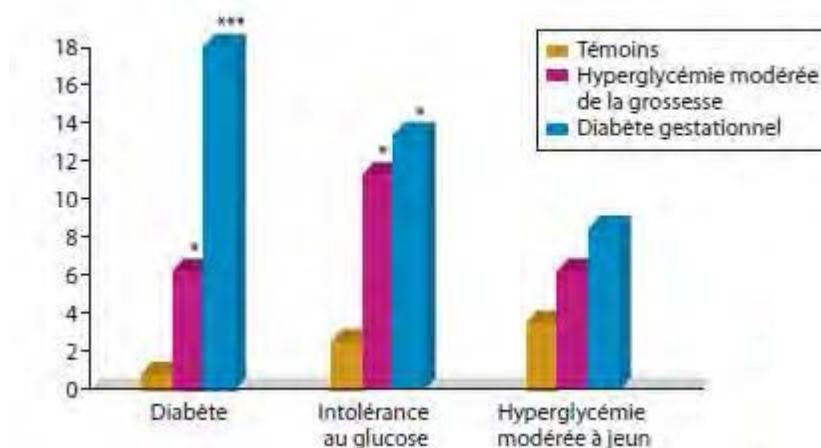


Figure 4 : Prévalence des anomalies de tolérance glucidique à six ans chez les femmes ayant eu un diabète gestationnel dans l'étude DIAGEST 2 [47]

De nombreuses études ont établi une relation nette entre DG et développement futur d'un DT2. Le risque serait multiplié par 7. Un ATCD de trouble plus modéré de la tolérance au

glucose lors de la grossesse augmente également le risque de développer un DT2 (2 à 3 fois).

Les facteurs suivants sont associés à un risque plus élevé de DT2 après un DG: [48]

- la surcharge pondérale
- le diagnostic de DG avant 24 SA
- la nécessité d'une insulinothérapie
- les glycémies, de l'HGPO diagnostique du DG, élevées à jeun, à 1 et 2 heures

Il faut également mettre en avant que le pourcentage de DT2 méconnus parmi les DG serait de 10 à 15% ! [49]

1.5.3.2.4 Risque cardio-vasculaire et syndrome métabolique

Le syndrome métabolique chez la femme se diagnostique sur la présence de 3 des 5 éléments suivants : tour de taille > 88 cm, triglycéridémie à jeun > 1,50 g/L (1,7 mmol/L), HDL-cholestérolémie < 0,50 g/L (1,2 mmol/L), PA \geq 130 ou \geq 85 mmHg, glycémie à jeun \geq 1,0 g/L (5,6 mmol/L).

Les études ont montré qu'un antécédent de DG augmente le risque de syndrome métabolique de 2 à 5 fois et le risque cardiovasculaire futur de 1,7 fois. [50]

1.6 Dépistage et diagnostic

1.6.1 Historique

Pendant de nombreuses années, le dépistage du DG se pratiquait aléatoirement selon les centres. En effet, aucun consensus n'avait été trouvé quant aux moyens, méthodes et seuils de diagnostic.

Ceci explique que les prévalences variaient aisément d'un centre médical à l'autre.

Les premiers critères diagnostiques du DG ont été proposés en 1964 par O'Sullivan et Mahan à partir de travaux réalisés dans les années 50.

Dans l'étude de O'Sullivan et Mahan, les mesures de la glycémie étaient obtenues par une méthode chimique réalisée sur sang total. Pour prendre en compte l'évolution des méthodes de mesure de la glycémie sur sang plasmatique, les valeurs seuils ont été converties par le *National Diabetes Data Group* (NDDG) en 1979. Ces seuils convertis dits « critères NDDG »

ont été adoptés par l'*American Diabetes Association* (ADA) et par l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) en 1986.

Carpenter et Coustan constataient pour leur part, que les techniques de dosage avaient également évolué et faisaient désormais appel à des réactions enzymatiques (glucose oxydase), ce qui imposait un nouveau facteur correctif par rapport aux travaux de O'Sullivan et Mahan. [51]

Ces critères sont ceux recommandés par l'ADA et sont inférieurs à ceux recommandés par le NDDG. (Tableau II) [51]

Tableau II : Seuils glycémiques pour le diagnostic du diabète gestationnel à partir d'un test de charge orale à 100 grammes de glucose (au moins deux valeurs anormales sont requises pour porter le diagnostic). [51]

Glycémie	O'Sullivan et Mahan (1964)	Conversion NDDG (1979) (valeurs arrondies)	Carpenter et Coustan (1982) (valeurs arrondies)
	Sang total	Plasma	Plasma
A jeun (g/L)	0,90	1,05	0,95
(mmol/L)	5,0	5,8	5,3
A 1 heure (g/L)	1,65	1,90	1,80
(mmol/L)	9,2	10,6	10,0
A 2 heures (g/L)	1,43	1,65	1,55
(mmol/L)	8,1	9,2	8,6
A 3 heures (g/L)	1,27	1,45	1,40
(mmol/L)	6,9	8,1	7,8

En 1996, le CNGOF et l'Association de langue française d'étude du diabète et des maladies métaboliques (ALFEDIAM) recommandaient un dépistage systématique du DG basé sur une stratégie en 2 temps.

Le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) de juillet 2005 aboutit à la conclusion suivante : « Il n'existe pas de méthode diagnostique de référence *gold standard* pour le diabète gestationnel. ». [50]

Entre 2005 et 2009, plusieurs études se sont intéressées au sujet du dépistage et du diagnostic du DG et ont permis de faire avancer la prise en charge. Parmi elles, nous pouvons rappeler l'étude HAPO, aide indispensable à l'élaboration des nouveaux critères.

En 2010, l'*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) a proposé de nouveaux critères de diagnostic du DG suite aux résultats des études menées. Il s'est ensuite posé la question de l'applicabilité de ces critères en France. C'est ainsi que la Société Francophone de Diabète (SFD) et le CNGOF ont proposé la rédaction d'un nouveau référentiel sur les modalités de prise en charge globale du DG. [52]

1.6.2 Qui diagnostiquer ?

Le DG est classiquement une complication du troisième trimestre de la grossesse. Cependant la définition fait état de femmes atteintes d'un DT2 antérieur à la grossesse, mais jusqu'alors non diagnostiqué. S'est alors posée la question de l'intérêt de dépister plus précocement le DG.

Rappelons que l'objectif de la prise en charge du DG est une réduction des complications materno-fœtales. Aucune étude n'a permis de justifier une diminution de ces complications par un diagnostic et une prise en charge précoce du DG.

D'autre part, deux stratégies de ciblage des femmes enceintes s'opposent :

- un dépistage systématique : il entraîne une augmentation du nombre de diagnostics positifs (augmentation de la prévalence) et impose la réalisation de tests inutiles ce qui représente un coût.
- un dépistage ciblé : au sein d'une population à faible risque, il limite le nombre de tests mais entraîne une méconnaissance de certains DG au sein de populations à fort risque.

Il apparaît évident que le bénéfice d'un dépistage n'est mis en évidence que chez des populations de femmes présentant un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : [53]-[55]

- surcharge pondérale, $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$,
- âge maternel ≥ 35 ans,
- ATCD familiaux au premier degré de diabète,
- ATCD personnels de macrosomie ou de DG.

Actuellement, il s'agit donc bien d'un dépistage ciblé élargi qui vise à mettre en évidence des cas de DG, s'appuyant sur des facteurs de risque clairement identifiés.

1.6.3 Quand et comment diagnostiquer le diabète gestationnel?

D'après les nouvelles recommandations, entre 24 et 28 SA, la méthode dite en 1 temps avec test de charge avec 75 grammes de glucose doit être retenue.

Il s'agit de la pratique, chez les femmes enceintes avec facteurs de risque, d'une HGPO avec 75 grammes de glucose avec mesure de la glycémie à T0 (c'est-à-dire de la glycémie à jeun) ainsi qu'à 1 et 2 heures après le test de charge.

Le diagnostic de DG est posé si une des valeurs suivantes est atteinte ou dépassée :

- **glycémie à jeun = T0 \geq 0,92 g/L (5,1 mmol/L)**
- **glycémie à 1 heure \geq 1,80 g/L (10 mmol/L)**
- **glycémie à 2 heures \geq 1,53 g/L (8,5 mmol/L)**

En présence de risques, une glycémie à jeun au cours du premier trimestre de grossesse doit être réalisée. Une valeur mesurée supérieure ou égale à 0,92 g/L à 2 reprises pose le diagnostic de DG.

Pendant de nombreuses années deux méthodes de dépistage se sont opposées : la méthode en deux temps et celle en un temps.

Rappelons pour mémoire, le principe de la méthode en deux temps :

1. Screening test de O'Sullivan : test de charge avec 50 grammes de glucose. Le seuil de positivité du test est une glycémie 1 heure après la charge \geq 1,30 ou 1,40 g/L. En cas de positivité, un second test est pratiqué. Pour des glycémies post charge \geq 2 g/L, le diagnostic est établi et ne nécessite pas d'HGPO.
2. Test diagnostique : HGPO avec 100 grammes de glucose, le matin à jeun. Une mesure de la glycémie à 0, 1, 2 et 3 heures est ensuite réalisée. Le diagnostic se fait si deux valeurs au moins sont supérieures ou égales aux seuils de positivité établis.

La méthode en 1 temps a l'avantage d'une meilleure tolérance, d'une réduction du délai de prise en charge et d'une meilleure observance.

Egalement, en absence de facteurs de risque mais en présence de biométries fœtales supérieures au 97^{ème} percentile ou d'un hydramnios, la recherche d'un DG doit être entreprise. [52][54][55]

1.6.4 Méthodes alternatives de dépistage

- La glycémie à jeun : la mesure de la glycémie à jeun entre 24 et 28 SA n'apparaît pas être une méthode pertinente pour le dépistage du DG.

- Les protéines glyquées :

Les études ayant évalué l'HbA1c comme méthode de dépistage du DG sont peu nombreuses et les données mettent en évidence une faible sensibilité de l'HbA1c.

Cependant, cette méthode pourrait être utilisée afin de dépister un diabète prégestationnel non diagnostiqué.

Les fructosamines : là encore, les travaux réalisés sur le dépistage du DG à partir des mesures de fructosamines sont peu concluants. La méthode n'est pas pertinente pour dépister un DG.

- La glycosurie : La corrélation entre glycémie plasmatique et glycosurie est mauvaise pendant la grossesse. Cette méthode n'est pas adaptée au dépistage du DG.
- La glycémie au hasard : la sensibilité de la mesure est faible dans toutes les études, ce qui rend cette méthode inexploitable pour le dépistage du DG.
- La glycémie postprandiale ne semble pas être plus adaptée que les autres méthodes alternatives développées ci-dessus.

[55]

En conclusion, aucune des méthodes alternatives n'est actuellement recommandée pour le dépistage du DG. [56]

Le DG doit être recherché chez les femmes présentant des facteurs de risque, et ce afin de permettre une prise en charge. L'objectif est de contrôler les glycémies maternelles corrélées aux risques de survenue de complications materno-fœtales.

La prise en charge repose sur une diététique adaptée, véritable base angulaire du traitement. En cas de non atteinte des objectifs glycémiques malgré l'adaptation du régime des patientes, une insulinothérapie peut être débutée selon un schéma adapté. La prise en charge repose également sur des conseils portant sur des mesures d'accompagnement des patientes : activité physique, autosurveillance glycémique, bilan en *post-partum*.

2 Prise en charge du diabète gestationnel

L'objectif de cette prise en charge est de mieux contrôler les glycémies maternelles, directement corrélées à des complications de sévérité variable pour la mère et son enfant.

L'étude ACHOIS (*Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women*) menée en Australie, avait pour but d'évaluer la pertinence d'une prise en charge associant mesures diététiques, autosurveillance glycémique et insulinothérapie dans les cas nécessaires, chez les femmes ayant un DG qualifié de « modéré » (glycémies à la limite du seuil de diagnostic). Le principal critère d'évaluation reposait sur la survenue de « complications néonatales graves », associant des événements divers comme les décès néonataux ou la dystocie des épaules.

Deux populations de femmes enceintes furent donc étudiées.

Au sein de la première, les femmes reçurent un traitement complet faisant appel à une prise en charge alliant diététique, autosurveillance glycémique et injection d'insuline si nécessaire, le deuxième groupe servait de témoins.

L'étude a montré une baisse des complications néonatales sévères dans le groupe d'intervention (1%) par rapport au groupe témoin (4%).

Toutefois, les 2 groupes ne sont pas apparus comme comparables après vérification. En effet, 3 facteurs considérés comme facteurs de risque de DG (âge élevé, groupe ethnique d'origine asiatique et multiparité) étaient significativement plus fréquents dans le groupe de femmes traitées.

16 nouveaux-nés (3%) avaient une dystocie de l'épaule dans le groupe témoin contre 7 (1%) dans le groupe intervention.

Il y a eu également 5 décès dans le groupe témoin, ce qui correspond à 1%. Ce chiffre interpelle d'autant plus que les femmes du groupe intervention étaient plus à risque, comme l'indique le biais de sélection énoncé ci-dessus. [51]

2.1 Prescription diététique

Une fois le diagnostic de DG posé, des mesures hygiéno-diététiques sont mises en place afin de contrôler la glycémie des patientes. En cas de non atteinte des objectifs, une insulinothérapie peut être envisagée. Rappelons que les objectifs concernent à la fois les glycémies à jeun et postprandiales.

A la MRUN, les objectifs sont les suivants :

- la glycémie à jeun doit être inférieure ou égale à 0,92 g/L (5,1 mmol/L) avec une tolérance jusqu'à 0,95 g/L (5,3 mmol/L). Autrement dit, une glycémie à jeun mesurée à 2 reprises supérieure ou égale à 0,92 g/L pose un diagnostic de DG mais le seuil fixé pour instaurer une insulinothérapie s'établit à 0,95 g/L.
- la glycémie postprandiale, 1 heure après la fin du petit déjeuner ou 1 heure 30 après la fin du déjeuner ou du dîner, doit être inférieure ou égale à 1,20 (6,7 mmol/L) ou 1,30 g/L (7,2 mmol/L) selon l'existence ou non d'une macrosomie fœtale.

La prescription diététique doit être adaptée à chaque patiente en tenant compte de son IMC préconceptionnel, de sa prise de poids pendant la grossesse ainsi que de ses habitudes de vie et notamment alimentaires.

L'apport recommandé se situe entre 25 et 35 kcal/kg/jour, fractionné en 3 repas et 2 ou 3 collations afin d'assurer une meilleure répartition quotidienne.

La ration calorique varie ainsi de 1600 à 2000 kcal/jour, mais doit être abaissée en cas de surpoids ou d'obésité d'environ un tiers sans toutefois descendre en dessous de 1600 kcal/jour.

L'alimentation doit être composée de 40 à 50% de glucides en privilégiant ceux à faible index glycémique et les fibres. [52] [57]

Les fibres alimentaires sont des sucres complexes non digestibles qui permettent ainsi de réguler le transit et de ralentir l'absorption des aliments et surtout des sucres. [58]

L'index glycémique se définit par le rapport, exprimé en pourcentage, entre l'aire sous la courbe de l'aliment étudié et l'aire sous la courbe de l'aliment de référence. [58]

Il s'agit du pouvoir hyperglycémiant d'un aliment par rapport à la référence de 100%, bien souvent du glucose (par exemple : un IG 50% correspond à un aliment élevant 2 fois moins la glycémie).

En d'autres termes, il permet de décrire l'influence de la consommation de glucides sur la glycémie en considérant le « type de glucides » contenu dans cet aliment.

L'index glycémique des aliments de consommation courante est indiqué dans le tableau III.

Tableau III: Classification des aliments selon leur index glycémique (d'après Jenkins et coll.) Référence pain de mie blanc = 100 [58]

Groupe d'aliments	Faible (<50)	Bas (50-75)	Intermédiaire (75-90)	Elevé (90-120)	Très élevé (>125)
Pain			pains riches en fibres	pains blancs	
Biscuits		riches en fibres	riches en céréales	sucrés	
Céréales du petit déjeuner			riches en fibres	traditionnelles mélanges avec fruits	traditionnelles sucrées
Céréales et dérivés		spaghettis	avoine, maïs, riz blanc	millet sarrasin	
Pommes de terre				pommes de terre classiques	
Légumes secs	lentilles, graines de soja	haricots blancs, haricots beurre, petits pois			
Produits laitiers		lait, yaourt, glace			
Fruits	cerise	pomme	banane	raisin sec	
Sucres	fructose	saccharose	glucose	miel	maltose

2.2 Surveillance glycémique

Chaque patiente possède un lecteur personnel de glycémie capillaire, dont le fonctionnement doit être connu. Cela nécessite donc une éducation de la patiente par l'équipe médicale.

Quotidiennement, ce sont au minimum 4 glycémies capillaires (le matin à jeun et après chacun des 3 repas) que la patiente doit effectuer et noter, ceci afin de vérifier la bonne régulation du taux de glucose dans le sang et, dans les cas concernés, l'efficacité du traitement par insuline et d'en adapter si besoin les doses.

2.3 Insulinothérapie

2.3.1 Régulation physiologique de la glycémie

2.3.1.1 Biosynthèse de l'insuline

L'information génétique nécessaire à la biosynthèse de l'insuline se trouve sur le chromosome 11 dans les cellules bêta des ilots de Langerhans.

Au départ, le gène est transcrit en ARN messager dans le noyau des cellules bêta pancréatiques. Cet ARN messager est ensuite transporté dans le cytoplasme et traduit sous forme de pré-pro-insuline. Après passage au niveau du réticulum endoplasmique, cette protéine perd une séquence peptidique et devient de la pro-insuline. Les ponts disulfures se forment à ce moment là. La pro-insuline poursuit sa migration dans le cytoplasme vers l'appareil de Golgi où débute sa conversion en insuline après perte du peptide C. Insuline et peptide C sont ainsi synthétisés en quantité égale.

C'est pourquoi le dosage du peptide C apparaît être un bon moyen d'estimer la production d'insuline. [59]

L'insuline est constituée de 2 chaînes polypeptidiques A et B, comportant respectivement 21 et 30 acides aminés. Ces 2 chaînes sont liées par 2 ponts disulfures. (Figure 5) Dans sa configuration spatiale, l'insuline forme un hexamère : 3 dimères situés autour d'un axe ternaire passant par 3 atomes de zinc.

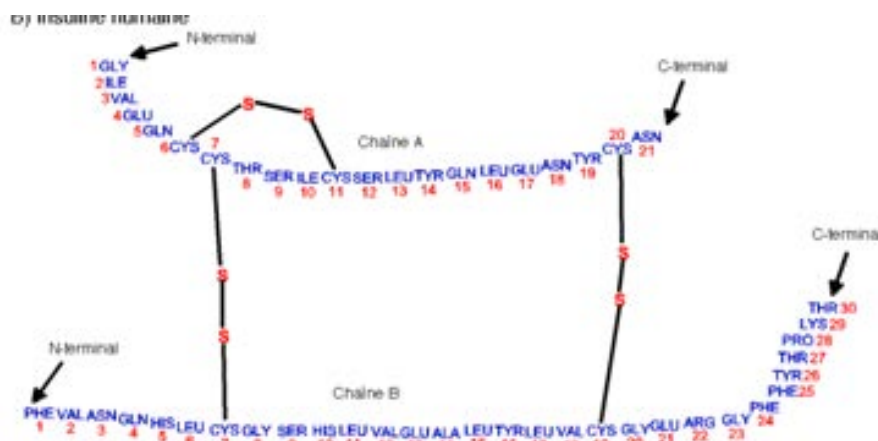


Figure 5 : Structure primaire de l'insuline [93]

2.3.1.2 Régulation de l'insulinosécrétion

La régulation physiologique se fait grâce aux nutriments et aux ions. Elle peut être modulée par des hormones et d'autres facteurs.

▪ Influence des nutriments

- Le glucose

Le glucose est le premier agent insulinoestimulant. La sécrétion insulinique s'adapte en permanence à la concentration plasmatique de glucose afin de maintenir une glycémie convenable.

- Les acides aminés

Le mécanisme d'action n'est pas encore bien connu mais l'action hypoglycémiante de la leucine fut la première découverte. D'autres acides aminés favorisent la sécrétion insulinique comme l'arginine, la lysine ou la méthionine.

Pour tous ces acides aminés, en dehors de la leucine, la concentration en glucose dans le milieu des cellules bêta conditionne la stimulation de l'insulinosécrétion. Ceci explique en partie, qu'un repas mixte élève moins l'insulinémie qu'un repas exclusivement glucidique.

- Les acides gras

Un repas riche en lipides a pour conséquence une augmentation du taux plasmatique des acides gras libres. Dans ces conditions, la réponse insulinique au glucose est augmentée. [59]

▪ Influence des ions

Une élévation de la concentration extracellulaire en potassium favorise la dépolarisation membranaire, ayant pour conséquence la stimulation de l'insulinosécrétion.

In vitro, c'est la présence en quantité importante de sodium dans la cellule bêta qui stimule la sécrétion d'insuline.

Enfin, le calcium semble avoir un double rôle : au niveau extracellulaire, il conditionne la réponse insulinique à un stimulus glucosé et son accumulation dans le cytosol de la cellule bêta serait à l'origine de la libération de l'insuline. [60]

- **Influence hormonale**

- Hormones inhibitrices

L'insuline : elle exerce un rétrocontrôle sur sa propre sécrétion. Toute variation de la glycémie (excès ou baisse) agirait en conséquence sur les cellules bêta.

L'adrénaline : elle exerce un puissant effet inhibiteur sur la synthèse et la sécrétion d'insuline sans que le mécanisme ne soit élucidé.

Elle augmente la glycogénolyse et la lipolyse.

La somatostatine : elle bloque la sécrétion d'insuline et de glucagon et favorise les hypoglycémies.

- Hormones stimulantes

Le glucagon : puissante hormone hyperglycémiante, elle vient contrebalancer, équilibrer les effets de l'insuline et possède un effet insulino-sécréteur dépendant de la concentration extracellulaire en glucose.

