



**HAL**  
open science

**Prise en charge et issue des grossesses chez les femmes  
diabétiques de type 2 à la Maternité Régionale de  
Nancy : étude du traitement hypoglycémiant avant,  
pendant et après la grossesse**

Elise Quantin

► **To cite this version:**

Elise Quantin. Prise en charge et issue des grossesses chez les femmes diabétiques de type 2 à la Maternité Régionale de Nancy : étude du traitement hypoglycémiant avant, pendant et après la grossesse. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01733993

**HAL Id: hal-01733993**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733993>**

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



## 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](mailto: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.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 10 juin 2014, sur un sujet dédié à :

**PRISE EN CHARGE ET ISSUE DES GROSSESSES CHEZ LES  
FEMMES DIABETIQUES DE TYPE 2  
A LA MATERNITE REGIONALE DE NANCY -  
ETUDE DU TRAITEMENT HYPOGLYCEMIANT AVANT,  
PENDANT ET APRES LA GROSSESSE.**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Elise QUANTIN

née le 7 juin 1988

### **Membres du Jury**

Président :	M. François BONNEAUX,	Maître de Conférences des Universités, Université de Lorraine, Praticien Hospitalier, CH St Nicolas de Port
Directeur :	Mme Marie SOCHA,	Maître de Conférences des Universités, Université de Lorraine, Praticien Hospitalier, CHU Nancy
Juges :	Mme Michèle FLORIOT, Mme Maud BARDOT,	Médecin Diabétologue, CHU Nancy Sage-femme, CH Draguignan

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2013-2014**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Bertrand RIHN

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Jean-Yves JOUZEAU

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la filière Officine :**

Francine PAULUS

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD,  
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement  
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

**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

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

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

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI <sup>3</sup>	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND <sup>3</sup>	87	<i>Environnement et Santé</i>
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<b>Section CNU<sup>3</sup></b>	<b>Discipline d'enseignement</b>
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
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
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE**

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

**PROFESSEUR AGREGE**

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

<sup>3</sup> En attente de nomination

**\*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 ».



## REMERCIEMENTS

### *A mon jury :*

A Madame Marie SOCHA,

Pour m'avoir fait l'honneur et le plaisir d'accepter de diriger cette thèse,  
Pour votre aide si précieuse, vos encouragements, vos relectures tard le soir et votre disponibilité tout au long de ce travail,  
Pour votre dynamisme, votre gentillesse et la bonne humeur que vous partagez,  
Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur François BONNEAUX,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury,  
Pour vos enseignements à la faculté et les connaissances de qualité que vous m'avez transmises au cours de ma scolarité,  
Pour votre gentillesse tout au long de ces années et lors de la relecture de mon travail,  
Parce que vous être un professeur apprécié de vos étudiants,  
Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect.

A Madame Michèle FLORIOT,

Pour l'honneur qui a été le mien lorsque vous avez accepté de juger ce travail,  
Pour l'aide précieuse que vous m'avez apporté depuis le choix de mon sujet jusqu'à la relecture de mon manuscrit,  
Pour la personne que vous êtes en tant que médecin, pour votre gentillesse et votre dévouement,  
Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Madame Maud Bardot,

Pour m'avoir fait le plaisir d'accepter de juger ce travail,  
Pour tes relectures et ta présence en ce jour si important pour moi, en dépit des kilomètres,  
Pour cette belle passion que tu as pour ton métier,  
Je te remercie très sincèrement.

## *A ma famille :*

A mes parents, à qui je dédie ce travail,

Pour votre soutien sans relâche pendant ces sept années d'études, pour vos encouragements et pour avoir cru en moi,

Parce que vous avez toujours tout fait pour me permettre de réaliser mes études dans les meilleures conditions, en m'apportant tout ce dont j'avais besoin,

Parce que, depuis mon plus jeune âge, vous vous êtes battus pour que je réussisse, vous avez su me donner le sens du travail et m'avez poussé à atteindre mes objectifs,

Parce que vous m'avez permis de grandir au sein d'une famille unie et aimante,

Pour l'exemple de réussite et de persévérance que vous êtes pour moi,

Par cette thèse je vous remercie infiniment et vous témoigne tout mon amour.

A mon amour Lambert,

Pour tes encouragements, ton soutien irremplaçable et ta patience pendant ces longs mois de travail,

Pour la force que tu m'apportes lors de mes moments de doute et de manque de confiance en moi,

Pour ta capacité à me faire rire lorsque j'en ai besoin, pour ta bonne humeur,

Pour les week-ends magiques que tu as organisé et le coaching sportif qui me permettait de me changer les idées.

Pour tout l'amour que tu me témoignes chaque jour depuis cinq ans déjà,

Pour tous les bons moments passés ensemble et pour les nombreux à venir,

Merci mon amour, je t'aime tendrement.

A ma sœur Marion,

Parce que le lien qui nous unit est irremplaçable,

Pour la complicité que l'on partage,

Pour ta présence aujourd'hui malgré tes examens,

Merci à toi, je te souhaite le meilleur, continue à t'épanouir ainsi.

A mes grands-parents paternel,

Parce que vous êtes des grands-parents exceptionnels,

Pour l'exemple d'amour, de complicité et de courage que vous êtes pour moi,

Pour votre présence et votre affection, merci.

A Philippe, Christine, Pauline et Julien,

Parce que j'ai la chance d'avoir une belle famille accueillante, auprès de laquelle je me sens bien,

Pour vos encouragements et votre gentillesse,

Merci à vous.

A mes oncles, tantes, cousins, cousines, à Marie-Odile,

Merci pour votre présence et vos encouragements.

## *A mes amis :*

A Anne-lyse,

Pour avoir rendu ces années à Nancy inoubliables,  
Pour le petit rayon de soleil que tu m'apportes lors de nos petites virées shopping,  
footing, cuisine ou vacances,  
Pour notre amitié si précieuse à mes yeux,  
Pour les bons moments passés ensemble et ceux à venir,  
Je te souhaite d'avancer vite dans ton travail de thèse : courage !

A Maud,

Pour ces deux années difficiles passées côte à côte,  
Pour ces nombreuses années d'amitié précieuse qui nous unissent et pour tous les  
bons souvenirs que nous partageons, pour ceux à venir,  
Pour ton sourire et ta joie de vivre communicative,  
Je te remercie et te souhaite plein de bonheur dans ta nouvelle vie que j'ai hâte de  
découvrir.