Le polypeptide pancréatique : son rôle n'est pas identifié.

Le Gastric Inhibited Peptide : il est responsable du pic précoce d'insuline. [60]

2.3.1.3 Libération et dégradation de l'insuline

L'insuline est libérée de façon pulsatile dans le plasma : une sécrétion basale est assurée par libération toutes les 15 minutes environ et un complément se fait par des oscillations lentes de 90 à 120 minutes, suite à des stimulations (repas).

L'insuline est majoritairement dégradée par le foie, le reste ayant lieu au niveau rénal. [61]

2.3.1.4 Action cellulaire de l'insuline

L'insuline se fixe sur des récepteurs transmembranaires, des glycoprotéines. La nature des effets dépend du type de cellules cibles : hépatocytes, adipocytes ou cellules musculaires. Le mécanisme d'action se résume en une cascade de réactions intracellulaires.

Une auto-phosphorylation du récepteur à l'insuline semble être le point de départ. Il y a alors activation de l'activité tyrosine kinase de ce récepteur. La suite n'est possible qu'en présence d'un substrat : *l'Insulin Receptor Substrate* (IRS-1), qui doit être phosphorylé pour stimuler à

son tour les transporteurs du glucose, la synthèse protéique (*via* la cascade de réactions), la synthèse lipidique, les activités de croissance et mitogènes.

Le transport du glucose du milieu extracellulaire vers le milieu cytoplasmique se fait *via* deux systèmes coexistants : un transport actif dû à des cotransporteurs sodium/glucose et un autre *via* de véritables transporteurs du glucose, constitués de chaînes glycoprotéiques.

Les principaux transporteurs du glucose ainsi que leurs localisations et fonctions sont indiqués dans le tableau IV.

Tableau IV : Les transporteurs du glucose

Transporteur	Localisation	Fonctions
GLUT-1	Cerveau, rein, colon, placenta, érythrocytes	Entrée du glucose.
GLUT-2	Foie, cellules bêta, pancréas, rein, intestin grêle	Entrée rapide et libération du glucose. Rôle dans la sécrétion d'insuline.
GLUT-3	Cerveau, rein, placenta	Entrée du glucose.
GLUT-4	Muscles (squelette et cœur), adipocytes	Entrée du glucose stimulée par l'insuline.
GLUT-5	Intestin grêle, rein, cerveau, adipocytes	Transporteur du fructose, faible affinité pour le glucose.

L'insuline est le principal régulateur des transporteurs du glucose. Elle entraîne la synthèse et la translocation des transporteurs afin de permettre la pénétration intracellulaire du glucose.

L'inhibition de ces transporteurs a pour conséquence une insulino-résistance et il semblerait que GLUT-4 soit le plus impliqué dans ce mécanisme. [62]

2.3.1.5 Rôle de l'insuline sur les métabolismes

▪ Métabolisme glucidique

L'insuline mobilise les voies d'utilisation du glucose : pénétration massive du glucose dans le foie, glycogénogenèse et glycolyse. Par ailleurs, elle inhibe la néoglucogenèse.

En cas de carence insulinaire, on assiste à une augmentation de la néoglucogenèse et à une action prépondérante du glucagon et de l'adrénaline favorisant ainsi la glycogénolyse. [63]

▪ Métabolisme lipidique

Au niveau plasmatique, l'insuline active une enzyme : la lipoprotéine lipase, intervenant dans l'épuration des lipoprotéines plasmatiques.

Au niveau du tissu adipeux, l'insuline stimule la lipogenèse (captation adipocytaire des acides gras où ils seront stockés sous forme de triglycérides et synthèse *de novo* d'acides gras) et elle inhibe la lipolyse.

Au niveau hépatique son action est comparable à ses effets sur le tissu adipeux.

La synthèse des acides gras est une voie peu importante dans le muscle.

L'insuline oriente ainsi le métabolisme vers le stockage des triglycérides dans le tissu adipeux.

La carence insulinaire entraîne les effets inverses : inhibition de la lipogenèse et activation de la lipolyse ce qui a pour conséquence la fonte du tissu adipeux. [63]

▪ Métabolisme protidique

L'insuline favorise l'anabolisme protidique par action directe sur l'incorporation des acides aminés dans les protéines en cours de synthèse.

La carence insulinaire s'accompagne donc d'une fonte musculaire majeure. [63]

▪ Autres effets de l'insuline

Des expérimentations *in vitro* et des études cliniques ont permis de mettre en évidence d'autres propriétés de l'insuline à savoir : anti-inflammatoire, antithrombotique et protectrice vis-à-vis du stress oxydant. [64]

De même, l'activité « mitogène » de l'insuline semble avérée lorsqu'elle se fixe sur les récepteurs à l'IGF-1.

Les facteurs de croissance IGF-1 et IGF-2 (*Insulin-like growth factors*) sont des polypeptides d'origine hépatique, de structure proche de celle de l'insuline ou de ses précurseurs. Ils ont

une action importante sur la croissance du cartilage et sur le métabolisme du glucose (action hypoglycémiante). [65]

Dans les conditions physiologiques, l'insuline présente une affinité nettement plus forte pour son propre récepteur que pour celui de l'IGF mais en cas de concentration élevée en insuline (ce qui se produit en situation d'insulinorésistance), l'affinité pour les récepteurs à l'IGF augmente significativement. [64]

Les principales actions de l'insuline sont représentées dans la figure 6.

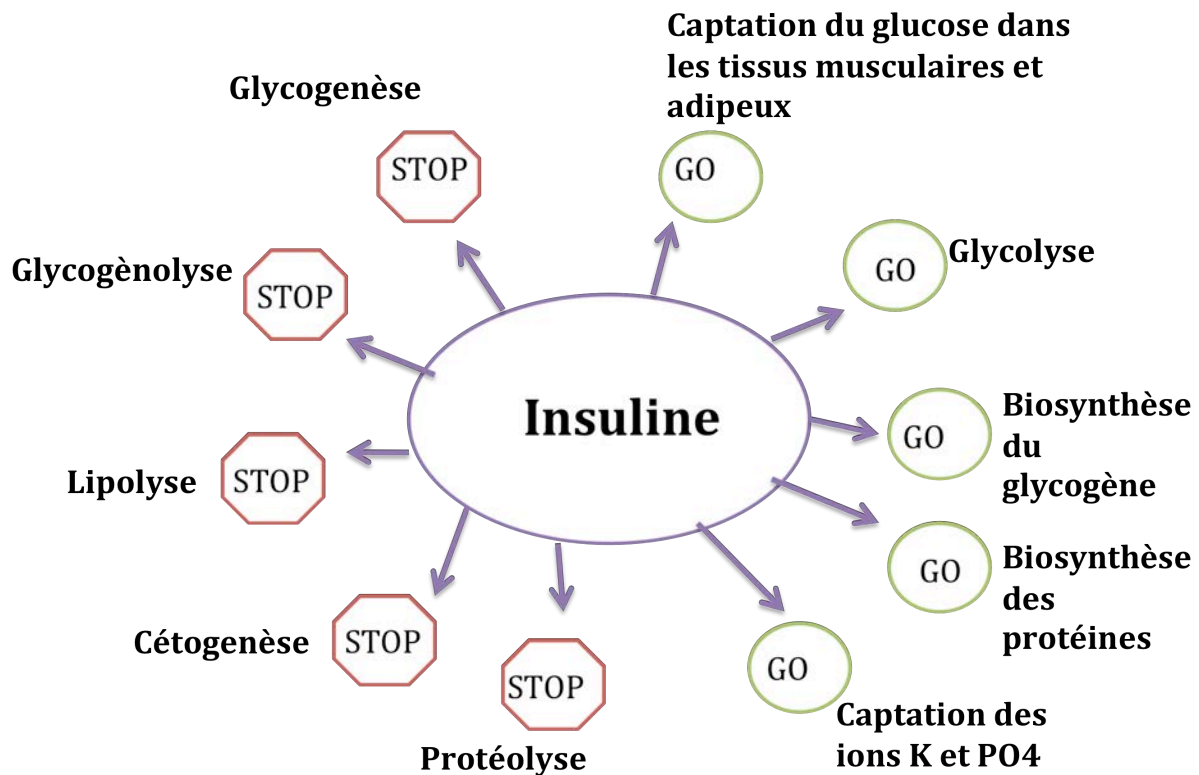


Figure 6 : Principales actions de l'insuline

2.3.1.6 Autres systèmes régulateurs

Les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) ainsi que le glucagon permettent une régulation immédiate de la glycémie. Ces hormones vont mobiliser rapidement les réserves de glucose. Leur action est ainsi prépondérante au niveau hépatique mais se généralise à tout l'organisme. On considère que l'adrénaline est glycogénolytique et le glucagon hyperglycémiant et stimulant de l'insulinosécrétion.

Le cortisol, glucocorticoïde sécrété par la corticosurrénale, et **la GH**, sécrétée par l'antéhypophyse, assurent une régulation progressive de la glycémie.

2.3.2 Types d'insulines

La sécrétion physiologique d'insuline suit 2 procédés :

- une insulinosécrétion basale visant à maintenir une glycémie acceptable en périodes interprandiales et de jeûne.
- des sécrétions prandiales permettant de limiter le pic d'hyperglycémie postprandial.

La mise en place d'une thérapeutique insulinique a pour objectif de mimer cette régulation physiologique tout en s'adaptant aux besoins propres de chaque patiente. C'est pourquoi, la réalisation d'un cycle glycémique, indiquant les glycémies à différents moments de la journée est indispensable afin de déterminer si l'apport insulinique doit corriger des hyperglycémies suite à un repas ou bien si la sécrétion physiologique basale est également défaillante.

Les insulines utilisées de nos jours en thérapeutique, proviennent toutes de procédés de génie génétique faisant souvent appel à la technique de l'ADN recombinant produit par *Escherichia coli* ou une autre bactérie.

On parle d'insuline humaine pour les insulines ayant une séquence d'acides aminés parfaitement identique à celle de l'insuline humaine, les insulines dites « analogues » ont subi une ou des substitutions d'acides aminés permettant de modifier les caractéristiques physico-chimiques et la cinétique de l'absorption sous-cutanée. [67]

2.3.2.1 Les analogues rapides











L'insuline a une tendance spontanée à former des hexamères qui doivent, après injection sous-cutanée, devenir monomères, condition *sine qua non* à leur diffusion dans la circulation systémique.

Les recherches ont montré que l'IGF-1 ne subissait pas ce phénomène appelé « auto-association ». Etant donnée la similitude de structure entre insuline et IGF-1, il apparaissait clair que ce phénomène d'« auto-association » dérivait de la structure de l'extrémité carboxyle de la chaîne B de l'insuline, seule variation entre les 2 entités. Les 2 acides

aminés jouant un rôle majeur dans ce phénomène sont la proline et la lysine en position B28 et B29 dans l'insuline humaine native. C'est en modifiant la nature de ces acides aminés que fut synthétisé le premier analogue rapide. [68]

Les analogues rapides, actuellement sur le marché, sont présentés dans le tableau V.

Tableau V: Les analogues d'insuline rapides [69]

Insulines	Nom commercial	Flacon	Cartouche	Stylo jetable 100 U/ml 3ml	Action des insulines*		Spécificités
	Laboratoire	100 U/ml	100 U/ml 3ml		délai	Durée	
Analogues d'insuline rapide : action très rapide 	NovoRapid® NOVONORDISK			NovoRapid FlexPen 	5 mn	+/- 3h	Injection à faire au moment du repas compatible avec les pompes portables
	Humalog® LILLY			Humalog KwikPen 			
	Apidra® SANOFI AVENTIS		ClikSTAR JuniorSTAR 	Apidra SoloSTAR 	5 mn	+/- 3h	








Leur pharmacocinétique et pharmacodynamie sont calquées sur les hyperglycémies postprandiales. Leur profil est très proche : [68]

- action immédiate dès l'injection
- pic d'activité 30 à 40 minutes après injection
- fin de l'action 3 à 4 heures après injection

2.3.2.2 Les insulines rapides humaines

Leurs durée d'action et modalités d'administration sont décrites dans le tableau VI.

Tableau VI: Les insulines rapides humaines [69]

Insulines	Nom commercial	Flacon	Cartouche	Stylo jetable 100 U/ml 3ml	Action des insulines*		Spécificités
	Laboratoire	100 U/ml	100 U/ml 3ml		délai	Durée	
Insulines d'action rapide 	Umuline® Rapide LILLY				20 à 30 mn	4h à 6h	Injection à faire 20 à 30 mn avant le repas
	Insuman® Rapide SANOFI AVENTIS			Insuman Optiset Rapid 			
	Actrapid® NOVONORDISK		Actrapid Penfil® 				

A titre d'exemple, la figure 7 représente le profil d'action sur la glycémie d'une insuline rapide (Umuline® rapide) et d'un analogue rapide (Humalog®) en fonction du temps.

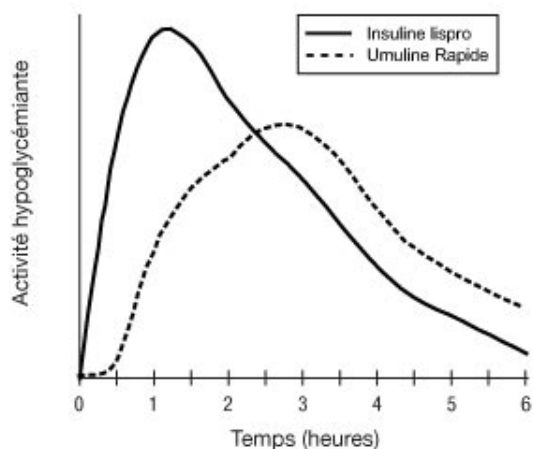


Figure 7 : Profil d'activité type après injection sous-cutanée de l'insuline lispro (Humalog®) et de l'insuline Umuline® rapide. [70]

2.3.2.3 Les insulines d'action intermédiaire




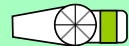




Elles sont obtenues en mélangeant de l'insuline humaine et de la protamine en présence d'une petite quantité de zinc et de phénol. Les protamines sont des protéines basiques. L'intervention d'enzymes (protaminases) est nécessaire pour dissocier le complexe insuline-protamine et permettre ainsi l'action de l'insuline.

On parle d'insuline NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*), Hagedorn étant le nom du chercheur danois qui découvrit la molécule de protamine.

L'action de l'insuline intermédiaire débute environ 45 à 60 minutes après l'injection et dure une douzaine d'heures. [68]

Les insulines de ce type, actuellement commercialisées, sont répertoriées dans le tableau VII.

Tableau VII: Les insulines d'action intermédiaire [69]

Insulines	Nom commercial	Flacon	Cartouche	Stylo jetable 100 U/ml 3ml	Action des insulines*		Spécificités
	Laboratoire	100 U/ml	100 U/ml 3ml		délat	Durée	
Insulines d'action intermédiaire 	Insulatard® NPH NOVONORDISK			Insulatard NPH InnoLet  Insulatard FlexPen 	1h	10h à 12h	Injection soit au moment du repas soit indépendante des repas Insuline laiteuse : bien agiter avant injection
	Umuline® NPH LILLY			NPH Pen 			

Le stylo NPH Pen s'appelle également NPH KwikPen®.

2.3.2.4 Les analogues lents ou prolongés de l'insuline

Les analogues lents ont pour objectif de maintenir un niveau basal satisfaisant.

◆ L'insuline détémir (Levemir®)

L'effet retard est dû à un phénomène d'acylation (chaîne carbonée greffée sur l'acide aminé en position B29). Ceci a pour conséquence une fixation massive de l'insuline sur l'albumine du plasma et des liquides interstitiels. Le temps nécessaire pour assurer le « débobinage » de l'insuline à partir de son support albuminique est à l'origine de l'action prolongée.

La durée d'action couvre généralement une période de 14 à 18 heures ce qui implique que pour réguler la glycémie basale, 2 injections quotidiennes peuvent être nécessaires. [68] (Tableau VIII)


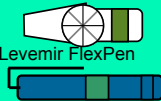






◆ L'insuline glargine (Lantus®)

Le procédé d'obtention est tout autre que pour la détémir : il s'agit de modifier la structure de l'insuline (2 résidus arginine sont ajoutés en position B31 et B32 pour allonger la chaîne B de l'insuline) afin qu'elle ait un pH proche de celui de l'organisme. L'insuline glargine, bien soluble dans la solution commerciale acide, a tendance à recristalliser sous la peau. C'est le temps de dissolution des cristaux ainsi formés qui confère son effet retard à l'insuline glargine. Pour favoriser cette recristallisation, une quantité de zinc est ajoutée à la préparation. (Tableau VIII)

La durée d'action couvre une journée de 24 heures mais les effets atteignent un maximum 10 à 12 heures après injection et baissent ensuite progressivement. [68]

Les analogues lents s'administrent davantage le soir.

Tableau VIII: Les analogues lents d'insuline [69]



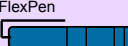








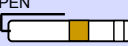

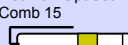

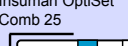

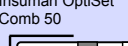
Insulines	Nom commercial	Flacon	Cartouche	Stylo jetable 100 U/ml 3ml	Action des insulines*		Spécificités
	Laboratoire	100 U/ml	100 U/ml 3ml		délai	Durée	
Analogues d'insuline d'action lente	Levemir® NOVONORDISK			Levemir InnoLet Levemir FlexPen 	1h30	Action > à 14h et jusqu'à 24h selon dose d'insuline et type de diabète  Ne pas mettre en contact avec autres insulines	
Analogues d'insuline d'action lente 	Lantus® SANOFI AVENTIS		ClikSTAR JuniorSTAR 	Lantus SoloSTAR 	1h30	Jusqu' à 24h Injection indépendante des repas mais à heure régulière  Ne pas mettre en contact avec d'autres insulines	

Un nouvel analogue lent, l'insuline dégludec (Tresiba®) a obtenu l'AMM pour la prise en charge du DT1 et du DT2 insulino-requérant de l'adulte bien que son amélioration du service médical rendu (ASMR) soit jugée inexistante. [71]

2.3.2.5 Les mélanges préétablis

Les mélanges préétablis d'une insuline de durée d'action intermédiaire et d'un analogue rapide ou d'une insuline rapide sont indiqués dans le tableau IX.

Tableau IX: Les mélanges préétablis [69]

Insulines	Nom commercial	Flacon 100 U/ml	Cartouche 100 U/ml 3ml	Stylo jetable 100 U/ml 3ml	Action des insulines * dans la majorité des cas		Spécificités
	Laboratoire				délai	Durée	
Il existe des mélanges préétablis de certaines des insulines ci dessus Le chiffre indiqué représente le pourcentage d'insuline rapide							
Analogues d'insuline rapide + Insuline de durée d'action intermédiaire 	Novomix® 30			FlexPen 	5 mn	jusqu'à 10 à 12h	Injection au moment des repas. Agiter l'insuline avant l'injection
	Novomix® 50 Novomix® 70 NOVONORDISK						
	Humalog® Mix 25 Mix 50 LILLY		 	Humalog Mix25 Pen et KwikPen  Humalog Mix50 Pen et KwikPen 			
Insuline rapide + Insuline de durée d'action intermédiaire 	Mixtard® 30 NOVONORDISK				20mn	Jusqu'à 10 à 12h	Injection 20 à 30 mn avant le repas. Agiter l'insuline avant l'injection
	Umuline® Profil 30 LILLY			Umuline Profil 30 PEN 			
	Insuman® Comb 15 SANOFI AVENTIS			Insuman OptiSet Comb 15 			
	Insuman® Comb 25 SANOFI AVENTIS			Insuman OptiSet Comb 25 			
	Insuman® Comb 50 SANOFI AVENTIS			Insuman OptiSet Comb 50 			

La commercialisation des stylos Insuman® s'est arrêtée en octobre 2012.

2.3.3 Les effets indésirables potentiels de l'insulinothérapie

[72]

- **Réaction d'hypersensibilité systémique ou choc anaphylactique** : bien qu'extrêmement rares, ces effets peuvent avoir de graves conséquences.
- **Lipodystrophie** : cet effet n'est à craindre que si l'alternance des sites d'injection n'est pas respectée.
- **Œdème** : il peut survenir en début de traitement et là encore, il est souvent transitoire.

- **Réactions au point d'injection** : rougeur, tuméfaction, douleur, démangeaisons, hématomes. Ces manifestations sont généralement transitoires et disparaissent en cours de traitement.

- **Hypoglycémie** : En général, sont considérées comme hypoglycémies chez les patients diabétiques, toute glycémie inférieure à 0,6 g/L (3,3 mmol/L) avec une sensation de malaise. A la MRUN, par principe de précaution chez la femme enceinte, le seuil retenu se situe à 0,7 g/L (3,9 mmol/L), seuil de déclenchement des phénomènes de contre-régulation. L'objectif est de déterminer un intervalle glycémique de sécurité : entre 0,7 g/L et 1,2 ou 1,3 g/L, qui garantisse une marge avant d'atteindre le seuil réel d'hypoglycémie (fixé à 0,6 g/L).

Il s'agit de l'effet indésirable le plus fréquent en cas d'insulinothérapie [72]. Il est en lien direct avec le mode d'action de l'insuline. L'hypoglycémie, parfois ressentie mais parfois bien tolérée, survient lorsque la dose administrée dépasse les besoins réels en insuline. Elle dépend bien évidemment de la dose injectée mais aussi de l'alimentation et de l'activité physique.

L'hypoglycémie sévère peut conduire à la perte de conscience et/ou à des convulsions et dans un cas extrême, elle peut entraîner le décès.

2.3.4 L'insulinothérapie en pratique dans le diabète gestationnel

L'insulinothérapie est indiquée dès lors qu'un des objectifs glycémiques n'est pas atteint après 7 à 10 jours de prise en charge diététique. Actuellement, l'objectif glycémique retenu par le CNGOF est une glycémie à jeun inférieure ou égale à 0,95 g/L. Concernant les mesures postprandiales, aucune étude n'a permis de privilégier la mesure de la glycémie à 1 ou 2 heures après le début ou après la fin des repas, ni les seuils à retenir : 1,30 g/L ou 1,40 g/L à 1 heure et 1,20 g/L à 2 heures. Il semblerait néanmoins que ce dernier seuil soit à recommander. [73]

On pourra débuter l'insulinothérapie d'emblée si la glycémie à jeun est supérieure à 1,30 g/L. [52]

L'insulinothérapie doit être instaurée en milieu hospitalier afin d'encadrer la patiente dans cette thérapeutique nouvelle, de lui enseigner les techniques et de lui prodiguer les conseils utiles à sa prise en charge.

Au cours de son hospitalisation, la patiente rencontre une diététicienne qui lui aménage son alimentation : elle établit le traitement diététique que la patiente devra suivre. La patiente apprend les bons gestes concernant la surveillance de sa glycémie mais aussi l'injection des doses d'insuline.

2.3.4.1 Activité physique et alimentation

Une activité physique adaptée, en absence de contre indications médicales et obstétricales, permettrait de lutter contre l'insulinorésistance et serait donc bénéfique. [15]

Les recommandations de l'ACOG, encouragent la pratique de certains sports et mettent en garde contre d'autres pendant la grossesse. (Tableau X)

La pratique de 30 minutes d'exercice par jour est recommandée.

La répartition glucidique est déterminée par la diététicienne.

Tableau X: Pratique sportive recommandée ou non pendant la grossesse [74]

Sports recommandés	Sports déconseillés
1. marche	1. ski
2. jogging/course à pied	2. équitation
3. gymnastique	3. hockey sur glace
4. natation	4. football
5. cyclisme	5. basketball
6. danse	6. plongée

2.3.4.2 Autosurveillance de la glycémie

Rappelons que l'autosurveillance glycémique doit être réalisée entre 4 et 6 fois par jour (au minimum à jeun et après chacun des 3 repas) et notée dans un carnet de suivi.

Chaque patiente possède un stylo auto-piqueur et un lecteur de glycémie capillaire. Ces appareils fonctionnent avec des consommables et il faut bien évidemment veiller à la compatibilité entre stylo et lancettes et entre lecteur et bandelettes.

Les étapes suivantes sont à respecter:

- Se laver les mains de préférence à l'eau chaude pour faciliter la circulation sanguine. Ne pas utiliser d'alcool ou une autre solution alcoolique qui fausserait le résultat de la glycémie.
- Placer la lancette dans l'auto-piqueur et la bandelette dans le lecteur.
- Se piquer le doigt (éviter la pulpe et préférer les bords) afin d'obtenir une goutte de sang.
- Déposer cette goutte sur la bandelette en suivant les instructions du lecteur.
- Lire le résultat sur la fenêtre d'affichage du lecteur.
- Noter ce résultat dans le carnet de suivi.
- Jeter la lancette dans le collecteur adapté.

2.3.4.3 Injection sous-cutanée de l'insuline

2.3.4.3.1 Conservation de l'insuline

Avant ouverture, elle se conserve au réfrigérateur entre 2° et 8°C.

Après ouverture, l'insuline se conserve à température ambiante ne dépassant pas 30°C. [72]

L'insuline doit être sortie du réfrigérateur au moins 1 heure avant son injection.

2.3.4.3.2 Dispositifs d'injection de l'insuline

Il existe trois dispositifs pour l'injection de l'insuline : les seringues à insuline, les stylos à insuline rechargeables et les stylos d'insuline pré-remplis jetables. (Figure 8)

Les stylos rechargeables s'utilisent avec des cartouches dont il faut s'assurer de la compatibilité.



Figure 8 : Instruments pour l'injection d'insuline [75]

A la MRUN, seuls les stylos pré-remplis sont utilisés dans le traitement du DG, c'est pourquoi nous n'aborderons que cette technique.

2.3.4.3.3 Technique d'injection de l'insuline

Une injection doit être réalisée selon les étapes suivantes :

- Se laver les mains.
- S'il s'agit d'une insuline retard, il se peut que l'aspect soit « laiteux », dans ce cas, retourner une dizaine de fois le stylo afin de remettre l'insuline en suspension.
- Visser une aiguille neuve sur le stylo. La taille de l'aiguille, déterminée par le médecin, dépend généralement de l'épaisseur cutanée et détermine à quelle profondeur l'insuline est libérée, autrement dit, la « couche cutanée » dans laquelle l'administration se fait. L'injection intramusculaire est à éviter puisqu'elle favorise l'apparition d'hypoglycémies.
- Purger le stylo pour la première utilisation en libérant quelques unités d'insuline. Ceci permet aussi d'éliminer une éventuelle bulle d'air et de vérifier le bon fonctionnement du dispositif.
- Choisir la zone d'injection : la quantité d'insuline absorbée et la vitesse vont dépendre du site d'injection, comme indiqué dans la figure 9.

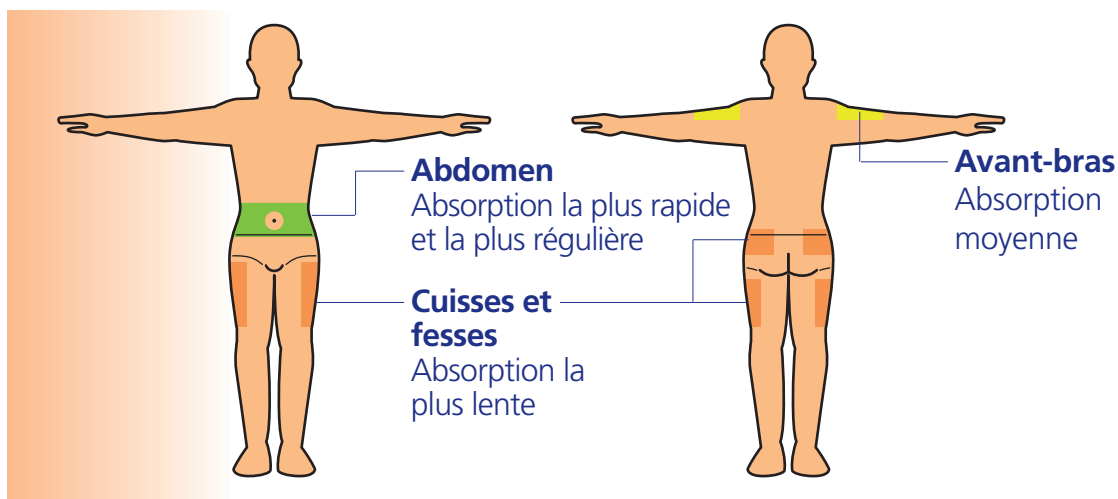


Figure 9 : Sites d'injection [75]

L'abdomen serait la meilleure zone d'injection, il faut toutefois veiller à ne pas être trop proche du nombril. Le bras est également une zone bien adaptée. En revanche, il est plus compliqué d'effectuer soi-même l'injection. Au niveau des cuisses et des fesses, l'absorption est assez lente.

Il faut varier les sites d'injection pour éviter l'apparition d'effets indésirables.

Il est recommandé de changer quotidiennement de point d'injection dans une même zone et de changer de zone au bout de quelques jours.

- Appliquer à l'aide d'un coton de l'alcool modifié ou une autre solution alcoolique sur la peau au niveau de la zone d'injection.
- Choisir la technique d'injection : à 45° ou 90° et avec ou sans pli cutané.
- Injecter l'insuline dans le tissu sous-cutané. (Figure 10)

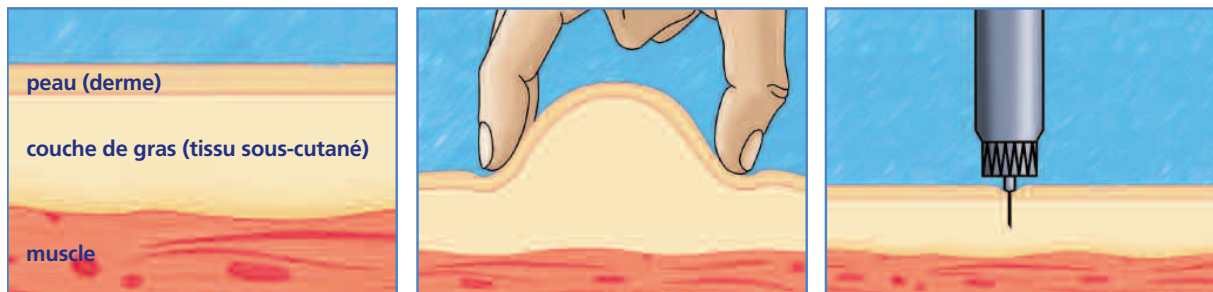


Figure 10 : Techniques d'injection. Avec ou sans pli cutané. [75]

- Ne pas retirer l'aiguille immédiatement mais attendre une dizaine de secondes afin d'éviter que l'insuline ne ressorte au point d'injection.
- Jeter l'aiguille dans le collecteur adapté.

2.3.4.3.4 Schéma d'injection de l'insuline

Une femme enceinte ayant une glycémie à jeun élevée aura besoin de rétablir un taux basal d'insuline et se verra administrer un analogue lent ou une insuline d'action intermédiaire. Il faudra dans ce cas privilégier la NPH.

En cas d'hyperglycémies postprandiales, on aura recours aux analogues rapides d'insuline. Les données concernant l'utilisation des insulines lispro (Humalog®) et aspart (NovoRapid®) pendant la grossesse sont rassurantes en ce qui concerne leur sécurité et leur efficacité. [73] Les schémas d'administration de l'insuline vont dépendre des profils glycémiques de chaque patiente.

2.3.4.4 *Reconnaissance et gestion des hypoglycémies*

Comme nous l'avons évoqué dans une précédente partie, la survenue d'hypoglycémies est l'effet indésirable majeur du traitement par insuline.

Savoir reconnaître les signes d'une hypoglycémie est primordial afin de la gérer au mieux.

On distingue les hypoglycémies non ressenties où les symptômes ont disparu, des hypoglycémies symptomatiques.

Les symptômes d'une hypoglycémie sont classés comme indiqué ci dessous : [76]

- les signes dysautonomiques : sueurs, palpitations, tremblements, faim
- les signes neuroglucopéniques : troubles de la concentration, difficultés à parler, incoordination motrice, sensation d'ébriété
- les signes non spécifiques : fatigue brutale, céphalées, nausées, paresthésies notamment péri-buccales, troubles de la vision notamment diplopie
- autres : nervosité, irritabilité, angoisse, changement d'humeur...

Savoir se re-sucrer

Si la personne est consciente et capable de s'alimenter, il est conseillé d'arrêter toute activité et de prendre 15 grammes de sucre, ce qui correspond à trois morceaux de sucre, ou à une barre de céréales ou à un verre de soda. Il faut surveiller une nouvelle chute possible de la glycémie trente minutes plus tard. [76]

Si l'hypoglycémie survient avant un repas, le re-sucrage n'est pas indiqué, la prise alimentaire prévue comblant naturellement l'hypoglycémie.

En cas de perte de connaissance, une injection de glucagon (Glucagen®, à conserver au réfrigérateur) par un membre de l'entourage est nécessaire. C'est pourquoi, il faut toujours insister sur l'importance pour un patient diabétique d'avoir un kit à proximité.

Dans les cas très sévères, le patient sera conduit à l'hôpital. [76]

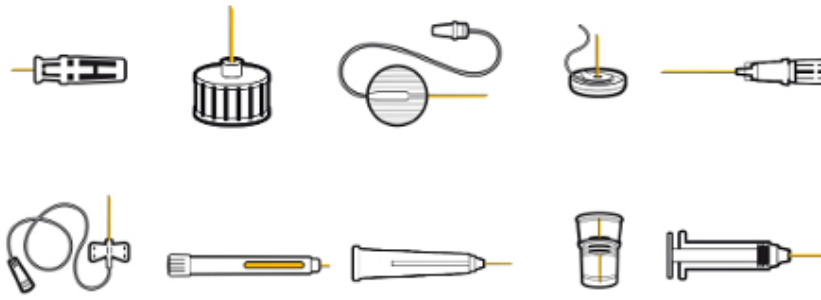
2.3.4.5 *Elimination des déchets*

Le pharmacien rappellera à sa patiente que les aiguilles ainsi que les consommables nécessaires à l'injection de l'insuline, ne doivent pas être éliminés dans leurs ordures ménagères mais bien dans des collecteurs spécifiques : les boîtes DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux). Ces dernières sont dispensées à la pharmacie.

Le site internet de la Fédération Française des Diabétiques explique simplement la démarche à suivre : [77]

« On met donc dans le collecteur DASRI » :

- lancettes,
- aiguilles à stylo,
- seringues d'insuline ou de glucagon,
- cathéters pré-montés avec aiguille pour les porteurs de pompe...



Les 10 catégories de piquants

« On n'y met pas »:

- bandelettes sanguines ou urinaires,
- tubulures exemptes de piquants,
- cotons,
- ni stylos et flacons d'insuline (qui sont des contenants de médicament).

La collecte des boîtes DASRI est désormais bien organisée sur le territoire. Bon nombre de pharmacies récupèrent les collecteurs mais le patient a le choix, il peut consulter sur le site de DASTRI la géo localisation des points de collecte et déposer son collecteur dans l'endroit qui lui convient. [78]

2.4 Surveillances médicale et obstétricale lors de la grossesse et conduite à tenir en *post-partum*

Une consultation médicale régulière est nécessaire en cas de DG mais le renforcement du suivi, par rapport à une grossesse classique, est à évaluer pour chaque patiente.

L'apparition de complications propres au DG, comme la macrosomie chez l'enfant ou l'HTA chez la mère, doit être recherchée.

Le choix de la voie d'accouchement et d'un éventuel déclenchement dépendent notamment du poids estimé de l'enfant et sont également évalués au cas par cas.

Conduite à tenir en *post-partum*

◆ Surveillance de la glycémie

Le DG est une situation à risque de développer ultérieurement un DT2, il faut donc s'assurer que la patiente fera les démarches nécessaires à sa bonne prise en charge.

Dans les recommandations de 2010, le CNGOF précise « qu'après un DG, chez les patientes ayant des troubles mineurs de la glycorégulation et en surcharge pondérale, les modifications du mode de vie réduisent de moitié le risque de DT2 ». [79]

◆ **Surveillance du poids :**

En cas de surcharge pondérale, il est souhaitable d'y remédier en changeant ses habitudes de vie.

◆ **Risque thrombo-embolique**

Comme nous l'avons précédemment évoqué, les femmes développant un DG sont plus souvent en surpoids, le risque thrombo-embolique est de ce fait, majoré. Il faut donc rester vigilant sur ce point. [80]

◆ **Allaitement**

L'allaitement aurait un effet protecteur sur le risque de survenue d'un diabète ultérieur chez l'enfant de mère diabétique. Cependant, il y a très peu d'études s'intéressant au risque suite à un DG.

Sur une population d'Indiens Pimas d'Arizona, à forte prévalence de DT2, Pettitt *et al.* [81] ont étudié de manière rétrospective, l'association entre pratique de l'allaitement et survenue d'un DT2 chez l'enfant. Après ajustement des facteurs de confusion, les résultats montrent que les enfants allaités ont des taux significativement inférieurs de DT2 à l'âge adulte.

L'allaitement est encouragé chez toutes les femmes dont c'est le souhait.

◆ **La contraception**

La contraception doit être choisie en fonction du risque cardiovasculaire de chaque patiente et non de son antécédent de DG. [80]

La prise en charge du DG repose sur un ensemble de mesures pluridisciplinaires. La diététique constitue la base du traitement, elle s'adapte aux besoins de chaque patiente tout en prenant en compte sa situation physiopathologique. Lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints, et ce en dépit de mesures hygiéno-diététiques, la suite de la prise en charge repose sur une insulinothérapie, calquée sur le profil glycémique singulier de chaque femme enceinte. Actuellement en France, les antidiabétiques oraux n'ont pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le traitement du DG.

3 Présentation de l'étude et des résultats obtenus

3.1 Protocole de prise en charge du diabète gestationnel à la MRUN

Il n'existe pas de référence *gold standard* pour la sélection de la population à risque de DG ou la mise en place d'un traitement insulinaire. En revanche, un consensus est établi concernant le dépistage et le diagnostic du DG. A la MRUN, le dépistage du DG répond aux recommandations de 2010. Au cours du premier trimestre de grossesse, une mesure de la glycémie à jeun doit être réalisée s'il existe une suspicion de DT2. Les facteurs de risque de DT2 sont les suivants : [82]

- Age > 45 ans
- Surpoids* surtout si répartition abdominale de la graisse ou si associé à inactivité physique
- Antécédents familiaux de diabète de type 2 (parents ou fratrie)
- Origine ethnique non caucasienne et/ou migrant
- ATCD d'hyperglycémie modérée à jeun ou d'intolérance au glucose
- ATCD de diabète transitoire à l'occasion d'un stress majeur ou d'une corticothérapie
- ATCD de DG ou d'accouchement d'un nouveau-né pesant plus de 4 kg
- PA > 140/90 mm Hg ou HTA traitée
- HDL cholestérol < 0,35 g/L et/ou triglycérides élevés** ou dyslipidémie traitée
- Syndrome des ovaires polykystiques

* : IMC > 25 kg/m² pour l'ADA ou > 28 kg/m² pour l'HAS

** : triglycérides ≥ 2,50 g/L pour l'ADA ou ≥ 2,00 g/L pour l'HAS

Si la glycémie à jeun s'avère supérieure ou égale à 1,26 g/L (7 mmol/L), valeur seuil fixée par les recommandations, une seconde mesure sera pratiquée avant de poser le diagnostic de DT2 antérieur à la grossesse. (arbre décisionnel de la prise en charge en annexe 1)

Si la glycémie à jeun mesurée à 2 reprises est supérieure ou égale à 0,92 g/L mais strictement inférieure à 1,26 g/L, le diagnostic de DG est posé sans réalisation d'une HGPO.

Une femmes entre 24 et 28 SA, ayant une glycémie inférieure à 0,92 g/L, et présentant au moins un des facteurs de risque suivants, définis par les recommandations, fera un test de charge avec 75 grammes de glucose (comme décrit au chapitre dépistage) :

- Age maternel ≥ 35 ans,
- IMC ≥ 25 kg/m²,
- ATCD de diabète chez les apparentés au premier degré,
- ATCD personnels de DG ou d'enfant macrosome.

Précisons que le diabète chez les apparentés de premier degré ne concerne en théorie que les DT2.

Ces critères sont ceux retenus en France par le CNGOF et non ceux établis par l'IADPSG.

Une fois le diagnostic de DG posé, la patiente bénéficie d'une prise en charge médicale et diététique dans le but de mettre en place une alimentation adaptée et de lui prodiguer les conseils hygiéno-diététiques indiqués.

La diététique constitue réellement la base de la prise en charge. La répartition glucidique ainsi que les apports caloriques sont déterminés dans un double objectif : satisfaire les besoins propres à chaque patiente tout en limitant la prise de poids, qui comme nous l'avons vu, est un facteur de risque de complications. Les besoins sont très variables d'une femme à l'autre. Ils dépendent entre autres de l'IMC préconceptionnel, de la prise de poids gestationnelle et des habitudes de vie (alimentation, activités sportives...). L'apport recommandé se situe en général entre 25 et 35 kcal/kg/jour mais peut être modulé en fonction de chaque situation. La répartition glucidique quotidienne débute généralement par une ration de 30 grammes de glucides au petit déjeuner.

L'objectif est d'assurer les besoins caloriques pour la grossesse et la répartition des glucides pour stabiliser au mieux les glycémies. Les consignes diététiques ne doivent être ni trop restrictives ni trop permissives !

L'insulinothérapie ne sera envisagée qu'après 7 à 10 jours de prise en charge diététique si les objectifs ne sont toujours pas atteints. Pendant cette dizaine de jours, la patiente doit suivre et noter ses glycémies grâce à son lecteur personnel de glycémie. Ceci est indispensable afin de surveiller l'évolution des glycémies.

En cas de nécessité d'insulinothérapie, la patiente est alors hospitalisée quelques jour pour la mise en place de son traitement.

Un cycle glycémique est réalisé par une double mesure sur sang capillaire. Le premier cycle se fait avec le lecteur de la patiente et le second est déterminé au laboratoire d'analyses biologiques de la maternité. Cette double mesure a pour objectif de s'assurer de la fiabilité

du lecteur de la patiente. Il apparaît évident qu'une variabilité certaine existe due au lecteur. Une fois celui-ci évalué par le cycle glycémique, on considère les mesures fiables puisqu'il s'agit d'une répétition de glycémies dans les mêmes conditions.

Un cycle consiste en 6 mesures quotidiennes de glycémie : le matin à jeun, après le petit déjeuner, avant le déjeuner, après le déjeuner, avant le dîner et après le dîner.

La mesure de l'HbA1c n'est pratiquée que si les glycémies sont très significativement élevées car cela peut être un signe de DT2 méconnu. Une mesure de HbA1c supérieure ou égale à 6,5% signe un DT2.

Les conditions du prélèvement sanguin, pour la mesure de la glycémie à jeun, pèsent également sur le diagnostic : le trajet de la patiente pour aller au laboratoire ainsi qu'un prélèvement douloureux peuvent venir fausser la mesure.

Durant son séjour à la maternité, la patiente apprend les gestes nécessaires à l'auto-administration de l'insuline. Il est primordial que ceux-ci soient maîtrisés afin de lui garantir la meilleure prise en charge possible dans des conditions autonomes.

Il semble également important de veiller à la manière dont les patientes se lavent les mains en rappelant que les solutions hydro-alcooliques faussent les résultats des glycémies capillaires tout comme les crèmes cosmétiques pour les mains ou le corps !

Une fois un certain équilibre glycémique trouvé, la patiente peut rentrer à domicile. Elle reste en contact avec le médecin afin de pouvoir éventuellement ajuster les doses d'insuline si les valeurs dépassent les seuils fixés.