A Steph,

Pour tous ces bons moments passés à tes cotés sur les bancs de la fac,  
Pour toute la motivation et l'aide que tu m'as apporté lors de la rédaction de cette  
thèse,  
Pour notre amitié qui ne fait que croître avec le temps,  
Je te souhaite plein de bonheur et de bons préparatifs de mariage.

A Claire S.,

Pour ces moments d'amitié passés avec toi à la fac et lors de ce DU mémorable,  
Pour ta gentillesse et ta sensibilité que j'adore,  
Bientôt ce sera à ton tour de présenter ta thèse, courage !

A Claire P.,

Pour avoir partagé les bancs de la fac à tes cotés,  
Pour les bons moments et les bonnes soirées passées ensemble,  
Courage pour la dernière ligne droite !

A Anne Q., Tiphaine, Milène, Karine, Alexis, Pauline.

A Monsieur Richard ainsi qu'à toute l'équipe de la *pharmacie de l'Espérance* à Tronville en Barrois.

A Monsieur Platini ainsi qu'à toute l'équipe de la *pharmacie Centrale* à Bar le Duc.

Merci pour votre soutien tout au long de ce travail.

A vous qui êtes présents en ce jour particulier pour moi,

C'est avec une joie immense que je partage ce moment avec vous,

MERCI.

# TABLE DES MATIERES

<i>INTRODUCTION</i> .....	1
<i>PREMIERE PARTIE :</i> .....	2
<i>Etat actuel des connaissances</i> .....	2
1. Le diabète de type 2 .....	3
1.1 Définition .....	3
1.2 Physiopathologie .....	3
1.3 Diagnostic.....	3
1.4 Suivi biologique .....	4
2. Epidémiologie du diabète de type 2 .....	5
2.1 Qu'en est-il en France et dans le monde ?.....	5
2.2 Prévalence en fonction de différents facteurs.....	9
2.2.1 L'âge et le sexe.....	9
2.2.2 La corpulence .....	10
2.2.3 Le contexte socio-économique.....	10
2.2.4 L'origine ethnique.....	11
3. Les facteurs favorisant l'apparition d'un diabète de type 2 pendant la grossesse.....	11
3.1 Le facteur génétique .....	11
3.2 Les habitudes de vie.....	11
3.3 L'âge avancé des grossesses.....	12
3.4 Un antécédent de diabète gestationnel.....	13
4. Les complications liées au diabète de type 2 pendant la grossesse .....	14
4.1 Complications chez la mère.....	14
4.1.1 Apparition et/ou aggravation des complications liées au diabète.....	14
- Néphropathie diabétique.....	14
- Rétinopathie diabétique .....	15
4.1.2 Complications liées à la grossesse .....	17
- Instabilité métabolique .....	17

- Néphropathie gravidique : Pré-éclampsie .....	19
- Eclampsie .....	22
- Hémorragie du <i>post-partum</i> .....	23
- Hydramnios .....	25
- Les fausses couches spontanées .....	26
4.2 Complications chez le fœtus ou le nouveau-né.....	27
4.2.1 La macrosomie .....	27
4.2.2 L'hypotrophie fœtale .....	29
4.2.3 La prématurité.....	30
4.2.4 La détresse respiratoire néonatale.....	31
4.2.5 Les troubles métaboliques néonataux.....	33
4.2.6 Les malformations.....	34
5. Le suivi : du projet de grossesse à l'accouchement .....	35
5.1 Le rythme de la surveillance .....	35
5.1.1 La consultation préconceptionnelle .....	35
5.1.2 L'auto-surveillance .....	37
5.1.3 La surveillance pendant la grossesse .....	38
5.2 Les objectifs.....	39
5.2.1 HbA1c et glycémie capillaire .....	39
5.2.2 Poids .....	40
5.2.3 Tension artérielle .....	40
5.3 Les recommandations de la HAS.....	40
6. Les traitements pendant la grossesse.....	41
6.1 Les mesures hygiéno-diététiques .....	41
6.2 Les antidiabétiques oraux (ADO).....	41
6.2.1 Les biguanides.....	43
6.2.2 Les sulfamides hypoglycémiants.....	44
6.3 L'insuline.....	45

6.4 Les autres traitements fréquemment rencontrés chez les femmes diabétiques de type 2 pendant la grossesse.....	47
<i>DEUXIEME PARTIE :</i> .....	51
<i>Présentation de l'enquête</i> .....	51
1. Objectifs de l'étude .....	52
1.1 Objectifs principaux .....	52
1.2 Objectifs secondaires .....	52
2. Population et méthode.....	52
2.1 Type d'étude.....	52
2.2 Population de l'étude .....	53
2.3 Liste des patientes potentielles à inclure.....	53
2.4 Critères d'inclusion .....	53
2.5 Critères d'exclusion .....	53
3. Recueil des données .....	54
4. Déroulement de l'enquête.....	55
5. Saisie et exploitation des données.....	55
5.1 Saisie des données .....	55
5.2 Définition des variables utilisées.....	56
5.3 Revue du questionnaire en cours d'étude.....	58
<i>TROISIEME PARTIE :</i> .....	59
<i>Résultats de l'enquête</i> .....	59
1. Les caractéristiques maternelles.....	60
1.1 Age et ancienneté du diabète au moment de la grossesse .....	60
1.2 Corpulence .....	60
1.3 Origines ethniques.....	61
1.4 Niveau d'étude.....	62
1.5 Antécédents obstétricaux .....	63
1.5.1 Parité .....	63
1.5.2 Antécédents de mort fœtale in utero, fausse couche ou interruption volontaire de grossesse .....	63