Les objectifs à atteindre lors d'une prise en charge à la MRUN sont les suivants :

- ◆ glycémie à jeun $\leq 0,92$ g/L avec une tolérance jusqu'à 0,95 g/L
- ◆ glycémie postprandiale $\leq 1,20$ ou 1,30 g/L, variable selon le retentissement fœtal (macrosomie)
- ◆ moyenne glycémique comprise entre 0,87 (4,83 mmol/L) et 1,04 g/L (5,78 mmol/L) [83]

On note un accroissement du taux de macrosomie si la glycémie moyenne dépasse 1,04 g/L et de la même manière, il est mis en évidence une augmentation du taux de retard de croissance *in utero* si la glycémie moyenne est inférieure à 0,87 g/L. [83]

Les patientes notent à leur domicile chaque glycémie dans un carnet, ce qui leur permet d'ajuster les doses après avis médical. Afin d'apprécier l'efficacité du traitement, le médecin se réfère d'une part aux moyennes glycémiques calculées par le lecteur de la patiente, ces

moyennes reflètent l'équilibre glycémique moyen sur plusieurs jours et d'autre part, il s'intéresse aux valeurs singulières de chaque glycémie grâce au carnet des patientes. Cette analyse permet de préciser le moment de survenue d'une anomalie glycémique.

L'autosurveillance glycémique associée à l'insulinothérapie permet d'obtenir une bonne performance sur l'amélioration glycémique.

Une consultation médicale est prévue après environ 3 semaines d'insulinothérapie. Le médecin peut alors s'assurer de l'évolution des glycémies ponctuelles et contrôler les moyennes indiquées dans le lecteur de la patiente et faire le point sur la prise en charge.

Une surveillance plus ou moins étroite est mise en place jusqu'au terme de la grossesse afin d'envisager sereinement les choses.

En fonction de son profil glycémique, la patiente se voit indiquée un schéma personnel d'insulinothérapie.

En cas de glycémies à jeun perturbées, Umuline NPH ou éventuellement Levemir® sont prescrites. En revanche si ce sont les glycémies post prandiales qui posent soucis, on aura recours à l'analogue rapide Humalog®.

Classiquement ce sont les glycémies post petit déjeuner qui sont le plus souvent perturbées, l'injection d'Humalog® se fait alors juste avant le repas du matin. En revanche si les perturbations concernent les autres repas, les injections auront lieu en conséquence.

Selon les recommandations, l'Humalog® s'injecte juste avant le repas étant donné son délai d'action quasiment immédiat.

La particularité du protocole de prise en charge par analogue rapide, mis en place depuis 2002 à la MRUN, réside dans le délai instauré entre l'injection et le repas. Ce délai peut être de 30 ou 45 minutes.

Cette singularité se justifie par l'insulinorésistance croissante lors de la grossesse.

Le protocole repose sur l'hypothèse que le délai entre l'injection et le repas permettrait de mieux lutter contre cette insulinorésistance, assurant un contrôle correct de la glycémie postprandiale sans risque d'hypoglycémie entre l'injection et la prise du repas.

Le protocole se déroule de la manière suivante lorsqu'il concerne les glycémies post petit déjeuner et s'adapte de la même manière aux autres repas:

- 7h15 ou 7h30 : injection de l'insuline
- 8h : petit déjeuner avec 30 grammes de glucides
- 10h ou 10h30 : collation avec 30 grammes de glucides
- midi : déjeuner

Il faut toutefois s'intéresser aux conséquences de l'instauration de ce délai. Nous avons mis en évidence que le principal effet secondaire du traitement par insuline était la survenue possible d'hypoglycémies. En établissant un délai avec la prise alimentaire, le risque pourrait être majoré. C'est pourquoi nous nous intéresserons à la survenue d'éventuelles hypoglycémies chez les patientes traitées par ce protocole.

3.2 Matériel et méthode

3.2.1.1 Population ciblée

Il s'agit d'une étude prospective visant à observer les pratiques professionnelles. Elle s'est déroulée de septembre 2013 à septembre 2014 et concerne les femmes enceintes diagnostiquées pour un DG à la MRUN durant cette période.

3.2.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- femmes enceintes durant cette période ciblée, suivies à la MRUN, dont le dépistage de DG, conforme aux recommandations de 2010, s'est avéré positif,
- femmes possédant un lecteur de glycémie et l'utilisant conformément aux recommandations,
- femmes recevant uniquement le protocole d'insulinothérapie par analogues rapides ou,
- femmes recevant une insulinothérapie mixte avec un schéma basal/bolus faisant appel à un analogue lent ou une insuline intermédiaire et au protocole par analogue rapide.

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- femmes enceintes n'ayant pas de DG,
- femmes avec un DT1 ou un DT2 prégestationnel,
- femmes avec un DG ne recevant pas d'analogues rapides ou ne suivant pas le protocole à l'étude.

3.2.1.3 Recueil de données

Chaque patiente s'est vue attribuer un numéro d'anonymat et une présentation de l'étude lui était faite oralement. Nous lui avons précisé les objectifs et les moyens pour y parvenir. Une fiche écrite (annexe 2) reprenant toutes ces informations lui était remise et nous répondions aux questions éventuelles. La précision était également apportée sur le fait qu'aucun examen supplémentaire n'était pratiqué puisque l'étude ne modifiait en rien la prise en charge. Conformément aux accords que nous avons reçus, nous avons recueilli oralement l'adhésion des patientes sans toutefois récupérer de trace écrite.

Une première fiche de recueil de données était complétée lors de l'instauration de l'insulinothérapie à la maternité, elle est jointe en annexe 3.

Cette fiche rassemble diverses informations :

♦ Renseignements personnels :

Numéro d'anonymat, date de mise sous insuline, âge, poids avant grossesse, poids actuel, taille, ATCD de troubles métaboliques (parité et ATCD de DG, préciser si traité par insuline), ATCD familiaux de troubles métaboliques, ATCD obstétricaux, pathologies diverses et traitements en cours

♦ Informations gestationnelles :

Age gestationnel et corticothérapie (préciser la date)

♦ Insulinothérapie :

Rappel du protocole, moyenne sur 7 jours, moyenne sur 14 jours, objectif glycémique pré et postprandial avant mise sous insuline, nom de l'insuline, taille de l'aiguille, nombre prévisionnel d'unités d'insuline à administrer à la sortie, délai entre l'injection de l'insuline et le petit déjeuner, horaire de la collation, incidents rencontrés lors de la mise en place de l'insulinothérapie, cycle glycémique par une micro-méthode sur sang capillaire analysé au laboratoire de la MRUN et cycle relevé à partir du lecteur de la patiente afin de contrôler la fiabilité de celui-ci, répartition de la ration globale des glucides

Puis une seconde fiche était remplie, environ 3 semaines plus tard, par le médecin lors de la consultation post insulinothérapie (annexe 4), dans le but d'apprécier l'évolution et les résultats de la prise en charge

Les renseignements fournis sont les suivants :

◆ **Renseignements personnels :**

Numéro d'anonymat, date, âge, poids actuel, traitements débutés en cours d'insulinothérapie

◆ **Insulinothérapie :**

Age gestationnel, objectif glycémique pré et postprandial, nom de l'insuline, taille de l'aiguille, nombre actuel d'unités d'insuline administré, relevé glycémique avec feuille d'autosurveillance, moyenne sur 7 jours, moyenne sur 14 jours, hypoglycémies (glycémie <0,70 g/L) avec date et horaire, problèmes rencontrés lors de l'insulinothérapie (techniques ou autres)

◆ **Traitement diététique**

Modification éventuelle de la répartition des glucides et particulièrement au moment des collations journalières

3.3 Analyse des résultats

Nous avons pu inclure 48 patientes dans notre étude, malgré un effectif plus important au départ (70 à 80 femmes).

Les patientes « perdues de vue » ont été nombreuses et ce, pour diverses raisons :

- ◆ accouchement avant la date de la consultation de suivi
- ◆ négligence de suivi : non présentation à la consultation de suivi
- ◆ non surveillance de la glycémie au domicile
- ◆ modification de traitement, protocole finalement non suivi
- ◆ fiche non remplie lors de la consultation post insulinothérapie

3.3.1 Identification des facteurs de risque

Selon les recommandations de 2010, les critères représentant des facteurs de risque et nécessitant la recherche d'un DG sont les suivants :

- ◆ âge maternel ≥ 35 ans,
- ◆ IMC ≥ 25 kg/m²,

- ♦ ATCD de diabète chez les apparentés au premier degré,
- ♦ ATCD personnels de DG ou d'enfant macrosome.

Les ATCD de macrosomie n'ont pas été renseignés chez nos patientes.

3.3.1.1 Age maternel

Le facteur de risque est évalué si l'âge maternel dépasse ou égale 35 ans. Dans notre population, 41,7% des femmes répondent à cette condition (Figure 11). La répartition des âges chez les femmes âgées de moins de 35 ans est donnée par la figure 12.

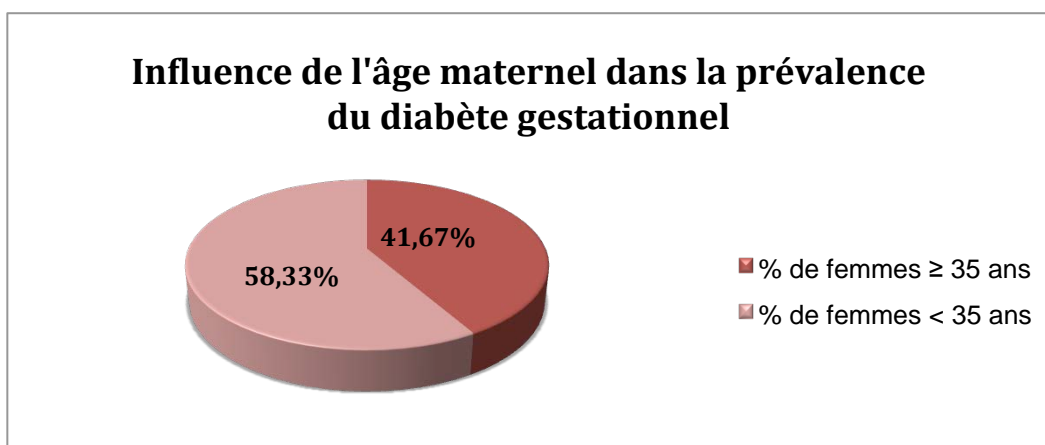


Figure 11 : Influence de l'âge maternel dans la prévalence du DG

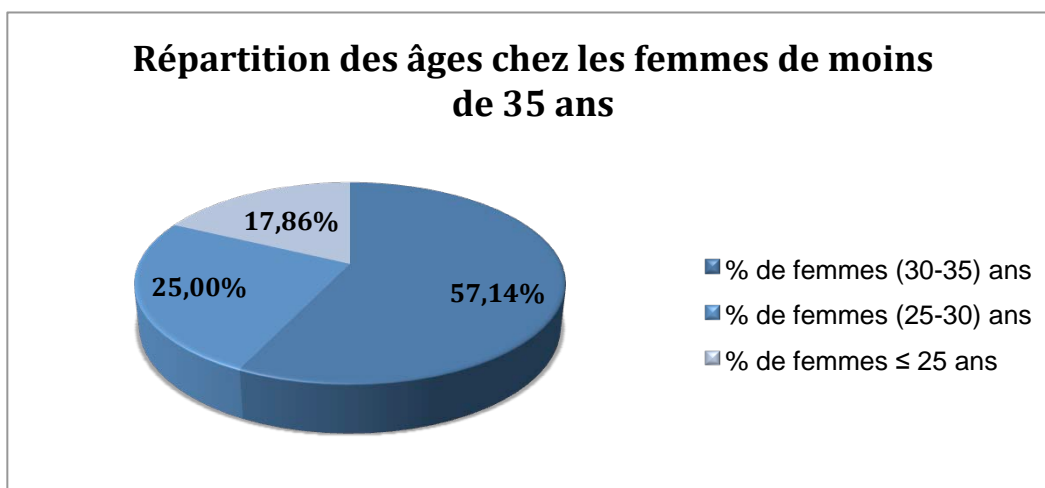


Figure 12 : Répartition des âges chez les femmes de moins de 35 ans

L'âge moyen est de 33,5 ans avec un écart type de 5,6 ans.

La patiente la plus jeune est âgée de 20 ans et les 2 patientes les plus âgées de 44 ans.

3.3.1.2 L'IMC maternel préconceptionnel

L'IMC préconceptionnel moyen est de $30,0 \text{ kg/m}^2$ avec un écart type de $6,0 \text{ kg/m}^2$. Ce chiffre élevé permet de mettre en évidence qu'une part importante de notre population est en surpoids. (Figure 13)

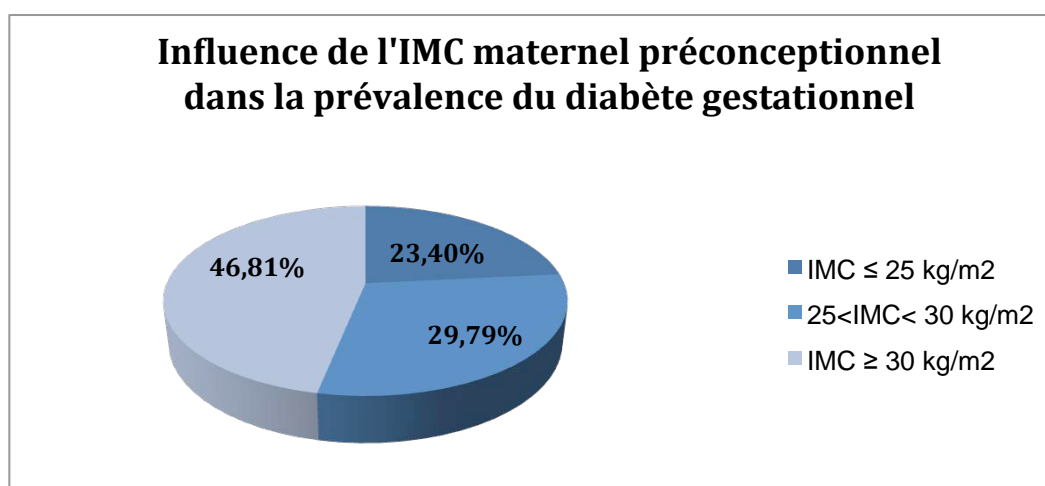


Figure 13 : Influence de l'IMC maternel préconceptionnel dans la prévalence du DG

Au sein de notre étude, 76,6% des femmes présentent un facteur de risque lié à un IMC préconceptionnel $\geq 25 \text{ kg/m}^2$. 29,8% sont en surpoids avec un IMC compris entre 25 et 30 kg/m^2 et 46,8% sont obèses avec un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Seules 11 patientes sur 47 (23,4%) ont un poids considéré comme normal ($\text{IMC} \leq 25 \text{ kg/m}^2$). L'IMC avant grossesse le plus élevé est de $46,71 \text{ kg/m}^2$ et le plus faible de $19,04 \text{ kg/m}^2$.

3.3.1.3 Antécédents personnels de diabète gestationnel

Les ATCD de DG ont davantage de valeur chez les femmes non nullipares. 31 femmes au sein de notre population entrent dans cette catégorie. On dénombre parmi elles, 17 femmes avec des ATCD de DG, soit 54,8% et 14 sans ATCD soit 45,2%. (Figure 14) 17 femmes étaient par conséquent nullipares, soit 35,4%.

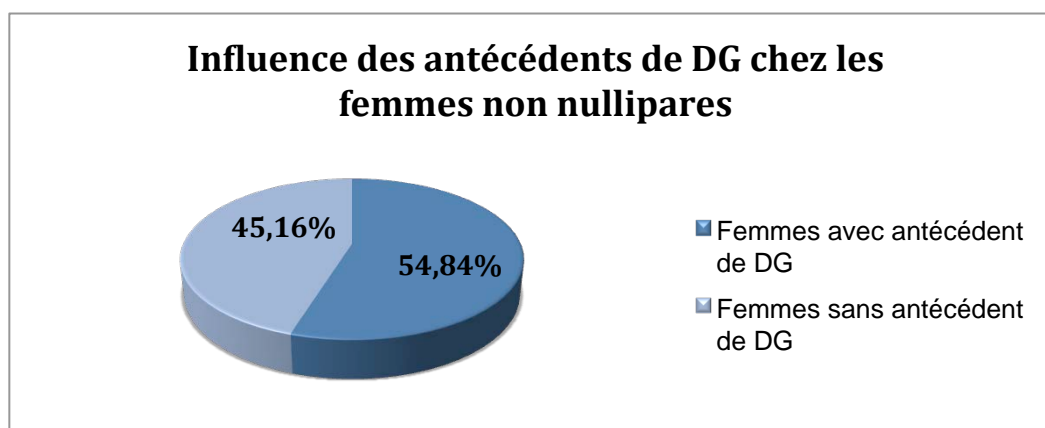


Figure 14 : Influence des antécédents de DG chez les femmes non nullipares

Il est également intéressant de vérifier le traitement reçu pour les DG antérieurs. 17 femmes ont chacune eu un ou plusieurs ATCD de DG, ce qui représente 26 grossesses. Sur ces 26 grossesses, 17 (65,4%) ont été traitées par insuline et 9 (34,6%) ont été stabilisées uniquement par un traitement diététique.

Au sein de la cohorte de 48 femmes, nous retrouvons toujours ces mêmes 17 femmes avec des ATCD de DG. Dans notre population totale, 35,4% des femmes ont déjà développé un ou plusieurs DG.

3.3.1.4 Antécédents familiaux chez les apparentés de premier degré de diabète

Seuls les ATCD familiaux de DT2 sont à prendre en compte.

Au sein de notre population, 50,0% des femmes présentent au moins un parent du premier degré ayant des ATCD de DT2.

Au sein de notre cohorte, les facteurs de risque définis par les recommandations de 2010 ont été identifiés. (Tableau XI)

Il semblerait que l'IMC élevé avant la grossesse constitue le facteur de risque le plus représenté puisque près de 77% des femmes ont un IMC préconceptionnel supérieur ou égal à 25 kg/m², avec une moyenne se situant à 30,0 kg/m² (seuil de l'obésité).

L'âge moyen des femmes de la cohorte est de 33,5 ans.

31 femmes étaient non nullipares et 54,8% d'entre elles avaient des ATCD de DG.

Enfin, un femme sur deux a un apparenté de premier degré souffrant d'un DT2.

Tablau XI : Facteurs de risque au sein de la population

	Effectif	Pourcentage	Moyenne	Ecart type
<i>Age maternel (n=48)</i>				
Age < 35 ans	28	58,33%		
Age ≥ 35 ans	20	41,67%		
			33,5 ans	5,6 ans
<i>IMC maternel préconceptionnel (n=47)</i>				
IMC < 25 kg/m ²	11	23,40%		
IMC ≥ 25 kg/m ²	36	76,60%		
			30,0 kg/m ²	6,0 kg/m ²
<i>Antécédents personnels de DG chez les non nullipares (n=31)</i>				
Oui	17	54,84%		
Non	14	45,16%		
<i>Antécédents familiaux de DT2 (n=48)</i>				
Oui	24	50,00%		
Non	24	50,00%		

3.3.1.5 Répartition des facteurs de risque au sein de la population.

Nous avons retenu 4 facteurs de risque (âge maternel ≥ 35 ans, IMC préconceptionnel ≥ 25 kg/m², ATCD personnels de DG, ATCD de DT2 chez les apparentés de premier degré) et avons mis en avant leur représentativité au sein de la cohorte. Il faut maintenant s'intéresser à leur répartition. (Figure 15)

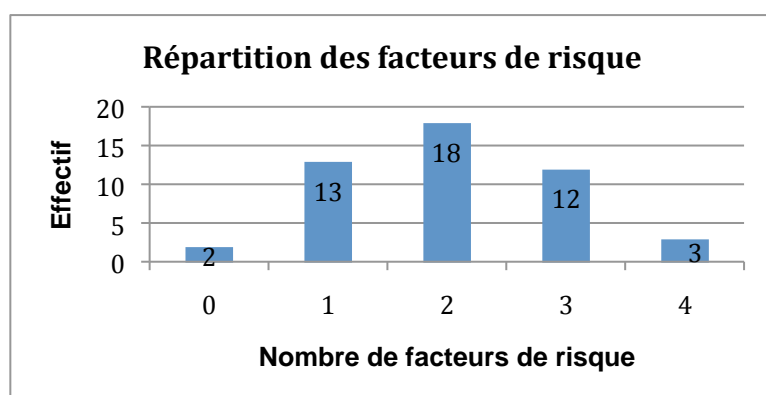


Figure 15 : Répartition des facteurs de risque

Ainsi les femmes de la cohorte présentent majoritairement 2 facteurs de risque ou plus. Deux femmes n'ont cependant aucun facteur de risque et trois femmes possèdent les 4.

3.3.1.5.1 Particularité des femmes n'ayant aucun facteur de risque

La première est âgée de 33 ans, son IMC préconceptionnel est de $19,84 \text{ kg/m}^2$. Nous notons que la prise de poids au bout de 32+5 SA (c'est à dire au moment de la mise sous insuline) était de 13,2 kg. Aucun ATCD n'est précisé.

La seconde est âgée de 31 ans. Elle pesait 71 kg avant sa grossesse (IMC= $24,57 \text{ kg/m}^2$) et a pris 18,6 kg au bout de 35+3 SA, date de la mise sous insuline. Les ATCD familiaux ne concernent pas les apparentés de premier degré.

3.3.1.5.2 Particularités des femmes ayant les 4 facteurs de risque

La première patiente est âgée de 38 ans, son IMC préconceptionnel est de $29,07 \text{ kg/m}^2$. Sa prise de poids est négligeable (environ 600 grammes) au bout de 35+3 SA. Elle a connu 2 précédentes grossesses avec un DG, un traité par insuline et l'autre uniquement par régime. Sa mère souffre d'un DT2 insulino-requérant.