1.5.3 Antécédents de diabète pendant la grossesse.....	64
1.6 Facteurs de risques présents avant la grossesse : Tabagisme, Ethylisme, Dyslipidémie, Hypertension .....	64
1.7 Contraception .....	64
2. La prise en charge du diabète avant la grossesse .....	65
2.1 Les intervenants dans la prise en charge du diabète avant la grossesse.....	65
2.2 Les complications du diabète présentes avant la grossesse.....	66
3. La prise en charge pré-conceptionnelle .....	66
3.1 Taux de prise en charge pré-conceptionnelle .....	66
3.2 Types de prise en charge pré-conceptionnelle.....	66
3.3 Résultats de la dernière HbA1c avant la grossesse .....	67
4. La prise en charge lors de la grossesse et de l'accouchement .....	68
4.1 Prise en charge en diabétologie à la maternité régionale de Nancy.....	68
4.2 Prise de poids pendant la grossesse .....	68
4.3 Evolution de l'HbA1c au cours de la grossesse.....	69
4.4 L'accouchement.....	70
4.5 Poids et sexe des nouveau-nés .....	72
5. Les complications .....	73
5.1 Les complications chez la mère.....	73
5.2 Les complications chez le nouveau-né .....	74
6. Les traitements .....	75
6.1 Traitement avant la grossesse.....	75
6.2 Traitement pendant la grossesse.....	76
6.3 Traitement après la grossesse.....	81
6.4 Evolution du traitement avant, pendant et après la grossesse .....	82
<i>QUATRIEME PARTIE :</i> .....	84
<i>Discussion</i> .....	84
1. Caractéristiques propres à la population étudiée .....	85
2. Description de la prise en charge des patientes.....	86

2.1	Prise en charge avant la grossesse .....	86
2.2	Prise en charge pré-conceptionnelle : programmation de la grossesse .....	87
2.3.	Prise en charge pendant la grossesse .....	88
3.	Description des principales caractéristiques de l'accouchement mises en évidence lors de notre étude .....	89
4.	Description des principales complications rencontrées chez les mères et les nouveau-nés .....	90
5.	Etat des lieux : les traitements avant, pendant et après la grossesse .....	93
6.	Et le rôle du pharmacien ? .....	97
	<i>CONCLUSION</i> .....	99
	<i>BIBLIOGRAPHIE</i> .....	101
	<i>GLOSSAIRE</i> .....	104
	<i>ANNEXES</i> .....	107

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des différents types de diabètes selon une étude menée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), sur un échantillon national témoin représentatif des 10 000 personnes diabétiques (étude Entred) entre 2007 et 2010 (5).....	6
Figure 2 : Nombre d'admissions en ALD par affection en 2010 (9).....	7
Figure 3 : Taux standardisés de prévalence du diabète traité, par département, en 2009 selon les données du régime général de l'assurance maladie (5).....	8
Figure 4 : Prévalence du diabète selon l'âge et le sexe en France en 2009 selon les informations collectées par le Régime général d'assurance maladie (5).....	9
Figure 5 : Œil normal et œil présentant une rétinopathie diabétique (25).....	15
Figure 6 : Mécanismes impliqués dans la survenue d'une HTA au cours de la pré-éclampsie (36).....	20
Figure 7 : Etiologies principales des hémorragies du <i>post-partum</i> (43).....	24
Figure 8 : Représentation schématique d'un hydramnios (46).....	26
Figure 9 : Représentation schématique d'une dystocie sévère des épaules (53).....	29
Figure 10 : Coupe transversale d'une alvéole pulmonaire.....	32
Figure 11 : Profil glycémique d'un patient sur une journée et horaires de réalisation des glycémies capillaires (68).....	37
Figure 12 : Schéma insulinique comportant une injection d'insuline rapide avant chaque repas (8h, 13h et 20h) et une insuline d'action lente administrée le matin (8h).....	47
Figure 13 : Répartition des patientes de la population étudiée selon leur classe d'âge.....	60
Figure 14 : Répartition des patientes selon leur poids (en kg).....	61
Figure 15 : Répartition de la population étudiée selon l'IMC (en kg/m <sup>2</sup> ).....	61
Figure 16 : Répartition de la population étudiée selon l'origine ethnique.....	62

Figure 17 : Répartition de la population étudiée selon le niveau d'étude.....	62
Figure 18 : Antécédents obstétricaux de la population étudiée.....	63
Figure 19 : Moyen de contraception utilisé avant la grossesse.....	65
Figure 20 : Répartition de la prise en charge du diabète entre médecins traitants et diabétologues avant la grossesse.....	65
Figure 21 : Résultats de la dernière HbA1c avant la conception chez les femmes ayant bénéficié ou non d'une prise en charge pré-conceptionnelle.....	67
Figure 22 : Spécialistes de santé ayant adressé les patientes à la Maternité Régionale de Nancy.....	68
Figure 23 : Evolution de l'HbA1c moyenne des patientes étudiées avant et pendant la grossesse (moyenne $\pm$ écart-type).....	69
Figure 24 : HbA1c moyennes avant et à chaque trimestre de la grossesse chez les 17 patientes étudiées.....	70
Figure 25 : Types d'accouchements rencontrés.....	70
Figure 26 : Raisons ayant entraîné un déclenchement de l'accouchement.....	71
Figure 27 : Répartition du poids des nouveau-nés à la naissance (en gramme).....	72
Figure 28 : Traitement des patientes avant la prise en charge liée à la grossesse.....	76
Figure 29 : Evolution du type d'insulinothérapie utilisé aux différents trimestres de la grossesse.....	77
Figure 30 : Répartition des insulines d'action rapide utilisées au 1 <sup>er</sup> trimestre.....	78
Figure 31 : Répartition des insulines d'action rapide utilisées au 3 <sup>ème</sup> trimestre.....	79
Figure 32 : Evolution du traitement par insuline rapide au cours de la grossesse.....	79
Figure 33 : Evolution de la proportion de patientes traitées par insuline d'action intermédiaire au cours de la grossesse.....	80
Figure 34 : Evolution de la proportion de patientes traitées par insuline lente au cours de la grossesse.....	80

Figure 35 : Evolution des doses moyennes d'insuline reçue quotidiennement pendant la grossesse (moyenne  $\pm$  écart-type). .....81

Figure 36 : Traitement après la grossesse et l'allaitement. ....82

Figure 37 : Evolution du traitement avant, pendant et après la grossesse et l'allaitement. ....82