La seconde patiente est âgée de 35 ans, son IMC préconceptionnel est de $30,78 \text{ kg/m}^2$. Sa prise de poids s'élève à 4,6 kg à la date de la mise sous insuline (31+4 SA). Lors de sa précédente grossesse, elle a également développé un DG traité par insuline. Sa mère est diabétique de type 2.

La troisième patiente est âgée de 38 ans, son IMC préconceptionnel est de $25,56 \text{ kg/m}^2$. Elle avait pris 11 kg lors de sa mise sous insuline (34 SA). Sa mère est atteinte d'un DT2. A titre personnel, elle a connu 4 grossesses avec un DG, 3 d'entre eux furent traités par diététique et un a nécessité une insulinothérapie.

3.3.2 Schémas insuliniques

Les schémas insuliniques sont variés et s'adaptent au profil glycémique de chaque patiente. Une glycémie a jeun perturbée sera contrôlée par l'administration d'un analogue lent ou d'une insuline intermédiaire la veille au soir alors que l'on aura recours aux analogues rapides d'insuline pour une glycémie postprandiale élevée.

Ces différents profils sont retrouvés dans notre cohorte. (Tableau XII)

Tableau XII : Schémas insuliniques

Insulines	Effectif	Pourcentage
Humalog®	27	56,25%
Humalog® + Levemir®	8	16,67%
Humalog® + Lantus®	1	2,08%
Humalog® + Humalog Mix® (25 ou 50)	4	8,33%
Humalog® + NPH	8	16,67%
Total	48	100,00%

Délais entre injection d'analogue rapide et repas	Effectif	Pourcentage
15 minutes	1	2,08%
30 minutes	37	77,08%
45 minutes	10	20,83%
Total	48	100,00%

L'insuline Humalog® est utilisée selon le protocole ci-dessus énoncé c'est à dire en respectant un délai de 30 ou 45 minutes entre l'injection et le repas. Un cas unique est noté avec un délai de 15 minutes. Classiquement le délai instauré est de 30 minutes mais en cas d'insulinorésistance importante, il peut être porté à 45 minutes.

On retrouve presque autant de patientes qui ont reçu uniquement le protocole par analogue rapide que de patientes ayant été traitées par une thérapeutique mixte : 56,3% des femmes ont suivi uniquement le protocole par analogues rapides, 16,7% ont reçu également une insuline intermédiaire NPH, 18,8% des patientes ont nécessité l'administration d'un analogue lent en complément du protocole, 8,3% des femmes ont suivi une insulinothérapie basée sur le protocole et un mélange préétabli d'un analogue rapide et d'une insuline de durée d'action intermédiaire. Le protocole pouvait porter soit exclusivement sur le petit déjeuner ou bien également sur les repas du midi et du soir.

3.3.3 Objectifs de prise en charge

L'objectif porte à la fois sur les valeurs glycémiques à jeun et postprandiales mais aussi sur les valeurs moyennes de glycémies sur les 14 et 7 derniers jours.

Pour uniformiser l'interprétation des résultats, nous nous sommes basés sur les moyennes calculées par les lecteurs des patientes. Cependant, 2 patientes ont oublié leur lecteur lors de la consultation de suivi, les moyennes ont alors été calculées à partir des relevés glycémiques quotidiens qu'elles nous ont fournis. Un lecteur n'était pas en mesure de déterminer les moyennes, elles ont alors également été calculées à partir des relevés. Une patiente a été contactée par téléphone quelques jours après sa consultation post insulinothérapie puisque la fiche de renseignements n'avait pas été complétée.

Enfin, une patiente a rencontré des soucis techniques avec son appareil de glycémie en sortie d'hospitalisation. Nous n'avons pas pu exploiter sa moyenne sur les 14 derniers jours mais uniquement sur les 7 derniers jours.

3.3.3.1 Evolution des moyennes glycémiques après mise sous insuline

Les moyennes glycémiques sont relevées pour chaque patiente juste avant la mise sous insuline et lors de la consultation de suivi post insulinothérapie, environ 3 semaines plus tard. Le lecteur des patientes nous renseigne sur les moyennes des 14 et 7 derniers jours.

Les figures 16 et 17 témoignent de l'évolution des glycémies avant et après mise sous insuline, pour chaque patiente, sur les 14 et 7 derniers jours.

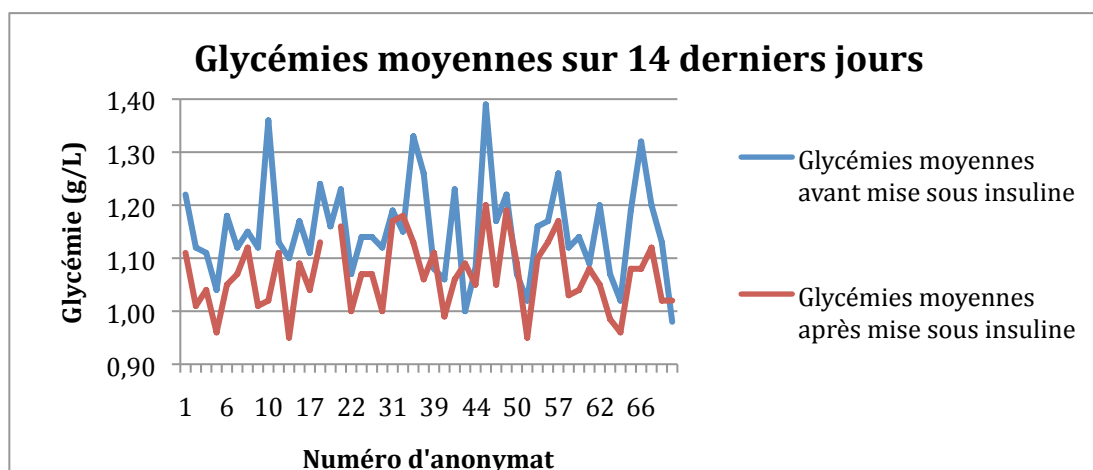


Figure 16 : Evolution des glycémies moyennes sur les 14 derniers jours d'insulinothérapie

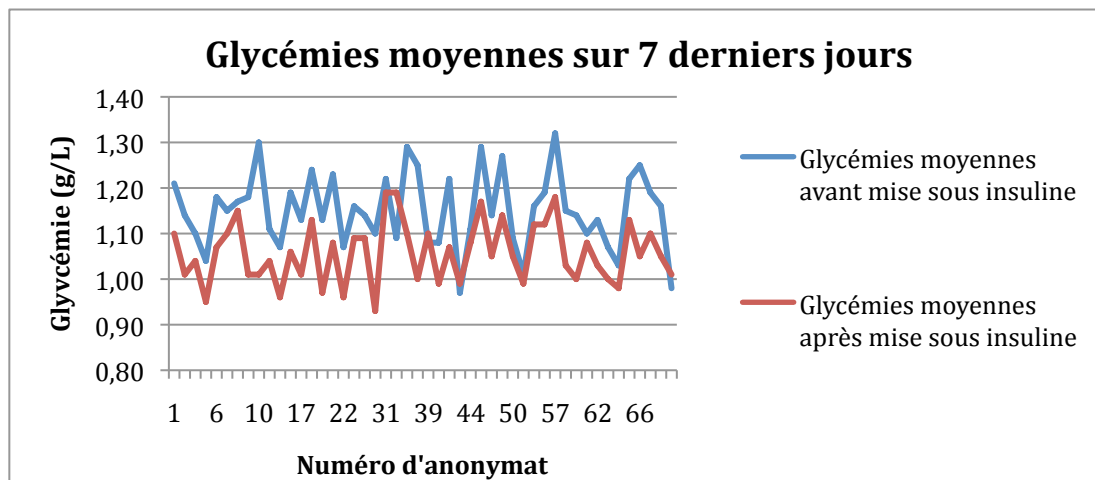


Figure 17 : Evolution des glycémies moyennes sur les 7 derniers jours d'insulinothérapie

Les moyennes les plus basses rencontrées après mise sous insuline sont de 0,95 g/L (sur 14 jours) et de 0,93 g/L (sur 7 jours) mais ne concernent pas les mêmes patientes. Les moyennes les plus hautes sont de 1,39 g/L avant mise sous insuline et 1,20 g/L après traitement.

En comparant les moyennes sur les 14 derniers jours avant mise sous insuline et les 14 derniers jours de traitement, 42 femmes sur 47 ont une moyenne glycémique qui s'est améliorée. En se basant sur les moyennes sur 7 jours, 44 femmes sur 48 ont abaissé leur moyenne glycémique. Dans les 2 cas, c'est près de 90% des femmes pour lesquelles la glycémie a diminué suite à la mise sous insuline.

Test de Student :

Nous avons effectué un test de Student afin de vérifier si la différence entre les moyennes glycémiques avant et après mise sous insuline était bien significative.

Nous faisons l'hypothèse que la variable aléatoire (les moyennes glycémiques) suit une distribution gaussienne et que les variances sont homogènes.

Nous testons l'hypothèse nulle H_0 selon laquelle il n'y a pas de différence entre les moyennes glycémiques avant et après mise sous insuline. (Tableau XIII)

Le test traite deux échantillons appariés et nous avons choisi un intervalle de confiance à 95%.

Tableau XIII : Test de Student

	Valeur de p	Statistique observée
14 jours	$9,3 \times 10^{-10}$	7,66
7 jours	$5,2 \times 10^{-12}$	9,15

L'hypothèse nulle, H_0 , peut être rejetée avec un seuil de confiance égal à 0,05 ($p < 0,05$).

Nous pouvons conclure que les moyennes mesurées avant mise sous insuline sont significativement différentes de celles mesurées après mise sous insuline, au seuil de confiance de 0,05.

Le tableau XIV et la figure 18 font la synthèse des moyennes glycémiques au sein de la cohorte, avant et après insulinothérapie.

Tableau XIV : Moyennes glycémiques de la cohorte avant et après insulinothérapie

Avant mise sous insuline			Après mise sous insuline
Moyenne des moyennes glycémiques sur 14 derniers jours	1,153 g/L (n=48)		1,068 g/L (n=47)
Ecart type	0,090 g/L		0,065 g/L
Moyenne des moyennes glycémiques sur 7 derniers jours	1,151 g/L (n=48)		1,058 g/L (n=48)
Ecart type	0,083 g/L		0,066 g/L

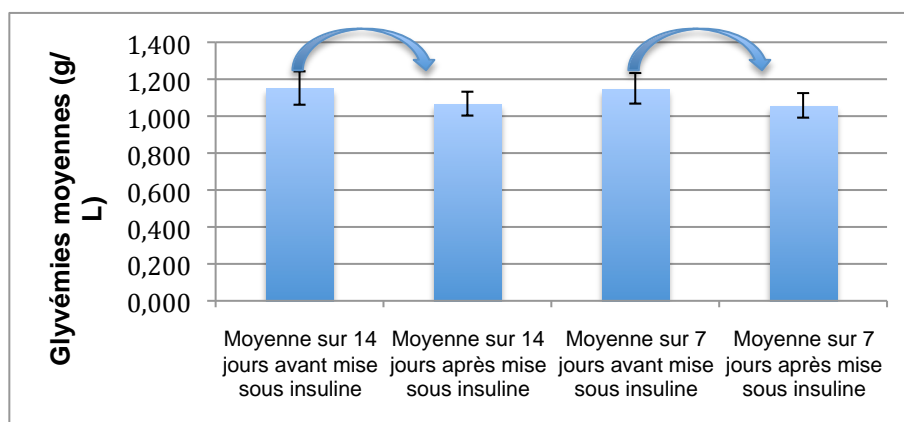


Figure 18 : Moyennes glycémiques de la cohorte avant et après insulinothérapie

Avant la mise sous insuline, les moyennes glycémiques sont similaires: 1,153 g/L sur 14 jours et 1,151 g/L sur 7 jours. Suite à la mise sous insuline les résultats s'améliorent davantage sur les 7 derniers jours puisque la moyenne est de 1,058 g/L alors qu'elle était de 1,068 g/L sur 14 jours. (Figure 18)

En considérant la moyenne sur 14 jours, les résultats ont baissé de 7,4% et ils se sont améliorés de 8,1% sur les 7 derniers jours d'insulinothérapie.

3.3.3.2 Evolution des objectifs glycémiques après mise sous insuline

Au sein de notre cohorte, 5 femmes, atteignaient les objectifs de glycémies moyennes avant leur mise sous insuline. Ce sont leurs glycémies postprandiales qui augmentaient de manière importante et ont nécessité la mise en place d'une insulinothérapie.

Nous nous intéresserons essentiellement aux résultats des moyennes glycémiques.

Pour aucune patiente la moyenne n'est descendue en dessous de 0,87 g/L, la limite inférieure fixée par les recommandations pour prévenir le risque de retard de croissance *in utero*. [83]

17 femmes ont normalisé leur glycémie, c'est à dire qu'elle est inférieure ou égale à 1,04 g/L, sur les 14 derniers jours et 21 femmes sur les 7 derniers jours.

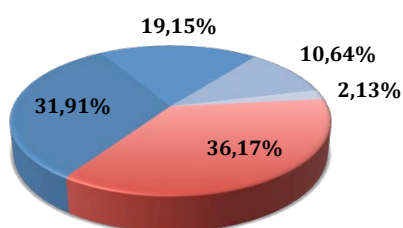
Tableau XV : Objectifs glycémiques

	14 jours		7 jours	
	Effectif (n=47)	Pourcentage	Effectif (n=48)	Pourcentage
Objectif atteint glycémie ≤ 1,04 g/L	17	36,17%	21	43,75%
Objectif +5% glycémie ≤ 1,092 g/L	15	31,91%	12	25,00%
Objectif +10% glycémie ≤ 1,144 g/L	9	19,15%	10	20,83%
Objectif +15% glycémie ≤ 1,196 g/L	5	10,64%	5	10,42%
Objectif +20% glycémie ≤ 1,248 g/L	1	2,13%	0	0,00%
Total	47	100,00%	48	100,00%

Nous avons voulu connaître, pour les patientes qui ne répondaient pas aux objectifs, l'écart existant entre leur glycémie moyenne et la valeur seuil (1,04 g/L). (Tableau XV, figure 19)

Sur 14 et 7 jours, 15+12 femmes atteignent l'objectif +5% (glycémie moyenne \leq 1,092 g/L) et 10+9 femmes atteignent l'objectif +10% (glycémie moyenne \leq 1,144g/L), ce qui représente un résultat satisfaisant, les écarts +5% et +10% étant tolérés.

Atteinte des objectifs sur 14 derniers jours



Atteinte des objectifs sur 7 derniers jours

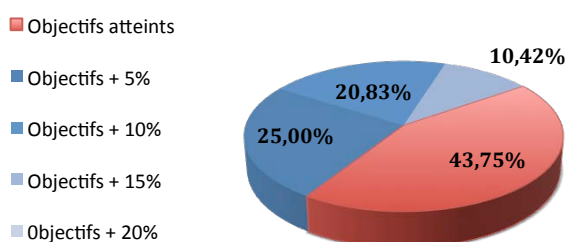


Figure 19 : Objectifs glycémiques

Une seule patiente s'éloigne d'un écart de 20% par rapport aux objectifs et ce uniquement sur 14 jours. Sa glycémie moyenne sur 14 jours après mise sous insuline est de 1,20 g/L ce qui est proche de l'objectif +15%. Notons cependant qu'avant mise sous insuline cette même moyenne était de 1,39 g/L.

En conclusion, les résultats sont satisfaisants pour 41 patientes (87,2%) sur les 14 derniers jours et pour 43 patientes (89,6%) sur les 7 derniers jours.

3.3.4 Survenue d'hypoglycémies

32 femmes sur 48 ont eu au moins un épisode hypoglycémique, fixé pour une glycémie inférieure à 0,70 g/L. (Tableau XVI)

On relève 142 épisodes hypoglycémiques au sein de notre population.

Tableau XVI : Episodes hypoglycémiques : seuil, nombre et pourcentage

Seuil glycémique	Nombre d'hypoglycémie	Pourcentage
< 0,50 g/L	3	2,11 %
[0,50-0,59 g/L]	21	14,79 %
[0,60-0,64 g/L]	41	28,87 %
[0,65-0,69 g/L]	75	52,82 %
Valeur inconnue	2	1,41 %
Total	142	100,00 %

On considère les glycémies comprises entre 0,65 et 0,69 g/L comme étant des hypoglycémies modérées. Ainsi, 75 épisodes, relevés chez les femmes de notre cohorte entrent dans cette catégorie (près de 53%). La valeur retenue à 0,70 g/L ne correspond pas au seuil d'hypoglycémies cliniques mais assure une marge de sécurité. Dans notre population, seuls 24 épisodes peuvent être considérés comme de réelles hypoglycémies.

La figure 20 montre la répartition des hypoglycémies au sein de la cohorte de 48 femmes.

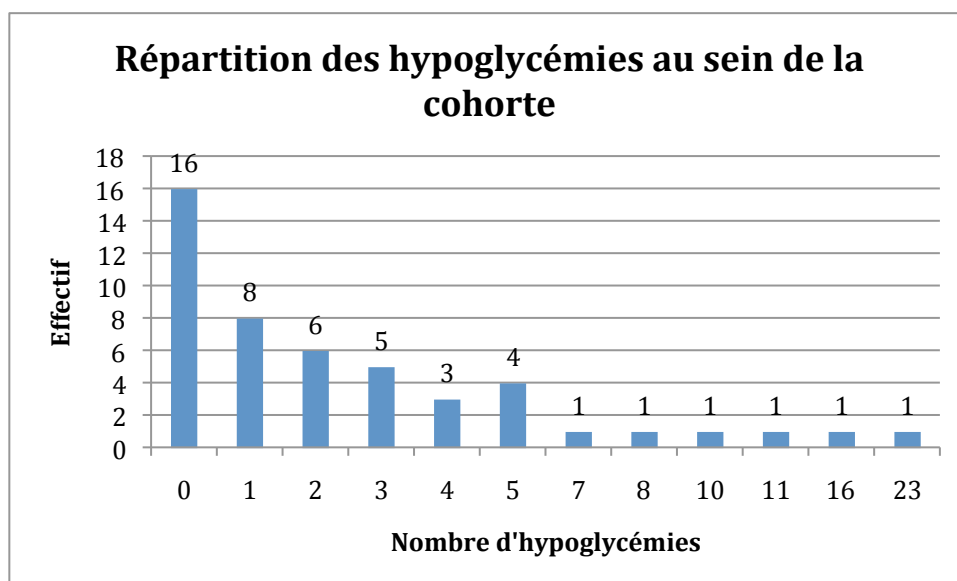


Figure 20 : Répartition des hypoglycémies au sein de la cohorte de 48 femmes

Etant donnée la répartition des hypoglycémies, le calcul de la moyenne ne semble pas intéressant et judicieux. (Figure 20)

La médiane s'établit à 1,5 épisode d'hypoglycémie par femme au sein de notre cohorte.

Il est intéressant de savoir à quel moment ces hypoglycémies sont survenues.

- 78,2% d'entre elles ont eu lieu en fin de matinée avant le déjeuner,
- 14,8% ont été relevées à jeun,
- 4,9% à 18 heures,
- un peu plus de 2% se sont produites en milieu de matinée.
- Aucune hypoglycémie n'a été relevée entre l'injection d'analogue rapide et la prise alimentaire : la mesure de la glycémie entre l'injection d'insuline et le repas n'est pas prévue. Toutefois, aucune patiente n'a ressentie de signes cliniques d'hypoglycémie, nécessitant la réalisation d'une glycémie capillaire.

Notons que les épisodes d'hypoglycémie à jeun ne concernent que 6 femmes, comme indiqué dans le tableau XVII.

Tableau XVII: Hypoglycémies à jeun chez 6 patientes de la cohorte

Nombre d'hypoglycémies	Schéma insulinique	Commentaire
1	Humalog® matin et soir	Insuline non responsable de l'hypoglycémie → hypoglycémie spontanée
7	Humalog® matin	Insuline non responsable des hypoglycémies → hypoglycémies spontanées
2	Humalog® matin et Lantus® soir	Traitement insulinique peut être responsable des hypoglycémies
1	Humalog® matin	Insuline non responsable de l'hypoglycémie → hypoglycémie spontanée
3	Humalog® matin	Insuline non responsable des hypoglycémies → hypoglycémies spontanées
7	Humalog® matin et NPH soir	Traitement insulinique peut être responsable des hypoglycémies

Un traitement par analogue rapide seul ne peut être responsable d'une hypoglycémie à jeun. Seule une thérapeutique insulinique combinée peut être à l'origine d'hypoglycémies au réveil. Pour 4 patientes, il s'agit donc d'épisodes spontanés.

Concernant les hypoglycémies de fin de journée (18 heures), 3 patientes suivaient une thérapeutique basée uniquement sur Humalog® le matin, ce qui ne peut être à l'origine des hypoglycémies. Une patiente suivait le protocole le matin et le soir et a connu 2 épisodes hypoglycémiques modérées en fin de journée. Deux femmes s'injectaient également de l'insuline Lantus® ou NPH le soir. Pour ces deux dernières patientes, le traitement insulinique pourrait être la cause des épisodes hypoglycémiques.

Les 6 femmes ayant fait un nombre important d'hypoglycémies ($n \geq 7$) ont elles aussi des schémas insuliniques variables : Humalog® 30 minutes avant le petit déjeuner pour 2 d'entre elles, Humalog® 30 minutes avant le petit déjeuner et le dîner pour 2 autres patientes, Humalog® 15 minutes avant le petit déjeuner et Lantus® le soir pour la cinquième, enfin Humalog® 45 minutes avant le petit déjeuner et NPH le soir pour la dernière.

Majoritairement, les femmes n'ayant pas fait d'hypoglycémie ont suivi une thérapeutique par analogue rapide seul et le délai préférentiel entre l'injection d'insuline et le repas était de 30 minutes dans ce sous-groupe de 16 patientes.