## *LISTE DES TABLEAUX*

Tableau I : Critères de diagnostic du diabète sucré selon l'ADA (1997) et l'OMS (1999) (2)..	4
Tableau II : Prévalence et incidence annuelle des différents types de diabète en France (8).	7
Tableau III : Evolution et prévision du nombre de diabétiques dans le monde selon l'OMS entre 1985 et 2025 (12).....	8
Tableau IV : Evolution des taux de fécondité par groupe d'âge entre 2001 et 2013 (18). ....	13
Tableau V : Recommandations de l'OMS concernant le déclenchement du travail (39). ....	22
Tableau VI : Recommandations de la Haute Autorité de Santé concernant la grossesse chez les femmes diabétiques (71).....	40
Tableau VII : Classification des différentes insulines (79).....	46
Tableau VIII : Valeurs limites des constantes biologiques utilisées pour diagnostiquer une complication du diabète chez la mère (21,23). ....	57
Tableau IX : Signes cliniques ou valeurs limites des constantes biologiques utilisées pour diagnostiquer une complication liée à la grossesse chez la mère (34,40,42,43,45).....	57
Tableau X : Signes cliniques ou valeurs limites des constantes biologiques utilisées pour diagnostiquer une complication chez le nouveau-né (54,60,61). ....	58
Tableau XI : Complications liées au diabète ou à la grossesse chez les mères.....	73
Tableau XII : Complications rencontrées chez les nouveau-nés à la naissance. ....	74

## *TABLE DES ANNEXES*

Annexe 1 : Abaque permettant la détermination des normes percentiles du poids à la naissance par B. Leroy et F. Lefort.....	108
Annexe 2 : Questionnaire utilisé pour le recueil des données dans les dossiers médicaux.	109
Annexe 3 : Tableau utilisé pour classer les dossiers exclus de l'étude. ....	112

## *LISTE DES ABREVIATIONS*

ADA : Association Américaine du Diabète.

ADO : Antidiabétiques Oraux.

ALD : Affections de Longue Durée.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé.

ARA-2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II = sartans.

ASAT : Aspartate Amino Transférase.

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration.

CMU : Couverture Maladie Universelle.

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés.

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes.

DFG : Débit de filtration glomérulaire.

DT2 : Diabétique de type 2.

ET-1 : Endothéline.

HAS : Haute Autorité de Santé.

HPST : Hôpital Patient Santé Territoire.

HTA : Hypertension artérielle.

HTAG : Hypertension artérielle gravidique.

IDF : International Diabete Federation.

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion.

IGF-1: Insulin Like Growth Factor-1.

IMC : Indice de Masse Corporelle.

InVS : Institut de Veille Sanitaire.

MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease.

MgSO<sub>4</sub>: Sulfate de magnésium.



NFS : Numération Formule Sanguine.

NICE : National Institute for Clinical Excellence.

NO : Monoxyde d'azote.

NPH : Neutral Protamin Hagedorn.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PAD : Pression Artérielle Diastolique.

PAS : Pression Artérielle Systolique.

PGI<sub>2</sub> : Prostacycline = Prostaglandine I<sub>2</sub>.

RCIU : Retard de Croissance Intra-utérin.

RD : Rétinopathie Diabétique.

SA : Semaine d'Aménorrhée.

TBX : Thromboxane.

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

## INTRODUCTION

Au 21<sup>ème</sup> siècle dans les pays développés, alors que bon nombre de maladies ont été éradiquées ou ont largement régressé, les maladies métaboliques telles que le diabète de type 2 et l'obésité sont en pleine expansion : elles sont déjà qualifiées de "maladies du siècle" par de nombreux auteurs. L'âge de survenue du diabète de type 2 est de plus en plus précoce. De plus, les modèles familiaux ont changé : les études sont plus longues, les femmes privilégient de plus en plus leur vie professionnelle à leur vie de famille, les remariages sont plus fréquents... Par conséquent, les femmes ont des enfants à un âge plus tardif. Tout cela conduit à une augmentation du nombre de femmes enceintes atteintes de diabète de type 2.

Alors que le diabète de type 1 pendant la grossesse a déjà fait l'objet de nombreuses études, le diabète de type 2 pendant la grossesse reste plus rarement étudié. Il peut pourtant être tout aussi lourd de conséquences. En effet, la grossesse chez une femme diabétique de type 2 est une grossesse à haut risque en raison des complications maternelles et fœtales qui lui sont inhérentes. Ces grossesses doivent donc être strictement préparées et encadrées afin d'assurer leur bon déroulement.

Dans ce travail, nous rapporterons l'expérience de la maternité régionale de Nancy où sont prises en charge la majorité des grossesses diabétiques de Lorraine. Pour cela, la grossesse menée par 34 patientes diabétiques de type 2 entre 2006 et 2012 a été étudiée. Le but de ce travail est de décrire la prise en charge et l'issue de la grossesse de ces patientes. Nous présenterons également l'évolution du traitement antidiabétique de ces patientes, avant, pendant et après leur grossesse.

Une première partie de ce travail sera bibliographique : elle aura pour but de définir le diabète de type 2 et de le placer dans un contexte gestationnel. Nous présenterons les complications materno-fœtales encourues et la prise en charge optimale devant être mise en place pour mener au mieux cette grossesse.

Dans une seconde partie, nous présenterons l'enquête que nous avons réalisée à partir des dossiers médicaux des 34 patientes : les objectifs et les moyens mis en place pour cela.

C'est dans une troisième partie que les résultats de l'enquête seront exposés.

Enfin, une discussion générale sur ces résultats sera présentée et nous permettra de comparer la population étudiée aux données actuelles sur le sujet ainsi qu'à la population générale.

PREMIERE PARTIE :

Etat actuel des connaissances

# 1. Le diabète de type 2

## 1.1 Définition

Le diabète de type 2 est un trouble du métabolisme du glucose qui se caractérise par une élévation du taux de glucose dans le sang. Avec le temps, cette hyperglycémie chronique peut conduire à des complications micro- ou macrovasculaires affectant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux. Le diabète de type 2 est dans la plupart des cas lié à une surcharge pondérale, à la sédentarité ou à un terrain génétique.

## 1.2 Physiopathologie

Le diabète de type 2 (anciennement appelé diabète non insulino-dépendant) est caractérisé par une insulino-résistance des tissus périphériques. Cette insulino-résistance est compensée pendant plusieurs années par une hypersécrétion insulinaire. Puis, dans un second temps, le pancréas sécrète de moins en moins d'insuline : le diabète associe alors insulino-pénurie et insulino-résistance.

## 1.3 Diagnostic

Le test recommandé pour le dépistage du diabète de type 2 est le dosage de la glycémie veineuse *a jeun* au laboratoire (1). La valeur de la glycémie *a jeun* posant le diagnostic a été modifiée pour la dernière fois en 1999, elle est alors passée de 1,40 g/L à 1,26 g/L. Les critères de diagnostic définis par l'ADA (Association Américaine du Diabète) et l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) sont les suivants (tableau I) :

Tableau I : Critères de diagnostic du diabète sucré selon l'ADA (1997) et l'OMS (1999) (2).

	Régulation normale de la glycémie	Trouble de l'homéostasie du glucose	Diabète
<b>Glycémie a jeun (depuis au moins 8h) mesurée 2 jours différents.</b>	< 1,10 g/L < 6,1 mmol/L	1,10 à 1,26 g/L 6,1 à 7,0 mmol/L	≥ 1,26 g/L ≥ 7,0 mmol/L
<b>Glycémie a jeun ou non + symptômes cliniques.</b>			≥ 2,00 g/L ≥ 11,1 mmol/L
<b>Glycémie 2h après ingestion de 75 g de glucose.</b>	< 1,40 g/L < 7,8 mmol/L	1,40 à 2,00 g/L 7,8 à 11,1 mmol/L	≥ 2,00 g/L ≥ 11,1 mmol/L

Les symptômes cliniques de cette maladie se caractérisent par un syndrome polyuro-polydipsique (cf glossaire). Chez les diabétiques de type 2, ce symptôme peut rester très discret pendant plusieurs années, ce qui peut retarder le diagnostic. Si le diagnostic est trop tardif, des lésions d'organe (rétine, reins, artères coronaires...) peuvent être déjà présentes au moment du diagnostic.

Le test de glycémie capillaire peut être utile dans le cas d'un dépistage communautaire (dépistage à l'officine, médecine du travail, au cours d'une manifestation...) mais doit être confirmé par un contrôle au laboratoire.

La réalisation d'une hyperglycémie provoquée par voie orale est désormais déconseillée par l'ADA dans le cadre de la routine clinique pour le diagnostic du diabète (3).

## 1.4 Suivi biologique

Le suivi biologique se fait :

- ponctuellement grâce à l'autosurveillance glycémique. La glycémie capillaire est alors mesurée par le patient lui-même ou par le personnel médical et permet de connaître le taux de glucose sanguin à l'instant T du test glycémique.
- tous les 3 mois par dosage de l'HbA1c. L'HbA1c est dosée au laboratoire suite à une prise de sang. Elle est le reflet de l'équilibre glycémique des 2 à 3 mois précédents le dosage. Le taux d'HbA1c optimal est défini par le médecin (il varie selon l'âge, les

complications et les pathologies associées). Dans la plupart des cas, l'objectif est égal ou inférieur à 7 %. L'HbA1c correspond à un pourcentage d'hémoglobine "glyquée" par rapport à l'hémoglobine totale. L'hémoglobine est dite "glyquée" lorsqu'elle se lie à une molécule de glucose. Ainsi, l'HbA1c est directement proportionnelle au taux de glucose sanguin. L'HbA1c est un reflet des résultats glycémiques des 2 à 3 mois précédents le dosage car l'hémoglobine est située à l'intérieur des globules rouges, or ceux-ci ont une durée de vie de 3 mois (4).

## 2. Epidémiologie du diabète de type 2

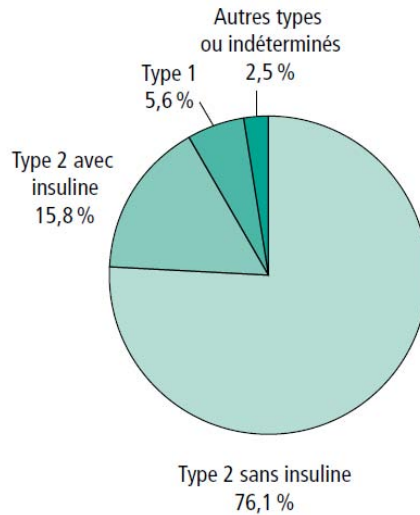
### 2.1 Qu'en est-il en France et dans le monde ?

Le diabète est décrit depuis quelques années comme une véritable épidémie. Chaque année cette maladie chronique et évolutive touche de plus en plus de personnes.

#### *En France*

Selon des études récentes (2009-2010) menée par l'InVS (Institut de Veille Sanitaire), le diabète concerne environ 2,9 millions de personnes en France (figure 1) dont :

- 160 000 diabétiques de type 1 (5,6 %).
- 2 700 000 diabétiques de type 2 traités par insuline ou antidiabétiques oraux (91,9 %).
- Environ 70 000 patients souffrant d'autres types de diabètes traités pharmacologiquement (2,5 %) (5).
- 400 nouveaux diabétiques sont diagnostiqués chaque jour en France (6).



**Figure 1 : Répartition des différents types de diabète selon une étude menée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), sur un échantillon national témoin représentatif des 10 000 personnes diabétiques (étude Entred) entre 2007 et 2010 (5).**

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement a donc été estimée en 2009 à 4,4 % de la population Française. Cependant, ces chiffres ne tiennent pas compte des cas de diabète traités par régime seul et encore moins des cas non diagnostiqués. On estime à environ 300 000 le nombre de diabétiques de type 2 traités par mesures hygiéno-diététiques seules et à 800 000 le nombre de diabétiques de type 2 méconnus et non traités du fait d'une symptomatologie peu bruyante (7). Ce qui représente au total environ 1,7 % de la population Française. Ces estimations sont en accord avec l'Etude Nationale Nutrition Santé menée par l'InVS en 2006 selon laquelle la prévalence du diabète non traité pharmacologiquement et du diabète non diagnostiqué seraient respectivement de 0,6 % et 1,0 % chez les personnes de 18 à 74 ans vivant en France métropolitaine (5). Ainsi en 2006, une personne diabétique sur cinq n'était pas diagnostiquée.