Au sein de notre cohorte, les facteurs de risque de DG sont particulièrement représentés et notamment l'IMC maternel préconceptionnel, qui témoigne d'un surpoids voire même d'une obésité chez les patientes. L'âge moyen des femmes est proche du seuil de risque et les ATCD personnels ou familiaux de diabète sont largement identifiés.

Comme il était attendu, l'insulinothérapie entraîne majoritairement une baisse des glycémies moyennes, favorisant ainsi une approche des objectifs glycémiques. En cela, le protocole est conforme aux espérances. L'optimisation du contrôle glycémique est bien souvent limitée par la survenue d'épisodes hypoglycémiques. Ceux relatés chez les patientes de l'étude sont considérés comme mineurs, se produisent majoritairement en fin de matinée et jamais entre l'injection d'analogue rapide et le repas.

4 Discussion

4.1 Représentativité des facteurs de risque au sein de la cohorte de diabète gestationnel traité par insuline

4.1.1 Age maternel

L'âge moyen des femmes au sein de notre population est de 33,5 ans. Sachant que le risque de développer un DG est accru après 35 ans, 41,67% des patientes de notre étude entrent dans cette catégorie à risque.

La prévalence du DG augmente avec l'âge des femmes puisqu'à peine 10% des patientes de notre cohorte ont moins de 25 ans alors que trois femmes sur quatre ont plus de 30 ans. Ainsi la pertinence du critère de l'âge maternel supérieur ou égal à 35 ans peut être soulevée, l'âge de 35 ans n'est-il pas trop élevé ?

Nous pouvons également nous interroger sur le fait que de jeunes femmes de 20 ans développent un DG. Ceci est certainement à mettre en parallèle avec l'augmentation de l'incidence (nombre de personnes développant une maladie au cours d'une année) du diabète chez les jeunes, qu'il s'agisse du DT1 ou du DT2. En effet, le caractère précoce de survenue d'un DT2 est de plus en plus inquiétant au sein de la population mondiale. [8]

4.1.2 IMC maternel préconceptionnel

Notre population est très largement en surpoids (près de 77% des patientes) avec un IMC moyen préconceptionnel de 30 kg/m². On dénombre près de 47% de femmes obèses avant leur grossesse.

Ces résultats appuient le lien étroit entre surpoids et obésité maternels et survenue d'un DG. Dans une analyse américaine menée sur plus de 23 000 femmes de 2004 à 2006, le risque de DG attribuable à la surcharge pondérale est estimé à 46,2%. Ce qui signifie que près de la moitié des DG serait due à l'excès de risque existant chez les femmes en surcharge pondérale. [84]

L'obésité est un facteur de risque indépendant de complications maternelles, il faut veiller à ne pas le confondre lors d'une évaluation des risques propres au DG. En revanche, il apparaît notable qu'un excès de masse adipeuse favorisant l'insulinorésistance et la sécrétion de marqueurs pro-inflammatoires peut amener à une hyperglycémie et ainsi expliquer l'augmentation de la prévalence du DG parmi les femmes en surpoids. [85]

La prévalence reste très variable (15 à 25%) selon les cohortes et les modes de dépistage utilisés. Une méta-analyse a évalué le risque de DG en fonction de l'IMC préconceptionnel. Par rapport à un IMC normal ($< 25 \text{ kg/m}^2$), les OR de développer un DG en cas de surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$), d'obésité modérée ($30 \leq \text{IMC} < 35 \text{ kg/m}^2$) et sévère ($\text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$) étaient respectivement de 1,97, 3,01 et 5,55, avec une augmentation de la prévalence du DG de 0,92% pour une augmentation de 1 kg/m^2 de l'IMC. [86]

Notre étude fait état de la population de femmes enceintes ayant développé un DG au cours de cette année à la MRUN, nous pouvons néanmoins nous interroger sur la représentativité de ces chiffres au sein de la population générale étant donné le pourcentage très élevé de femmes en surcharge pondérale et particulièrement de patientes obèses.

4.1.3 Antécédent personnel de diabète gestationnel

Une revue de la littérature de Kim *et al.* [41], entre 1965 et 2006, a montré que le pourcentage de récurrence suite à un premier DG variait de 30 à 84%. [41]

Au sein de notre cohorte, 17 femmes étaient nullipares et ne pouvaient pas, par conséquent, avoir d'ATCD. Parmi les non nullipares, près de 55% avaient déjà développé au moins une fois un DG. Au total, on dénombre 26 grossesses antérieures avec DG dont près des deux tiers ont été traitées par insuline.

Les ATCD personnels de DG constituent là encore, un facteur de risque important au sein de notre population.

Il aurait toutefois été intéressant de relever les poids de naissances des enfants nés précédemment afin de rechercher si la macrosomie n'était pas un autre facteur de risque.

4.1.4 Antécédents familiaux de diabète de type 2

Dans notre étude une femme sur deux a au moins un parent de premier degré atteint de DT2, ce qui appuie le fait que ce critère soit un facteur de risque.

Une recherche faite dans Pubmed, dans le but de quantifier ce lien, a mis en évidence 14 études menées en Europe mais aussi en Amérique du Nord ou en Asie. [86] [87] Une fois ajustées, les données de ces études rapportent des OR variant de 1,58 à 3,03, montrant ainsi une fréquence de DG plus importante dans la population avec ATCD familiaux de DT2.

4.1.5 Cas particuliers de notre cohorte

4.1.5.1 Femmes sans facteur de risque

Environ 30% des DG ont besoin d'une insulinothérapie. Or dans notre étude, seules les femmes ne normalisant pas leurs glycémies par la diététique, sont incluses. Il y a donc un biais. C'est pourquoi, notre échantillon n'est pas représentatif de la population des DG.

Deux femmes au sein de notre population ne présentent aucun facteur de risque habituel. Elles ont toutes les deux plus de 31 ans et ont en commun une forte prise de poids au moment de la mise sous insuline : plus de 13 kg à 33 SA pour l'une et de 18 kg à 35 SA pour l'autre. L'une des deux avait également un IMC préconceptionnel très proche de 25 kg/m². Les deux patientes étaient nullipares et ne pouvaient donc pas avoir d'ATCD personnels de DG. L'une avait connu deux précédentes fausses couches.

Coustan *et al.* ont recherché les facteurs de risque au sein d'une population de 125 femmes ayant développé un DG et 44% d'entre elles ne présentaient aucun facteur de risque. [88] Dans l'étude DIAGEST [47], c'est près de 37,2% des femmes dépistées avec une hyperglycémie modérée pendant la grossesse qui ne montraient aucun facteur de risque.

4.1.5.2 Femmes avec 4 facteurs de risque

Trois femmes présentaient les quatre facteurs de risque que nous avons ciblés. Elles avaient entre 35 et 38 ans au début de leur grossesse, et leurs IMC respectifs étaient de 26, 29 et 31 kg/m². Toutes 3 ont une mère atteinte d'un DT2. A titre personnel, elles avaient toutes déjà développé au moins 1 DG traité par insuline.

Les patientes de l'étude n'ont pas normalisé leur glycémie avec les mesures diététiques. Elles représentent donc un sous-groupe de femmes traitées pour DG à la MRUN, ce qui pourrait expliquer certains résultats exacerbés au sein de notre cohorte par rapport à ceux de la littérature. Les données obtenues soulèvent également quelques interrogations quant au choix des facteurs de risque retenus en France : l'IMC maternel n'occuperait-il pas un rôle majeur ? l'âge de 35 ans ne serait-il pas un peu trop élevé ? Bien qu'il ne s'agisse pas de l'objectif de notre étude, ces points nous paraissent intéressants et mériteraient d'être développés ultérieurement.

4.2 Protocole d'utilisation d'analogue rapide d'insuline

4.2.1 Place des analogues rapides d'insuline dans le traitement du diabète gestationnel

4.2.1.1 Efficacité et sécurité

Un bon contrôle glycémique maternel est nécessaire afin d'optimiser les effets sur la mère et son enfant. Actuellement en France, seule l'insuline peut-être utilisée en cas de glycémies élevées malgré une prise en charge hygiéno-diététique.

Différents schémas insuliniques sont envisageables et adaptables au profil glycémique de chaque patiente.

Le protocole à l'étude porte sur l'utilisation d'un analogue rapide d'insuline : Humalog®, administré en vue de lutter contre le pic hyperglycémique postprandial. En effet, après le troisième trimestre de grossesse, l'hyperglycémie postprandiale maternelle est la variable qui joue un rôle primordial sur la croissance fœtale et le risque de macrosomie.

Des études ont été menées afin de s'assurer de l'innocuité et de l'efficacité des analogues rapides pendant la grossesse.

Bhattacharyya *et al.* [89] ont analysé 213 grossesses chez 157 femmes. 68 patientes étaient traitées par l'insuline lispro et 89 par une insuline humaine. Il n'y a eu aucun décès ni aucune différence concernant l'âge gestationnel moyen ou le poids de naissance au sein des 2 groupes.

Une autre étude portant sur des femmes ayant développé un DG a examiné deux sous-groupes : le premier traité par insuline lispro (n=32) et le second par insuline humaine (n=33) ainsi qu'un groupe témoin de femmes non diabétiques (n=50). Les patientes ayant reçu des médicaments influençant le métabolisme glucidique, celles ayant accouché prématurément avant 37 SA ainsi que les mamans d'enfants ayant développé une anomalie congénitale, ont été exclues de l'étude, portant à 25 et 24 le nombre de femmes traitées respectivement par insuline lispro et insuline humaine. La mesure de la glycémie une heure après le repas était significativement plus élevée dans le groupe traité par insuline humaine par rapport au groupe traité par analogue rapide. [90]

Une étude rétrospective sur 201 femmes enceintes indiennes avec un DG a également permis de mettre en évidence une bonne efficacité et sécurité de l'insuline lispro dans le traitement du DG. [91]

Au début de la prise en charge, la moyenne des glycémies 1 heure après le petit-déjeuner était de 126.9 ± 44.2 mg/dL, elle a baissé jusqu'à 106.5 ± 18.8 mg/dL au moment de l'accouchement. La dose initiale requise en insuline lispro était de 9.3 ± 5.7 UI, elle a augmenté jusqu'à 32 ± 19.4 . Les femmes incluses dans l'étude recevaient également une injection d'analogue rapide avant le déjeuner et le dîner.

4.2.1.2 Bénéfice sur les hypoglycémies

Dans leur article relatif à l'utilisation des analogues d'insuline pendant la grossesse, Lambert *et al.* [90] mettent en avant que les recommandations du NICE portent sur l'utilisation des analogues rapides d'insuline durant la grossesse. En effet, des études ont mis en évidence que l'utilisation d'analogues rapides était associée à un moindre risque d'hypoglycémie que les insulines humaines natives. La réduction du risque d'hypoglycémies tardives s'explique notamment par leur durée d'action située entre 2 et 5 heures.

Ils précisent également que des études menées, dans des populations de diabétiques, ont permis d'établir que, quel que soit le niveau de l'HbA1c, un traitement par analogue rapide réduisait la fréquence des hypoglycémies. Ces résultats obtenus dans une population « non enceinte » vont donc dans le même sens que ceux établis chez les femmes enceintes diabétiques.

Deepaklall *et al.* [91] aboutissent aux mêmes résultats suite à leur étude réalisée au sein d'une population de femmes enceintes indiennes. Ils concluent que les analogues rapides permettent de réduire le risque d'hypoglycémies et notamment d'hypoglycémies nocturnes.

4.2.2 Glycémies moyennes

Comme nous pouvions le prévoir, le passage à l'insuline a majoritairement fait baisser les glycémies moyennes. Sur 14 jours, la moyenne passe de 1,153 g/L (+/- 0,090 g/L) à 1,068 g/L (+/- 0,065 g/L) et sur 7 jours de 1,151 g/L (+/- 0,083 g/L) à 1,058 g/L (+/- 0,066 g/L). Il est intéressant de relever que sur les 7 derniers jours d'insulinothérapie, la moyenne s'améliore par rapport aux 14 derniers jours de traitement. On pourrait imaginer faire le relevé des glycémies sur le mois suivant la mise sous insuline et regarder l'évolution sur les 7, 14 et 21 derniers jours de traitement. On devrait alors observer une nouvelle amélioration.

Cependant, certaines femmes n'ont pas amélioré leurs moyennes après insulinothérapie. En effet 5 patientes sur 14 jours et 4 sur 7 jours ont vu leurs glycémies moyennes augmenter. Il est curieux de noter cette tendance après mise sous insuline. Nous allons tenter d'en approcher une explication.

Un élément à prendre en compte est l'environnement des patientes. A la MRUN, elles sont encadrées par l'équipe soignante. Aussi, l'apport calorique est contrôlé, tout comme l'autosurveillance glycémique et l'injection d'insuline. Bien que les règles et conseils leur aient été dispensés à la maternité, il peut y avoir des défaillances à leur retour à domicile. De plus, à la maternité les femmes ont très peu d'activité physique, ce qui varie sensiblement lorsqu'elles retrouvent leur vie quotidienne.

Parmi les femmes ayant augmenté leurs glycémies moyennes, 2 patientes avaient des moyennes conformes aux objectifs avant mise sous insuline, elles ont quand même suivi une insulinothérapie puisque leurs glycémies postprandiales étaient trop hautes.

En s'intéressant aux chiffres sur 7 jours, ces 2 femmes avaient des moyennes avant mise sous insuline égales à 0,97 g/L pour l'une et 0,98 g/L pour l'autre et après mise sous insuline les moyennes atteignaient respectivement 0,99 g/L et 1,01 g/L. Bien que les moyennes ne se soient pas améliorées, elles restent dans les objectifs.

L'une des 2 patientes a augmenté sa glycémie moyenne à 1,09 g/L sur 14 jours d'insuline au lieu de 1,00 g/L avant mise sous traitement. Il faut souligner quelques glycémies post déjeuner ou dîner très élevées à 1,76, 1,88 ou 1,91 g/L, qui ont nécessité, suite à un entretien téléphonique avec le Dr Séry, une injection d'Humalog® en dehors du schéma insulinique préétabli. Ces glycémies anormalement hautes ont eu lieu les jours où la patiente a reçu une cure de Betnesol®, glucocorticoïde favorisant la maturation pulmonaire fœtale et ayant une influence sur le métabolisme glucidique maternel.

Le diabète de cette patiente semblait assez instable et le passage à l'insuline n'a pas été efficace immédiatement. Le fait que sur les 7 derniers jours, la glycémie moyenne soit redescendue à 0,99 g/L reste un point très satisfaisant.

Une autre patiente entrant dans cette catégorie présentait les quatre facteurs de risque que nous avons ciblés : 35 ans, obésité, mère DT2 et un ATCD de DG sous insuline. Plusieurs aménagements ont eu lieu après sa sortie de la maternité. Elle s'administrait 13 UI d'Humalog®, la posologie a augmenté en externe à 15 UI. La diététique a été modifiée après sa sortie d'hospitalisation avec 30 grammes de glucides à 10 heures au lieu de 15 grammes. Un traitement par Ventoline® a également été instauré. Le délai de 45 minutes entre l'injection et le repas avait été mis en place à la MRUN.

Enfin grâce aux relevés glycémiques, on s'aperçoit que la patiente a oublié les injections d'insuline à quelques reprises, qu'une glycémie très haute, enregistrée à plus de 2 g/L, est certainement due à un lavage de main non effectué et que quelques écarts diététiques sont avoués.

La quatrième femme n'ayant pas abaissé sa moyenne présentait 3 facteurs de risque sur 4 en sachant que son âge était proche du seuil de risque puisque de 34 ans. Elle souffrait également d'une HTA traitée par Aldomet®. En externe, les doses d'insuline ont augmenté de 17 à 23 UI et le délai entre injection et repas est passé de 30 à 45 minutes. Ceci met en évidence une certaine insulino-résistance. L'augmentation des moyennes glycémiques est faible puisque de 1,08 g/L sur 14 et 7 jours avant insuline on obtient après traitement 1,11 g/L sur 14 jours et 1,10 g/L sur 7 jours.

Enfin, 6 semaines après mise sous Humalog® le matin, la patiente a été ré-hospitalisée à la MRUN pour la mise en place d'une insuline intermédiaire (NPH) le soir, la dose d'Humalog® était alors de 27 UI.

Enfin la dernière patiente n'est concernée par cette absence de baisse que pour la moyenne sur les 14 derniers jours : 1,07 g/L avant mise sous insuline et 1,09 g/L après mise sous insuline.

La encore, plusieurs modifications se sont produites après sa sortie de la maternité : les doses d'Humalog® sont passées de 15 à 20 UI et le délai entre injection et petit déjeuner s'est allongé de 30 à 45 minutes, ce qui témoigne à nouveau d'une insulino-résistance importante.

Près de 90% des patientes améliorent leurs moyennes glycémiques suite au passage sous insuline, ce qui constitue bien évidemment un résultat attendu. Les patientes n'entrant pas

dans cette catégorie sont peu nombreuses et leur profil met en évidence un état d'insulinorésistance avec parfois un défaut de compliance.

Les moyennes glycémiques progressent sur les 14 derniers jours de traitement mais se corrigent encore davantage sur les 7 derniers jours, attestant ainsi que le protocole permet d'améliorer durablement les moyennes glycémiques.

4.2.3 Objectifs glycémiques

4.2.3.1 Résultats glycémiques satisfaisants

Sur les 14 derniers jours de traitement, 36% des femmes répondent aux objectifs glycémiques fixés (0,87-1,04 g/L). Ce pourcentage s'améliore en considérant les 7 derniers jours sous insuline puisqu'il s'approche des 44%. Le protocole mis en place assure une amélioration dans le temps des moyennes glycémiques.

Aucune femme ne voit sa glycémie moyenne chuter en dessous de 0,87 g/L. Ceci constitue un point très positif puisqu'il s'agit du seuil en dessous duquel, le risque de retard de croissance *in utero* est majoré. [83]

En revanche, toutes les patientes ne respectent pas l'objectif glycémique supérieur (1,04 g/L). Cependant, en tolérant un écart de 5% par rapport à cet objectif, plus de deux tiers des patientes présentent une moyenne glycémique satisfaisante.

4.2.3.2 Mauvaise réponse au traitement insulinique

Dans le tableau XVIII, nous allons nous intéresser aux profils des patientes qui s'éloignent de 10% ou plus par rapport à l'objectif glycémique supérieur sur les 14 et/ou 7 derniers jours, c'est-à-dire aux patientes qui ont le moins bien répondu au traitement insulinique.

Tableau XVIII : Profil des 15 patientes répondant moins bien au traitement insulinaire

Facteurs de risque	Variation du poids à la mise sous insuline/ à la consultation	Objectif glycémique	Schéma insulinaire	Remarques
<i>Patiente 1</i>				
IMC= 29,3 kg/m ²	+2,8 kg / + 0,2 kg	14 jours : +5%	Humalog® (45 minutes)	
Age= 38 ans	= +3,0 kg	7 jours : +10%	NPH	
Père DT2				
<i>Patiente 2</i>				
IMC= 28,5 kg/m ²	+7,6 kg / +1,7 kg	14 jours : +10%	Humalog® (45 minutes)	
	= +9,3kg	7 jours : +15%	NPH	
<i>Patiente 3</i>				
IMC=25,8 kg/m ²	+8,2 kg / +4,1 kg	14 jours : +10%	Humalog® (30 minutes)	Objectif
Age= 36 ans	= +12,3 kg	7 jours : objectif atteint		postprandial
Père DT2				ramené à <1,20 g/L
<i>Patiente 4</i>				
Père DT2	+2,4 kg / +1,6 kg	14 et 7 jours : +10%	Humalog® (30 minutes) matin et soir	Moyennes glycémiques avant insuline : 1,24 g/L
<i>Patiente 5</i>				
IMC= 34 kg/m ²	+10,6 kg / +1,0 kg	14 jours : +15%	Humalog® (30 minutes) matin et soir	Moyennes glycémiques avant insuline : 1,23 g/L
	= +11,6 kg	7 jours : +5%		
<i>Patiente 6</i>				
IMC= 46,7 kg/m ²	-0,8 kg / +2,2 kg	14 et 7 jours : +15%	Humalog® (45 minutes) matin et soir	
	= +1,4 kg		Levemir®	
<i>Patiente 7</i>				
IMC= 30,8 kg/m ²	+4,6 kg / +1,4 kg	14 et 7 jours : +15%	Humalog® (45 minutes)	
Age= 35 ans	= +6,0 kg			
Mère DT2				
1 DG (insuline)				

Facteurs de risque	Variation du poids à la mise sous insuline/ à la consultation	Objectif glycémique	Schéma insulinaire	Remarques
<i>Patiente 8</i>				
IMC= 35,6 kg/m ² Père DT2	+20 kg / +2,5 kg = +22,5 kg	14 et 7 jours : +10%	Humalog® (30 minutes) matin et midi Humalog Mix®	Moyennes glycémiques avant insuline : 1,33 et 1,29 g/L
<i>Patiente 9</i>				
IMC= 39,4 kg/m ² Père DT2 2 DG (insuline)	+2,6 kg / stable = +2,6 kg	14 et 7 jours : +10%	Humalog® (45 minutes)	HTA traitée par Aldomet® +NPH 1 mois plus tard
<i>Patiente 10</i>				
IMC=30,5 kg/m ² Père DT2 1 DG (insuline)	+9,6 kg / +2,4 kg = +12,0 kg	14 jours : +20% 7 jours : +15%	Humalog® (15 minutes) Lantus®	Moyennes glycémiques avant insuline : 1,39 et 1,29 g/L
<i>Patiente 11</i>				
IMC=29,4 kg/m ² Age= 40 ans	+5,4 kg / +1,6 kg = +7,0 kg	14 et 7 jours : +10%	Humalog® (30 minutes) Levemir®	
<i>Patiente 12</i>				
Mère DT2 1 DG (insuline)	+7,5 kg / +4 kg = +11,5 kg	14 et 7 jours : +10%	Humalog® (45 minutes) matin et soir NPH	
<i>Patiente 13</i>				
IMC= 25,7 kg/m ² Age= 37 ans 1 DG (insuline) 1 DG (régime)	+12,8 kg / +2,4 kg = +15,2 kg	14 et 7 jours : +15%	Humalog® (45 minutes) matin, midi et soir	Moyennes glycémiques avant insuline : 1,26 et 1,32 g/L

Facteurs de risque	Variation du poids à la mise sous insuline/ à la consultation	Objectif glycémique	Schéma insulinique	Remarques
<i>Patiente 14</i>				
Père et mère DT2	+7,0 kg / +0,6 kg = +7,6 kg	14 jours : +5% 7 jours : +10%	Humalog® (30 minutes) matin et soir Levemir®	
<i>Patiente 15</i>				
IMC= 36,1 kg/m ² Age= 40 ans	+1,0 kg / -2,1 kg = -1,1 kg	14 et 7 jours : +10%	Humalog® (30 minutes)	Moyennes glycémiques avant insuline : 1,20 et 1,19 g/L

4.2.3.2.1 Facteurs de risque

Au sein de ce sous groupe, le nombre moyen de facteurs de risque par femme est de 2,13 contre 2,02 dans la population globale.