Le diabète de type 2 est une pathologie en forte progression avec une augmentation de 3 % par an. L'incidence (nouveaux cas annuels) du diabète de type 2 en France est difficile à évaluer, il semble qu'elle soit de 200 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an, comme nous le présente le tableau II (8).

Tableau II : Prévalence et incidence annuelle des différents types de diabète en France (8).

	Nombre de patients atteints	Prévalence	Incidence annuelle
<b>Diabète de type 1</b>	160 000	0,25 %	10 nouveaux cas pour 100 000 habitants
<b>Diabète de type 2</b>	2 700 000	4,15 %	200 nouveaux cas pour 100 000 habitants

Ainsi selon la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés), en 2010, le diabète se situait à la seconde place des motifs d'exonération du ticket modérateur au titre des affections de longue durée (ALD) avec 200 000 nouveaux bénéficiaires chaque année (figure 2) (9).

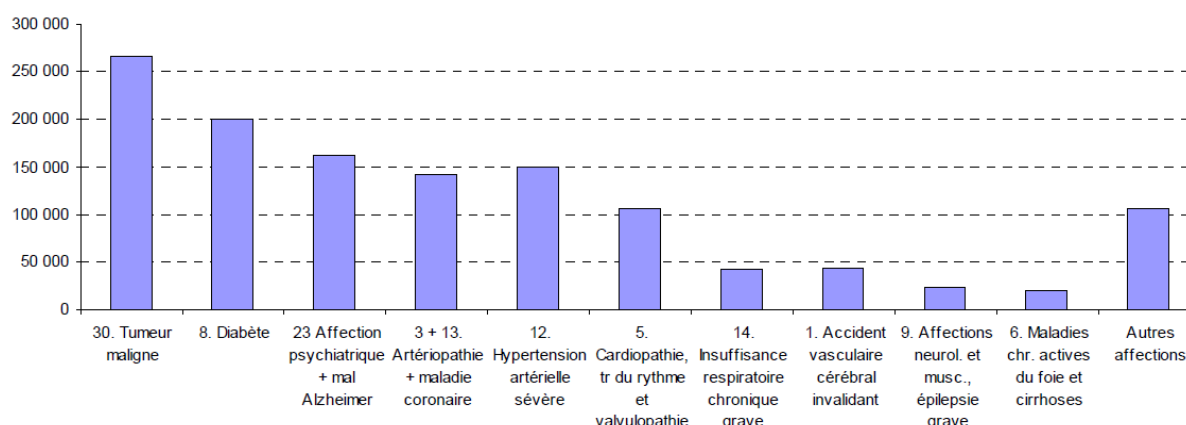


Figure 2 : Nombre d'admissions en ALD par affection en 2010 (9).

#### Prévalence dans les différents départements Français

Si on considère les taux standardisés (à âge et sexe égaux) de prévalence du diabète traité en France en 2009, on peut constater des variations inter-régions significatives (figure 3) :

- Les départements d'outre-mer sont les plus sévèrement touchés : Réunion 8,8 % ; Guadeloupe 8,1 % ; Martinique 7,4 % ; Guyane 7,3 % contre 4,4 % dans la population nationale. C'est pourquoi le cas de diabète de type 2 pendant la grossesse a déjà fait l'objet de plusieurs études dans ces départements (10). L'étude Redia menée à l'île de la Réunion a retrouvé une prévalence proche des 18 % dans la



population âgée de 30 à 69 ans (11 % de diabétiques connus et 7 % de diabétiques dépistés) (11).

- Le taux de prévalence est également plus élevé dans le nord et le nord-est de la métropole : Nord-Pas-de-Calais 5,4 % ; Picardie 5,3 % ; Champagne Ardenne 5,0 % ; Alsace 5,0 %.
- Il est au contraire plus faible dans l'ouest de la France : Bretagne 3,0 % ; Pays de Loire 3,6 % ; Aquitaine 3,9 % (5).

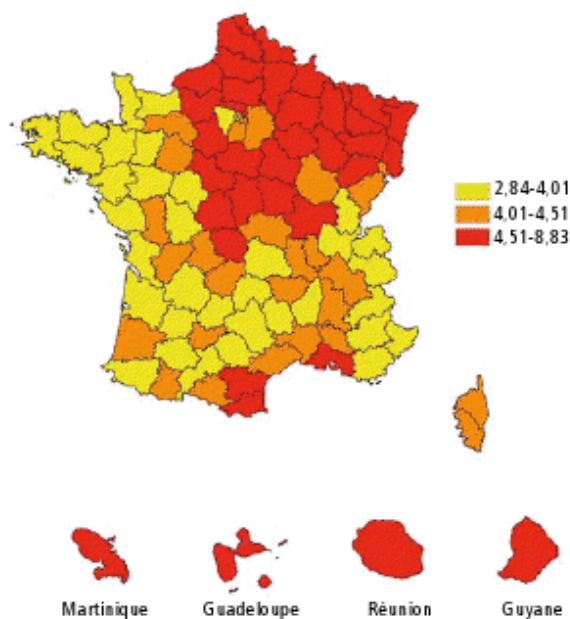


Figure 3 : Taux standardisés de prévalence du diabète traité, par département, en 2009 selon les données du régime général de l'assurance maladie (5).

#### *Dans le monde*

D'après les prévisions de l'OMS le nombre de diabétiques dans le monde pourrait passer de 135 à 300 millions entre 1995 et 2025. En effet l'augmentation du nombre de diabétiques dans le monde est fulgurante, comme nous le montre le tableau III :

Tableau III : Evolution et prévision du nombre de diabétiques dans le monde selon l'OMS entre 1985 et 2025 (12).

Année	1985	1995	2000	Aujourd'hui 2014	Prévision 2025
<b>Nombre de diabétiques dans le monde (en millions)</b>	30	135	177	250	300

Les pays en voie de développement sont les plus touchés par cette augmentation du fait de la modification récente de leurs habitudes de vie et de l'accroissement de la sédentarité.

## 2.2 Prévalence en fonction de différents facteurs

### 2.2.1 L'âge et le sexe

Quelle que soit la population étudiée, les études montrent que la prévalence du diabète de type 2 augmente fortement avec l'âge. Une étude menée par la CNAMTS entre 1998 et 2000 analyse le taux de prévalence par classe d'âge du diabète traité par médicaments dans la population protégée par le Régime général (figure 4) : on constate que la prévalence du diabète croît de manière régulière entre 0 et 79 ans, cependant ce n'est qu'à partir de 40 ans que sa fréquence dépasse les 1 % (0,68 % dans la classe d'âge 35-39 ans ; 1,27 % dans la classe d'âge 40-44 ans ; et un maximum de 13,96 % dans la classe d'âge 75-79 ans ) (13). Cependant, ces chiffres datent d'une dizaine d'années et on sait qu'ils ont évolué à la hausse. Il n'existe pas d'étude plus récente aussi précise. Les dernières études montrent que la fréquence maximale du diabète est toujours observée dans la classe d'âge 75-79 ans avec une fréquence proche de 17 %. L'âge moyen des personnes diabétiques traitées pharmacologiquement est de 65 ans (5) et l'âge moyen de découverte du diabète de type 2 est de 53 ans (selon une étude datant de 2001) (14).

On constate que la maladie est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes avec une prévalence pouvant atteindre 19,7 % des hommes dans la classe d'âge 75-79 ans contre 14,2 % chez les femmes de cette même classe d'âge.

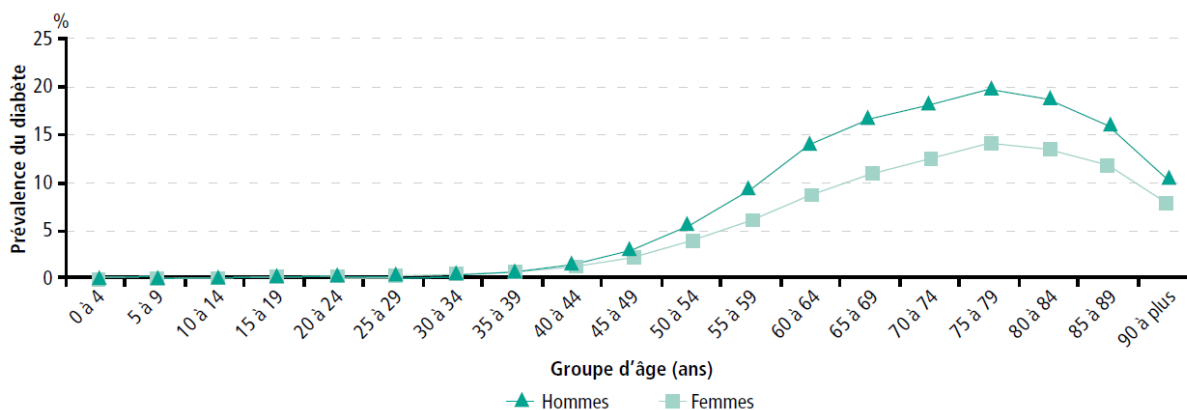


Figure 4 : Prévalence du diabète selon l'âge et le sexe en France en 2009 selon les informations collectées par le Régime général d'assurance maladie (5).

### *2.2.2 La corpulence*

Le surpoids est un facteur de risque prédominant du diabète de type 2. En effet la prévalence du diabète est 2,5 à 3 fois supérieure chez les personnes en surpoids non obèses (Indice de Masse Corporelle = IMC entre 25 et 30) et 5,5 à 6 fois supérieure chez les personnes obèses (IMC > 30) comparativement à celles de corpulence normale (IMC < 25) (5).

Ainsi, dans la population analysée lors de l'Etude Entred menée en 2001, 36 % des diabétiques étaient obèses (14).

### *2.2.3 Le contexte socio-économique*

De nombreuses études montrent l'existence d'un facteur de risque socio-économique prédisposant au développement de la maladie.

#### *Situation professionnelle*

Les femmes n'ayant jamais travaillé, les ouvrières ou les employées ont un risque 2 à 3 fois supérieur à celui des cadres. Les hommes ouvriers ont un risque 2 fois supérieur à celui des cadres (5).

Selon l'étude Entred menée en 2001, 11,7 % des diabétiques de type 2 (DT2) n'avaient jamais travaillé (versus 3,3 % dans la population générale) ; 37,4 % avaient exercé le métier d'ouvrier (versus 32,9 %) ; 8,8 % avaient exercé une profession intermédiaire (versus 16,1 %) et 11,2 % avaient exercé une profession intellectuelle (versus 13,9 %) (14).

#### *Niveau d'étude*

Le niveau d'étude a également été analysé et montre que les personnes diabétiques de type 2 ont tendance à avoir un niveau d'étude moins élevé que la population générale. Toujours selon l'étude Entred menée en 2001 : 59,7 % des diabétiques de type 2 avaient un niveau inférieur ou égal au Brevet des collèges (versus 38,5 % dans la population générale) et seulement 8,8 % avaient un niveau supérieur ou égal à BAC+2 (versus 14,5 %) (14).

#### *Recours à la Couverture Maladie Universelle (CMU)*

La proportion de personnes bénéficiant de la CMU serait plus importante chez les diabétiques de type 2 (7,8 %) que dans le reste de la population (4,8 %) (14).

Tous ces résultats s'expliqueraient par le lien connu qu'il existe entre niveau socio-économique moins favorisé et obésité, cette dernière étant l'un des principaux facteurs de risque de diabète de type 2.

#### *2.2.4 L'origine ethnique*

Il existe des différences de susceptibilité face au diabète de type 2 selon les ethnies. Pour exemple, l'origine maghrébine entraîne, uniquement chez les femmes, un risque 2 fois supérieur à celui des femmes de type caucasien (5).

### **3. Les facteurs favorisant l'apparition d'un diabète de type 2 pendant la grossesse**

#### **3.1 Le facteur génétique**

La présence d'un diabétique de type 2 dans une famille augmente le risque de survenue de diabète de type 2 chez les autres membres de cette famille. Il existe donc un facteur génétique à la survenue de cette maladie et ce facteur de risque est non modifiable. Ce lien génétique a été mis en évidence par plusieurs études menées chez des jumeaux. En effet, les études de concordance montrent que si l'un des jumeaux est diabétique de type 2, la fréquence avec laquelle le second l'est aussi est plus élevée chez les jumeaux homozygotes (58 à 80 % selon les études) que chez les hétérozygotes (17 à 40 %). Cette observation conforte l'idée d'une part génétique dans la transmission du diabète de type 2. Cependant, l'absence de concordance à 100 % suggère aussi la participation d'autres facteurs, notamment environnementaux (15). Ainsi, les femmes ayant des antécédents familiaux de diabète (parents, grands-parents, frères, sœurs...) devront être particulièrement surveillées, d'autant plus au cours des grossesses, période durant laquelle le terrain est favorable au développement de cette maladie.