L'IMC préconceptionnel élevé est également le facteur de risque le plus fréquemment rencontré dans ce sous-groupe, puisque présent chez 12 femmes sur 15. Des antécédents familiaux de DT2 sont retrouvés chez 9 patientes et des antécédents personnels de DG chez 5 patientes. Enfin, 6 femmes avaient 35 ans ou plus au début de leur grossesse.

Comme nous l'avions précédemment remarqué, l'IMC préconceptionnel est un facteur de risque particulièrement représenté dans notre cohorte. C'est pourquoi il semble également judicieux, dans ce groupe de patientes, de s'intéresser aux prises de poids durant la grossesse.

4.2.3.2.2 Variation pondérale

La prise de poids maximale s'élève à 22,5 kg à la consultation post insulinothérapie (38 SA) et une patiente a, quant à elle, perdu 1,1 kg à cette même consultation (32 SA). La prise de poids moyenne s'établit à 8,33 kg avec un écart type de 6,12 kg, témoignant de l'extrême variation au sein de l'échantillon. Concernant l'ensemble de la cohorte, on retrouve une prise de poids moyenne de 7,41 kg (+/- 6,22 kg). Dans ce sous groupe, la prise de poids se trouve donc être supérieure à celle de la population globale de l'étude.

Une prise de 12 kg est conseillée durant la grossesse, bien évidemment ce chiffre est adaptable à chaque femme en fonction de l'IMC préconceptionnel et d'éventuels autres facteurs personnels. [92]

Sachant que les patientes de notre étude ne sont pas au terme de leur grossesse, la prise de poids moyenne semble correcte.

Les femmes ayant pris plus de 10 kg au moment de la consultation de suivi, avaient pour beaucoup des moyennes glycémiques très élevées avant mise sous insuline et présentaient majoritairement 2 ou 3 facteurs de risque.

4.2.3.2.3 Schéma insulinique

Sur les 48 patientes entrant dans l'étude, seules 10 respectaient un délai de 45 minutes entre l'injection d'insuline et le repas.

On retrouve dans ce sous-groupe de 15 patientes, 7 femmes avec un délai de 45 minutes, soit 70% des patientes de l'étude respectant ce délai. Or le délai n'est allongé à 45 minutes qu'en cas d'insulinorésistance marquée. Nous pouvons alors penser, qu'au sein de ce sous groupe de femmes répondant moins bien au traitement, la résistance à l'insuline joue un rôle prépondérant.

8 patientes sur 15 suivaient une thérapeutique mixte et 7 femmes n'étaient traitées que par analogue rapide. Aucun profil glycémique favorisant une mauvaise réponse insulinique ne peut être mis en évidence.

La patiente 10 semble néanmoins présenter un profil à part. Il s'agit d'une jeune femme de 21 ans, enceinte de son deuxième enfant et ayant déjà développé un DG lors de sa première grossesse. C'est elle qui a la réponse insulinique la plus faible puisque ses moyennes glycémiques s'écartent des objectifs de +20% sur 14 jours et de +15% sur 7 jours. Elle a également connu 11 épisodes hypoglycémiques. Ses moyennes glycémiques avant mise sous insuline sont les plus élevées de la cohorte : 1,39 et 1,29 g/L. Bien que l'IMC préconceptionnel témoignait d'ores et déjà d'une obésité, la prise de poids à 23 SA s'élevait à 12 kg. C'est également la patiente qui fut mise sous insuline le plus précocement (19 SA). Enfin, concernant son schéma insulinique, sa sensibilité aux hypoglycémies a fait baisser le délai entre injection et repas de 30 à 15 minutes et elle est la seule patiente traitée par Lantus®.

Les patientes présentant une réponse insulínique insuffisante apparaissent constituer un sous-groupe particulièrement à risque :

- un nombre de facteurs de risque en légère augmentation,
- des moyennes glycémiques plus hautes (1,20 g/L sur 14 jours et 1,15 g/L sur 7 jours) avant mise sous insuline
- une prise de poids supérieure,
- un profil glycémique nécessitant souvent un schéma insulínique de type basal/bolus,
- une résistance notable à l'insuline.

4.2.4 Hypoglycémies

La survenue d'épisodes hypoglycémiques concerne les deux tiers de notre cohorte. Plus de la moitié des hypoglycémies sont considérées comme modérées puisque ne passe pas sous le seuil de 0,65 g/L et plus de 80% sont situées entre 0,60 et 0,69 g/L. Seulement 3 épisodes inférieurs à 0,50 g/L sont signalés.

Aucun événement hypoglycémique n'a nécessité une prise en charge thérapeutique de la patiente.

4.2.4.1 Hypoglycémies de fin de matinée

Plus de 78% des épisodes sont arrivés en fin de matinée avant le déjeuner. Ces hypoglycémies peuvent s'expliquer de plusieurs manières chez les femmes de notre cohorte. (Tableau XIX)

Tableau XIX : Hypoglycémies de fin de matinée

Motif	Nombre d'hypoglycémies
Oubli ou réduction de la collation en milieu de matinée	23
Activité physique intense	14
Double couverture : Humalog® + analogue lent ou NPH ou mélange préétabli	27
Total	64

Il n'est pas évident de déterminer exactement l'origine d'une hypoglycémie mais certaines tendances se dégagent néanmoins.

Plusieurs patientes avouent ne pas respecter le protocole en modifiant la collation de milieu de matinée ou en oubliant de la prendre.

D'autres reconnaissent pratiquer occasionnellement ou régulièrement une activité sportive importante. Il apparaît utile de rappeler qu'à la mise en place de l'insulinothérapie, les patientes sont hospitalisées et ont peu d'activités quotidiennes ce qui change considérablement pour certaines lors du retour à domicile.

Une thérapeutique mixte associant Humalog® et un analogue lent, un mélange préétabli ou une insuline NPH majore également le risque d'hypoglycémies.

Au sein de notre cohorte, un tiers des hypoglycémies de fin de matinée peut s'expliquer par des imprécisions dans le suivi du protocole et près de 25% se produisent chez des femmes avec une thérapeutique mixte.

Il y a près d'un tiers de ces hypoglycémies de fin de matinée qui reste inexpliqué. Elles sont presque systématiquement non ressenties par les patientes, vraisemblablement parce que la glycémie ne descend généralement pas en dessous de 0,60 g/L. Le recueil d'informations se base sur la bonne foi des patientes, certaines peuvent avoir les réponses quant au motif de survenue d'une hypoglycémie mais ne pas les communiquer !!

4.2.4.2 Hypoglycémies à jeun

Physiologiquement, la glycémie à jeun est plus basse chez la femme enceinte.

Les hypoglycémies à jeun concernent 6 patientes de notre cohorte aux profils insuliniques différents. (Tableau XVII, page 78)

L'insuline Humalog® possède une durée d'action généralement comprise entre 2 et 5 heures ce qui permet d'affirmer que l'injection de l'analogue rapide, comme utilisé dans le protocole, ne peut être à l'origine d'une hypoglycémie au réveil. [69]

En revanche, l'insuline NPH a une durée d'action d'une douzaine d'heures et la Lantus® couvre généralement une journée de 24 heures. [69] Une injection de l'une de ces 2 insulines dans la soirée peut être à l'origine d'une hypoglycémie matinale.

Pour quatre patientes, les hypoglycémies à jeun sont spontanées et ne peuvent être imputées au traitement insulinique.

Les hypoglycémies à jeun sont assez modérées puisque pour 86%, elles restent supérieures ou égales à 0,65 g/L et un seul épisode se situe en dessous de 0,60 g/L.

Les patientes ayant fait des hypoglycémies à jeun ont toutes également fait des hypoglycémies à d'autres moments. Ces femmes entrent majoritairement dans la catégorie des femmes à fort potentiel hypoglycémique. En effet, nous retrouvons les patientes ayant fait un grand nombre d'hypoglycémies puisque ces 6 femmes ont respectivement connu 3, 5, 8, 11, 16 et 23 épisodes hypoglycémiques durant la durée d'observation de l'étude.

4.2.4.3 *Nombre important d'hypoglycémies*

En séparant notre cohorte en 2 sous-groupes en fonction du nombre d'hypoglycémies, nous obtenons un premier sous-groupe recensant les femmes ayant fait 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 hypoglycémies et un second sous-groupe avec les patientes ayant fait 7, 8, 10, 11, 16 ou 23 épisodes. Ce dernier groupe comprend 6 patientes. (Tableau XX)

Tableau XX : Nombre important d'hypoglycémies

Moment de survenue	Nombre	Commentaire	Schéma insulinique
<i>Patiente 1</i>			
Fin de matinée (12h)	7	Plusieurs traitements	Humalog® 30 minutes
Total	7	débuts en cours d'insulinothérapie	avant petit déjeuner et dîner
<i>Patiente 2</i>			
A jeun	7	Traitement par	Humalog® 30 minutes
Fin de matinée (12h)	14	Tardyferon® débuté en	avant petit déjeuner et
Fin de journée (18h)	2	cours d'insulinothérapie	dîner
Total	23	Aucune hypoglycémie n'a été ressentie !	
<i>Patiente 3</i>			
Fin de matinée (12h)	10	Activité physique	Humalog® 30 minutes
Total	10	(marche ++) durant toute la matinée	avant petit déjeuner
<i>Patiente 4</i>			
A jeun	2	Double couverture	Humalog® 15 minutes
Milieu de matinée	1	insulinique : Humalog®	avant petit déjeuner et
Fin de matinée (12h)	7	matin et Lantus® à 22	Lantus® à 22 heures
Fin de journée (18h)	1	heures	
Total	11		
<i>Patiente 5</i>			
A jeun	3	Diminution de la ration	Humalog® 30 minutes
Fin de matinée (12h)	4	ou oubli de la collation	avant petit déjeuner
Fin de journée (18h)	1	en milieu de matinée	
Total	8		
<i>Patiente 6</i>			
A jeun	7	Mauvais suivi du	Humalog® 45 minutes
Fin de matinée (12h)	8	protocole : petit	avant petit déjeuner et
Fin de journée (18h)	1	déjeuner tardif, erreur	NPH à 22 heures
Total	16	de dose d'insuline ou de prise de collation	

Pour certaines patientes, les causes des hypoglycémies apparaissent clairement : activité physique importante, non observance du protocole ou insulinothérapie basale (analogue lent, NPH) la veille au soir. Les autres hypoglycémies sont considérées comme spontanées. Il est néanmoins important de souligner que la très grande majorité des hypoglycémies survenues sont modérées, qu'elles n'ont généralement pas été ressenties par les patientes et qu'elles n'ont pas nécessité de prise en charge particulière.

Au sein de ce sous groupe de patientes présentant un nombre élevé d'hypoglycémies, il semble intéressant de faire le point sur 2 choses : l'atteinte ou non des objectifs glycémiques et la taille des aiguilles utilisées pour l'injection de l'insuline, à mettre en lien avec l'IMC de la patiente. (Tableau XXI)

Tableau XXI : Objectif glycémique, taille de l'aiguille et IMC à la mise sous insuline chez les patientes ayant fait un nombre important d'hypoglycémies

	Objectif atteint	Objectif + 5%	Objectif + 10%	Objectif + 15%	Objectif + 20%	Taille de l'aiguille	IMC à la mise sous insuline
<i>Patiente 1</i>							
Sur les 14 derniers jours			√			8 mm	23,18 kg/m ²
Sur les 7 derniers jours			√				
<i>Patiente 2</i>							
Sur les 14 derniers jours	√					8 mm	32,63 kg/m ²
Sur les 7 derniers jours	√						
<i>Patiente 3</i>							
Sur les 14 derniers jours		√				8 mm	26,52 kg/m ²
Sur les 7 derniers jours	√						
<i>Patiente 4</i>							
Sur les 14 derniers jours					√	8 mm	34,10 kg/m ²
Sur les 7 derniers jours				√			
<i>Patiente 5</i>							
Sur les 14 derniers jours	√					8 mm	20,60 kg/m ²
Sur les 7 derniers jours	√						
<i>Patiente 6</i>							
Sur les 14 derniers jours	√					8 mm	31,81 kg/m ²
Sur les 7 derniers jours		√					

Majoritairement, ces patientes atteignent les objectifs glycémiques ou s'en approchent sensiblement. Il est cependant curieux d'observer que la patiente 4, qui présente 11 hypoglycémies est également la patiente de l'étude qui a obtenu les plus mauvais résultats glycémiques après insulinothérapie. Nous pouvons nous interroger : la patiente a-t-elle correctement suivi le protocole ? ou son diabète est-il particulièrement déséquilibré ?

Comme nous l'avons précédemment évoqué, la taille de l'aiguille pourrait jouer un rôle dans la survenue d'hypoglycémies. Les patientes 1 et 5 ont un IMC relativement faible et par conséquent un tissu adipeux probablement peu développé. L'utilisation d'aiguille en 8 mm pourrait favoriser la survenue d'hypoglycémies chez ces patientes.

Les injections réalisées par les patients diabétiques constituent un des piliers de la prise en charge. Cependant, peu de recommandations, relatives aux bonnes pratiques et surtout à la taille des aiguilles utilisées, avaient été publiées. C'est pourquoi un groupe d'experts internationaux s'est réuni durant deux ans afin d'examiner la problématique. Les résultats ont été présentés lors de l'atelier *Third Injection Technique Workshop In Athens* (TITAN) en 2009 [94]. Il en ressort que les aiguilles courtes (4, 5 et 6 mm) devraient être utilisées chez les patients adultes et même chez les patients obèses. Les aiguilles de longueur 4 mm assurent « une délivrance adéquate de l'insuline à tout site d'injection chez pratiquement tous les patients adultes, quelle que soit leur corpulence, sans aucun risque d'injection intramusculaire en pratiquant l'injection perpendiculairement » [95]. Peu d'études ont été menées chez la femme enceinte et la question de la pertinence d'utiliser une aiguille courte chez tous les patients diabétiques peut être posée.

Chez la femme enceinte diabétique, il faut tenir compte de paramètres physiopathologiques :

- la résistance à l'insuline,
- une prise de poids importante (et rapide !),
- une infiltration.

Un autre point notable réside dans le fait qu'aucune hypoglycémie ne soit survenue entre l'injection d'insuline et la prise alimentaire. Hors seul ce type d'hypoglycémie pourrait être expressément expliqué par le protocole par analogue rapide.

Les patientes reçoivent les indications et conseils utiles à leur bonne prise en charge, certaines suivent consciencieusement le protocole alors que pour d'autres, l'adaptation lors du retour à domicile s'avère plus compliquée ce qui peut expliquer un certain échappement. Enfin, la variabilité interindividuelle justifie probablement certains résultats.

Conclusion

Le DG est une pathologie nécessitant une prise en charge minutieuse afin d'appréhender au mieux les conséquences materno-fœtales. Pour la mère, il s'agit d'un facteur de risque désormais bien connu de développer ultérieurement un DT2. Chez l'enfant, le risque majeur est la macrosomie fœtale, pouvant engendrer des complications. De nombreuses sociétés savantes ont cherché à déterminer quelles étaient les conditions optimales de prise en charge du DG. Bien que les modalités de dépistage et de diagnostic soient désormais correctement établies, il reste néanmoins une certaine liberté quant à la sélection des populations à risque et aux conditions de mise en place d'un traitement insulinaire.

La grossesse est marquée par un état d'insulinorésistance croissante, compensée en partie par un hyperinsulinisme physiologique et réversible. Le protocole d'utilisation des analogues rapides d'insuline, mis en place en 2002 à la MRUN, se base sur l'existence de cette sensibilité diminuée à l'insuline. En effet, l'instauration d'un délai de 30 ou 45 minutes entre l'injection de l'insuline et la prise alimentaire a pour objectif de lutter contre cet état d'insulinorésistance. L'étude a permis de mettre en avant que le protocole conduisait à l'amélioration des moyennes glycémiques rapidement et durablement. Les résultats satisfaisants obtenus sur les 14 derniers jours de traitement s'intensifient encore davantage sur les 7 derniers jours. Il serait judicieux d'avoir plus de recul sur le protocole en s'intéressant aux résultats sur une durée plus longue ! Les objectifs glycémiques fixés par les recommandations n'ont pas été atteints par toutes les patientes de la cohorte. Aucune d'entre elles n'a cependant vu sa moyenne glycémique chuter en dessous de 0,87 g/L, seuil limite pour lequel le risque de retard de croissance fœtale est majoré. En tolérant un écart de 5% par rapport aux recommandations, deux tiers des femmes de notre cohorte présentaient des glycémies satisfaisantes !

Un contrôle glycémique rigoureux est souvent limité par l'apparition d'épisodes hypoglycémiques, effet indésirable majeur du traitement. Par principe de précaution, le seuil retenu chez la femme enceinte à la MRUN se situe à 0,70 g/L. Les hypoglycémies, bien souvent modérées, n'ont pas été ressenties. Les hypoglycémies à jeun étaient spontanées ou pouvaient s'expliquer par une couverture insulinaire mixte. La majorité des hypoglycémies rapportées s'est déroulée en fin de matinée et était le plus souvent attribuable à un manque de compliance vis-à-vis du protocole.

Durant notre étude, aucun épisode n'a été relevé entre l'injection de l'analogue rapide et le repas et ce quelque soit :

- la dose d'insuline,

- le délai de 30 ou 45 minutes entre injection et repas,
- même si la patiente recevait une insuline basale la veille au soir (croisement d'insuline dans la matinée).

Le protocole semble présenter un rapport bénéfice risque satisfaisant : il permet d'abaisser durablement les moyennes glycémiques des patientes et de ce fait d'approcher les objectifs glycémiques, sans engendrer d'épisodes hypoglycémiques majeurs.

Ce travail nous a également permis de nous interroger sur la pertinence des facteurs de risque retenus en France. Il semblerait d'une part que l'IMC maternel préconceptionnel joue un rôle primordial dans le risque de développer un DG et d'autre part que le seuil de risque concernant l'âge maternel, aujourd'hui retenu à 35 ans, soit quelque peu élevé. Les ATCD personnels de macrosomie sont également un facteur de risque pertinent mais ils n'ont pas été documentés dans notre étude.

Bibliographie

- [1]** Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel Tome 1, 2010, (39), p.141.

- [2]** World Health Organization. Report of a WHO Consultation. Part 1: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Geneva: World Health Organization, 1999.

- [3]** Version en ligne de l'Atlas du Diabète de la Fédération Internationale du Diabète : www.idf.org/diabetesatlas. (Page consultée le 27/09/2014)

- [4]** Seshiah V, Balaji V, Balaji M, Paneerselvam A, Arthi T, Thamizharasi M *et al*. Gestational diabetes mellitus manifests in all trimesters of pregnancy. Diabetes Res Clin Pract, 2007, (77) : pp.482-484.

- [5]** Seshiah V, Balaji V, Balaji MS, Panerselvam A, Kapur A. Pregnancy and diabetes scenario around the world: India. Int J Gynaecol Obstet, 2009, 104 Suppl1:S35-8.

- [6]** Al Mahroos S, Nagalla DS, Yousif W, Sanad H. A population-based screening for gestational diabetes mellitus in non-diabetic women in Bahrain. Ann Saudi Med, 2005, (25) : pp.129-113.

- [7]** Hadaegh F, Tohidi M, Harati H, Kheirandish M, Rahimi S. Prevalence of gestational diabetes mellitus in southern Iran. Endocr Pract, 2005, p.313.

- [8]** Atlas de la Fédération Internationale du Diabète (FID). 6^{ème} édition. Disponible sur : http://www.idf.org/sites/default/files/FR_6E_Atlas_full.pdf. (Page consultée le 29/09/14)

- [9]** Vendittelli F, Riviere O, Crenn-Hebert C, Claris O, Tessier V, Pinquier D. Audipog perinatal network. Part 1: principal perinatal health indicators., 2004-2005.

- [10]** Fédération Française des diabétiques. Diabète gestationnel: présentation et définition. Interview de Jean-Jacques Altman disponible sur : <http://www.youtube.com/watch?v=pbbpBORM5B8> (page consultée le 27/09/2014).
- [11]** Lansac J, Magnin G, Sentilhes L. Obstétrique pour le praticien. Elsevier Masson. 6^{ème} édition, 2013, pp.211-215.
- [12]** Lansac J, Magnin G, Sentilhes L. Obstétrique pour le praticien. Elsevier Masson. 6^{ème} édition, 2013, p.5.
- [13]** Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, Pacini G, Thomaseth K, Wagner OF, Ulm M, Streli C, Ludvik B. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. Diabetes Care, 1997, pp.1717-1723.
- [14]** Soffel ML, Bell K, Blackburn CL, Powell KL, Seo TS, Takeda J, et al. Identification of glucokinase mutations in subjects with gestational diabetes mellitus. Diabetes, 1993, pp.937-940.
- [15]** Gabrielle N. Brankston, Mitchell BF, Edmond A. Ryan, Nanette B. Okun. Resistance exercise decreases the need for insulin in overweight women with gestational diabetes mellitus. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2004, pp. 188-193.
- [16]** Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel, 2010, p.675.
- [17]** Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel Tome 1, 2010, (39), p.173.
- [18]** Lowe Lynn, Metzger Boyd, Dyer A, Coustan Donald, Hadden D, Hod M, Oats J, Persson B, Trimble E, the HAPO Study Cooperation Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) Study : An Overview, 2010.

- [19]** Diabetes Voice. Diabète gestationnel : de nouvelles découvertes grâce à l'étude HAPO, 2009, (54), pp.25-28.
- [20]** Cundy T, Gamble G, Townend K, Henley PG, MacPherson P, Roberts AB. Perinatal Mortality in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 2000, pp.33-39.
- [21]** Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel Tome 1, 2010, (39), pp.190-198.
- [22]** Pedersen J. Weight and lenght at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol*, 1954, pp.330-342.
- [23]** Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestationnal diabetes : the consequences of not treating. *J Obstet Gynecol*, 2005, pp.989-997.
- [24]** Moore TR. A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *J Obstet Gynecol*, 2002, pp.641-650.
- [25]** Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel Tome 2, 2010, p.284.
- [26]** Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood : association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabètes mellitus. *Pediatrics*, 2000.
- [27]** Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offsprings of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care*, 1995.
- [28]** Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dörner G. Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational IDDM or gestational diabetes. *Diabetologia*, 1997.
- [29]** Vääräsmäki M, Pouta A, Elliot P, Tapanainen P, Sovio U, Ruukonen A *et al.* Adolescent manifestations of metabolic syndrome among children born to women

with gestational diabètes in a general-population birth cohort. *J Epidemiol*, 2009, pp.1209-1215.

- [30]** Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, Bennett PH, Knowler WC. Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med*, 1983, pp.142-145.
- [31]** Kostalova L, Leskova L, Kapellerova A, Strbak V. Body mass, plasma leptin, glucose, insulin and C-peptide in offspring of diabetic and non-diabetic mothers. *Eur J Endocrinol*, 2001.
- [32]** Krishnaveni GV, Hill JC, Leary SD, Veena SR., Saperia J, Saroja A, *et al.* Anthropometry, glucose tolerance, and insulin concentrations of Indian children : relationships to maternal glucose and insulin concentrations during pregnancy. *Diabetes Care*, 2005.
- [33]** Tam WH, Ma Rc, Yang X, Ko GT, Tong PC, Cockram Cs *et al.* Glucose intolérance and cardiometabolic risk in children exposed to maternal gestational diabetes mellitus in utero. *Pediatrics*, 2008.
- [34]** Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, *et al.* High prévalence in type 2 diabetes and prediabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes : the rôle of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care*, 2008.
- [35]** Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, Schmidt L, Damm P. Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009.
- [36]** Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). *Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel Tome 2*, 2010, p.331.
- [37]** Lehnen H, Zechner U, Haaf T. *Epigenetics of gestational diabetes mellitus and offspring health: the time for action is in early stages of life.* Oxford University Press, 2013, pp. 415-422.

- [38]** Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel Tome 1, 2010, (39), pp.180-183.
- [39]** Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel Tome 1, 2010, (39), p.183.
- [40]** Mazouni C, Ledu R, Heckenroth H, Guidicelli B, Gamberre M, Bretelle F. Delivery of a macrosomic infant: factors predictive of failed labor. In : PubMed. Site disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16645560>. (Page consultée le 29/09/2014)
- [41]** Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabètes mellitus : a systematic review. Diabetes Care, 2007, (30), pp.1309-1314.
- [42]** Major CA, De Veciana M, Weeks J, Morgan MA. Recurrence of gestational diabètes : who is at risk ? J Obstet Gynecol, 1998, pp.1038-1042.
- [43]** Spong CY, Guillermo L, Kuboshinge J, Cabalum T. Recurrence of gestationnal diabètes mellitus : a systematic review : identification of risk factors. J Perinat, 1998, pp.29-33.
- [44]** Kim C, Newton K, Knopp R. Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes A systematic review. Diabetes Care American Diabetes Association, 2002.
- [45]** Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes after mellitus after gestational diabètes : a systematic review and meta-analysis. Lancet, 2009.
- [46]** Vambergue A, Dognin C, Boulogne A, Réjou MC, Biauxque S, Fontaine P. Increasing incidence of abnormal glucose tolerance in women with prior abnormal glucose tolerance during pregnancy: DIAGEST 2 Study. Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association, 2008, pp.58-64.
- [47]** Coupez L. Etude des nouveaux critères de dépistage du diabète gestationnel et évaluation du degré de réalisation de l'hyper-glycémie provoquée par voie orale dans le *post-partum*. Thèse de doctorat en médecine. Nancy : Université Henri Poincaré, 2011, 141 p.

- [48]** Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel Tome 2, 2010, pp.299-321.
- [49]** Langer O. Type 2 diabetes in pregnancy : exposing deceptive appearances. Matern Fetal Neonatal Med, 2008, pp.181-189.
- [50]** Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel Tome 2, 2010, pp.302-308.
- [51]** Haute Autorité de Santé (HAS). Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel, juillet 2005.
- [52]** Lansac J, Magnin G, Sentilhes L. Obstétrique pour le praticien. Elsevier Masson. 6^{ème} édition, 2013, p.217.
- [53]** Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel Tome 1, 2010, pp.200-213.
- [54]** Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel Tome 1, 2010, pp.214-219.
- [55]** Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel Tome 1, 2010, pp.220-238.
- [56]** Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel, 2010, p.677.
- [57]** Hartemann A, Grimaldi A. Guide pratique du diabète. Elsevier Masson. 5^{ème} édition, 2013, p.261.

- [58]** Perlemuter L, Sélam J-L, Collin de l'Hortet G. Diabète et maladies métaboliques. Masson. 4^{ème} édition, 2003, pp.189-197.
- [59]** Perlemuter L, Sélam J-L, Collin de l'Hortet G. Diabète et maladies métaboliques. Masson. 4^{ème} édition, 2003, pp.37-39.
- [60]** Perlemuter L, Sélam J-L, Collin de l'Hortet G. Diabète et maladies métaboliques. Masson. 4^{ème} édition, 2003, pp.40-42.
- [61]** Perlemuter L, Sélam J-L, Collin de l'Hortet G. Diabète et maladies métaboliques. Masson. 4^{ème} édition, 2003, pp.42-44.
- [62]** Perlemuter L, Sélam J-L, Collin de l'Hortet G. Diabète et maladies métaboliques. Masson. 4^{ème} édition, 2003, pp.45-50.
- [63]** Perlemuter L, Sélam J-L, Collin de l'Hortet G. Diabète et maladies métaboliques. Masson. 4^{ème} édition, 2003, pp.50-56.
- [64]** Monnier L, Colette C. L'insulinothérapie dans le diabète de type 2 de la théorie à la pratique. Elsevier Masson, 2014, pp.16-19.
- [65]** Perlemuter L, Sélam J-L, Collin de l'Hortet G. Diabète et maladies métaboliques. Masson. 4^{ème} édition. 2003, pp.58-59.
- [66]** Perlemuter L, Sélam J-L, Collin de l'Hortet G. Diabète et maladies métaboliques. Masson. 4^{ème} édition, 2003, pp.61-65.
- [67]** Pharmaetudes. Insulines & préparations galéniques d'insulines. Disponible sur <http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/23-insulines-preparation-galeniques.pdf>. (Page consultée le 06/10/14)
- [68]** Monnier L, Colette C. L'insulinothérapie dans le diabète de type 2 de la théorie à la pratique. Elsevier Masson, 2014, pp.30-37
- [69]** DIAMIP Réseau Diabète Midi-Pyrénées. Aide à la prescription. Disponible sur : <http://www.diamip.org>. (Page consultée le 06/10/14)

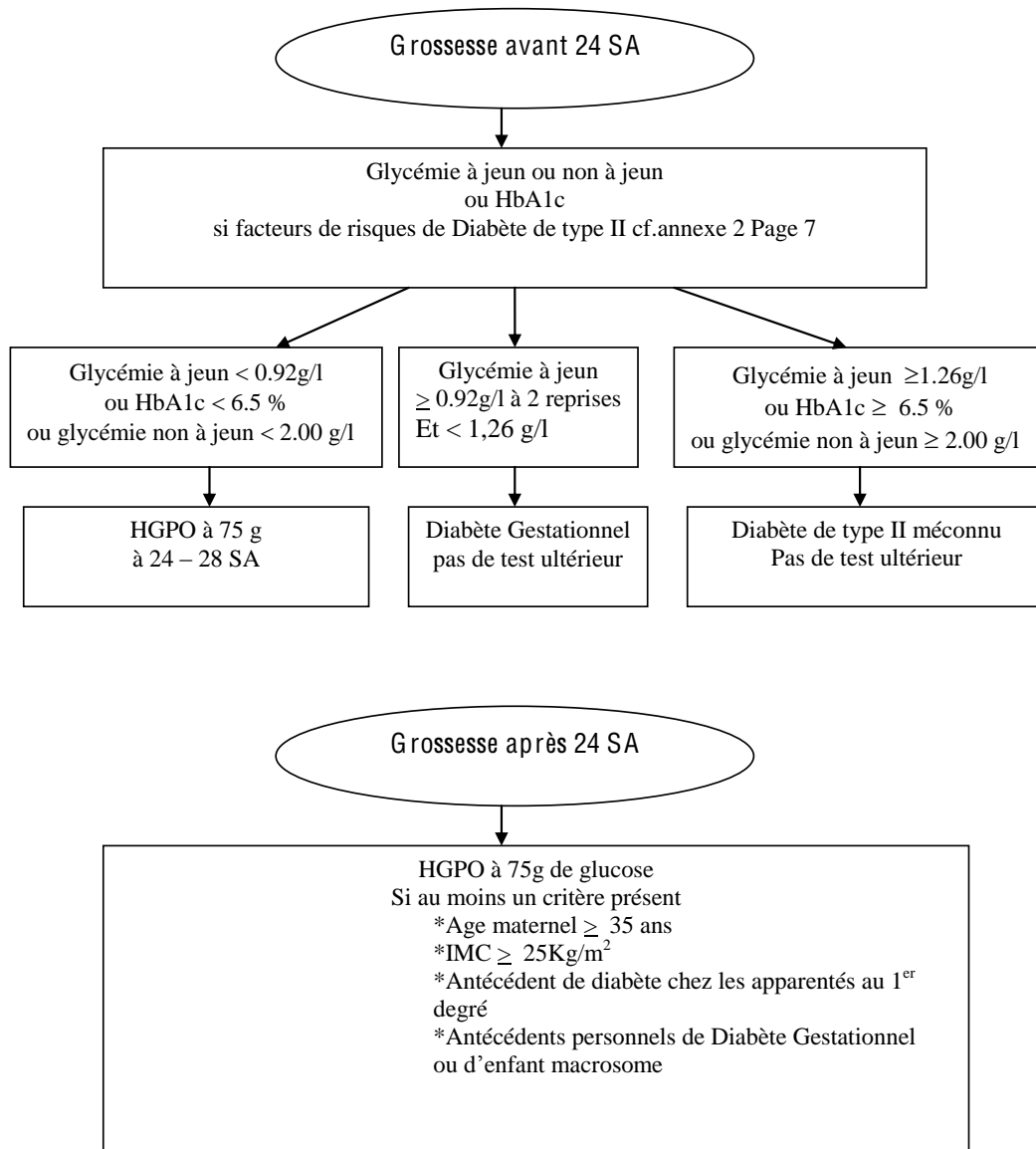
- [70]** VIDAL. La base de données en ligne des prescripteurs libéraux. Disponible sur : <http://www.vidal.fr/Medicament/humalog-8724-pharmacodynamie.htm>. (Page consultée le 07/10/14)
- [71]** Haute Autorité de Santé. Evaluation et recommandation. Synthèse Tresiba. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/synthese_tresiba_pdf_140619.pdf. (Page consultée le 06/10/14)
- [72]** Vidal, 2013, pp.1138-1149.
- [73]** Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel Tome 2, 2010, p.340.
- [74]** Lapolla A, Dalfra M, Fedele D. management of gestational diabetes mellitus. Diabetes, Metabolis Syndrome and Obesity : Targets and Therapy, 2009, p.78.
- [75]** BD. Guide d'injection d'insuline. Disponible sur http://www.bd.com/ca/diabetes/french/pdf/BD_Getting_Started_Insulin_Frfinal.pdf. (Page consultée le 07/10/14)
- [76]** Perlemuter L, Sélam J-L, Collin de l'Hortet G. Diabète et maladies métaboliques. Masson. 4^{ème} édition, 2003, pp.136-144.
- [77]** Fédération Française des diabétiques. Diabète et DASRI. Disponible sur : <http://www.afd.asso.fr/diabete-et/dasri#collecte>. (Page consultée le 07/10/14)
- [78]** DASTRI. Géo localisation des points de collecte. Disponible sur : <http://nous-collectons.dastri.fr>. (Page consultée le 07/10/14)
- [79]** Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel Tome 2, 2010, p.314.
- [80]** Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel Tome 2, 2010, pp.289-298.

- [81]** Pettitt DJ, Forman MR, Hanson RL, Knoler WC, Bennette PH. Breastfeeding and incidence of non-insulin-dependant diabetes mellitus Pima Indians. *Lancet*, 1997, pp.166-168.
- [82]** Procédure de prise en charge du diabète gestationnel à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy. Code OBS.403.PS.013. Octobre 2014. Annexe 2, page 7.
- [83]** Langer O. *AJOG*, 1989, pp.646-653.
- [84]** Kim SY, England L, Wilson HG, Bish C, Satten GA, Dietz P. Percentage of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity. *J Public Health*, 2010, pp.1047-1052.
- [85]** Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). *Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction*. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel Tome 1, 2010, p.180.
- [86]** Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). *Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction*. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel Tome 1, 2010, p.147.
- [87]** Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). *Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction*. Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel Tome 1, 2010, p.168.
- [88]** Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes : a population-based study. *J Obstet Gynecol*, 1989, pp. 557-561.
- [89]** Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, Vice PA. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *QJM*, 2001, pp.255-260.
- [90]** Lambert K, Holt R. The use of insulin analogues in pregnancy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2013, pp. 888-900.

- [91]** Deepaklall MC, Joseph K, Kurian R, Thakkar N. Efficacy of insulin lispro in improving glycemic control in gestational diabetes. Indian Journal Endocrinol Metab, 2014, pp. 491-495.
- [92]** Ameli-santé. Difficultés pendant la grossesse, la prise de poids pendant la grossesse. Disponible sur : <http://www.ameli-sante.fr/grossesse/prise-de-poids-pendant-la-grossesse.html>. (Page consultée le 03/11/14)
- [93]** Université de Laval. Collection mémoires et thèses électroniques. Disponible sur <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/23727/ch01.html>. (Page consultée le 17/11/14)
- [94]** Diabetes Metabolism. New injection recommandations for patients with diabetes. Elsevier Masson, 2010, pp.4-13.
- [95]** Docteur Jean-Pierre Sauvanet. Technique d'injection dans le traitement du diabète : les faits. BD, 2013.

Annexes :

Annexe 1 : Arbre décisionnel : prise en charge du DG à la MRUN



Annexe 2 : Fiche d'informations aux patientes

Lettre d'informations aux patientes

Objet :

Description du protocole d'utilisation des analogues rapides d'insuline dans le diabète gestationnel à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy.

Madame,

Nous réalisons actuellement une étude portant sur la prise en charge et le traitement par insuline du diabète gestationnel selon le protocole mis en place à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy.

Prise en charge du diabète gestationnel :

Une fois le diagnostic de diabète gestationnel établi, la prise en charge débute par des règles hygiéno-diététiques. Au bout d'une semaine, si les objectifs glycémiques fixés ne sont pas atteints, une thérapeutique par analogues rapides d'insuline sera mise en place.

L'étude débute au cours de votre hospitalisation à la maternité. Lors de la mise en place de l'insuline, une fiche de renseignements vous concernant sera remplie par un membre de l'équipe médicale. L'éducation thérapeutique occupe une place centrale dans la prise en charge de votre diabète. Lorsque les principes de cette prise en charge vous seront suffisamment familiers, l'autorisation pourra vous être donnée de quitter la maternité et une consultation avec le médecin sera programmée. Une seconde fiche de renseignements sera complétée au cours de cette consultation.

L'étude ne modifie en rien votre prise en charge, aucun examen supplémentaire ne sera pratiqué.

Rappel sur le protocole :

Plusieurs schémas d'administration de l'insuline sont envisageables. Le plus souvent, l'injection se fait le matin selon le protocole suivant :

7h15 / 7h30 : injection d'insuline

8h : petit déjeuner (30g de glucides)

10h / 10h30 : collation (30g de glucides)

12h : déjeuner

Toutes les données et informations vous concernant seront conservées et exploitées de façon anonyme, par les personnes prenant part à l'étude.

Les données seront informatisées afin de faciliter leur exploitation.

Annexe 3 : Fiche à la mise en place de l'insulinothérapie dans le cadre du diabète gestationnel à la MRUN

<p>Mise en place d'une insulinothérapie dans le cadre d'un diabète gestationnel à la Maternité Régionale de Nancy</p>
--

Informations personnelles :

Numéro d'anonymat :

Date de mise sous insuline :

Age :

Poids avant grossesse :

Poids actuel :

Taille :

Antécédents personnels de troubles métaboliques :

Parité :

Antécédents de diabète gestationnel (préciser si traité par insuline):

Antécédents familiaux de troubles métaboliques :

Antécédents obstétricaux :

Pathologies diverses et traitements en cours :

Informations gestationnelles:

Age gestationnel :

Corticothérapie (préciser la date) :

Insulinothérapie :

Protocole du traitement :

- Injection de l'insuline à 7h15 / 7h30
- Petit déjeuner avec 30 g de glucides à 8h
- Collation avec 30 g de glucides à 10h/10h30
- Déjeuner à midi

Moyenne sur 7 jours :

Moyenne sur 14 jours :

Objectif glycémique pré et post prandial après mise sous insuline:

Nom de l'insuline :

Taille de l'aiguille :

Nombre prévisionnel d'unités d'insuline à administrer à la sortie:

Délai entre l'injection de l'insuline et le petit déjeuner :

Horaire de la collation :

Incidents rencontrés lors de la mise en place de l'insulinothérapie :

Cycle glycémique par une micro-méthode sur sang capillaire lors des 3 premiers jours d'insulinothérapie à la maternité

- 1.
 - à partir du lecteur :
- 2.
- 3.
 - analyse au laboratoire :
- 1.
- 2.
- 3.

Traitement diététique (en glucides):

Annexe 4 : Fiche à la première consultation post insulinothérapie

<p>Première consultation de suivi après mise en place de l'insulinothérapie</p>
--

Informations personnelles :

Numéro d'anonymat :

Date :

Age :

Poids actuel :

Traitements débutés en cours d'insulinothérapie (préciser les dates) :

Insulinothérapie :

Age gestationnel :

Objectif glycémique pré et post prandial :

Nom de l'insuline :

Taille de l'aiguille :

Nombre actuel d'unités d'insuline administré :

Relevé glycémique : cf Feuille de surveillance (relever les 3 premières semaines de traitement)

Moyenne 7 jours :

Moyenne 14 jours :

Hypoglycémies (glycémie $<0,70$ g/L), date et horaire:

Problèmes rencontrés lors de l'insulinothérapie :

- Techniques :
- Autres :

Traitement diététique

N° d'identification :

TITRE

**Protocole d'utilisation des analogues rapides d'insuline dans le diabète gestationnel à
Maternité Régionale Universitaire de Nancy.**

Thèse soutenue le 9 janvier 2015

Par Claire Liegeois

RESUME :

Le diabète gestationnel est une des principales complications de la grossesse. Une prise en charge adaptée et rigoureuse s'avère nécessaire afin de limiter les risques materno-fœtaux. Une corrélation est en effet désormais établie entre l'hyperglycémie maternelle et le risque de survenue de complications pour la mère et son enfant.

Dans un premier temps, des mesures hygiéno-diététiques sont instaurées afin de tenter de normaliser les glycémies. En cas de non atteinte des objectifs, une insulinothérapie sera envisagée dans un second temps.

Nous avons réalisé une étude observationnelle à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy, portant sur le protocole d'insulinothérapie par analogue rapide, dans le diabète gestationnel, mis en place depuis 2002 au sein de l'établissement. La singularité du protocole réside dans l'instauration d'un délai de 30 ou 45 minutes entre l'injection de l'analogue rapide et la prise alimentaire. Le traitement doit tenir compte des particularités physiopathologiques de la grossesse et notamment de l'insulinorésistance croissante. Le délai établi permettrait de lutter contre cette sensibilité diminuée à l'insuline.

Dans l'étude, nous nous sommes intéressés à deux paramètres : une diminution des glycémies maternelles après mise sous insuline et la survenue éventuelle d'hypoglycémies précoces ou tardives, constituant un frein potentiel à la régulation glycémique.







MOTS CLES : Diabète gestationnel- Insuline- Analogue rapide

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mr Séry Mme Leininger Muller (co-directeur)	Endocrinologue Laboratoire de biochimie	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/>
		Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

<u>Thèmes</u>	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
----------------------	--	--

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 9 janvier 2015.

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Claire LIEGEOIS</p> <p><u>Sujet</u> : Protocole d'utilisation des analogues rapides d'insuline dans le diabète gestationnel à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme. LEININGER-MULLER, Professeure des Universités Directeur : M. SERY, Endocrinologue Juges : Mme SOCHA, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier Mme EHRENFELD, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 2 décembre 2014.</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">   M. LEININGER-MULLER M. SERY </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 8 décembre 2014</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Francine PAULUS </p> <p align="center">  </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 19 DEC. 2014</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Pierre MUTZENHARDT </p> <p align="center">  </p> <p align="center">N° d'enregistrement : 6794</p>