#### **3.2 Les habitudes de vie**

##### *L'obésité et le surpoids*

En France métropolitaine 24 % des femmes de 18 à 74 ans sont en surpoids (obésité exclue) et 18 % sont obèses. Ces taux sont d'autant plus élevés que les conditions socio-économiques sont faibles (5).

Selon l'étude Obépi, chaque année la prévalence de l'obésité progresse ; depuis 12 ans elle a augmenté de 5,9 % par an, soit un poids moyen des Français qui a augmenté de 3,1 kg en 12 ans (pour une taille moyenne qui a augmenté de 0,5 cm). L'IMC moyen est ainsi passé de 24,3 kg/m<sup>2</sup> en 1997 à 25,3 kg/m<sup>2</sup> en 2009 soit une augmentation de 1 kg/m<sup>2</sup> en 12 ans. D'autre part l'étude Obépi a montré que la prévalence de l'obésité est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (15,1 % versus 13,9 %) (16).

Aux vues de l'apparition de plus en plus fréquente d'obésité infantile accompagnée par l'apparition de formes précoces de diabète de type 2, des études ont été menées et ont mis en évidence l'existence du gène dit "de la diabésité" : le gène ENPP1 situé sur la région chromosomique 6q et codant pour un inhibiteur du récepteur de l'insuline prouve ainsi le lien entre obésité sévère et précoce et diabète de type 2 (17).

Cette prise de poids, en constante augmentation chez les jeunes, et en particulier chez les femmes en âge de procréer, est donc un facteur de risque incontestable dans le développement de diabète de type 2.

#### *Le manque d'activité physique*

Une activité physique insuffisante constitue un facteur de risque modifiable dans le développement de cette maladie. Selon les recommandations du Programme National Nutrition Santé, chaque personne devrait pratiquer au minimum 30 minutes d'activité physique modérée par jour pendant au moins 5 jours chaque semaine. Chez les 18-74 ans, 36 % des hommes et 38 % des femmes auraient une activité inférieure à ces recommandations (5).

La prévalence accrue du surpoids, de l'obésité et de la sédentarité se surajoutent à la fréquence de la maladie toujours plus grande et expliquent l'élévation sensible du nombre de grossesses compliquées d'un diabète de type 2.

### **3.3 L'âge avancé des grossesses**

Comme nous l'avons vu, la fréquence du diabète est étroitement liée à l'âge. Par conséquent, le diabète de type 2 pendant la grossesse sera plus fréquemment rencontré chez des femmes débutant une grossesse à un âge "avancé".

En France, l'âge moyen à l'accouchement tend à s'élever et la barrière des 30 ans a été dépassée en 2011. Selon le tableau IV, entre 2001 et 2013, le nombre de naissance chez les femmes de plus de 30 ans est passé de 17,3 % à 20,5 %, soit une hausse de 3,2 % en 12 ans. Au contraire, le nombre de femmes accouchant avant 30 ans a tendance à diminuer : il est passé de 16,6 % en 2001 à 15,4 % en 2013 (18).

Tableau IV : Evolution des taux de fécondité par groupe d'âge entre 2001 et 2013 (18).

Année	Nombre de naissances pour 100 femmes					Age moyen des mères
	15-24 ans	25-29 ans	30-34 ans	35-39 ans	40 ans ou plus	
2001	3,4	13,2	11,7	5,1	0,5	29,3
2007	3,2	12,8	12,6	6,1	0,7	29,8
2009	3,2	12,9	13,0	6,3	0,7	29,9
2010	3,2	12,9	13,3	6,4	0,7	29,9
2011	3,1	12,7	13,1	6,4	0,8	30,1
2013	3,0	12,4	13,0	6,7	0,8	30,1

Cette situation est environ la même dans tous les pays européens et l'âge moyen à l'accouchement dépasse même les 31 ans en Espagne, Italie et Irlande.

Cette évolution de l'âge moyen à l'accouchement est en partie responsable de l'augmentation de la fréquence du diabète de type 2 au cours de la grossesse.

### 3.4 Un antécédent de diabète gestationnel

Les études ont montré qu'un antécédent de diabète gestationnel multiplie le risque de développer un diabète de type 2 par 7, un syndrome métabolique par 2 à 5 et une maladie cardiovasculaire par 1,7 (19). Le diabète de type 2 peut alors se déclarer dès le *post-partum* (cf glossaire) (5 à 14 % des cas) ou bien dans les années qui suivent ; le risque étant augmenté durant 25 ans. Ce risque est d'autant plus important que le diabète gestationnel est apparu tôt (avant 24 semaines de grossesse), que les glycémies étaient élevées lors du diagnostic ou que le traitement a nécessité une insulinothérapie (19).

## 4. Les complications liées au diabète de type 2 pendant la grossesse

### 4.1 Complications chez la mère

#### 4.1.1 Apparition et/ou aggravation des complications liées au diabète

##### - *Néphropathie diabétique*

###### *Définition*

Le diagnostic de néphropathie diabétique est évoqué lorsque la microalbuminurie est supérieure à 30 mg/24 h (ou 20 µg/min).

###### *Physiopathologie*

Les principaux facteurs d'aggravation de la néphropathie diabétique sont : le déséquilibre glycémique, l'hypertension et la protéinurie ; or il est fréquent de rencontrer ces facteurs pendant la grossesse. Le risque de voir apparaître ou s'aggraver une néphropathie est donc augmenté pendant la grossesse (20).

###### *Conséquences*

La néphropathie diabétique pendant la grossesse met en jeu la santé de la mère avec un risque majeur d'altération de la fonction rénale et un risque augmenté de pré-éclampsie (53-64 % contre 5 % dans la population générale). D'autre part, le pronostic vital du fœtus est lui aussi engagé, la pré-éclampsie étant responsable d'un taux important de prématurité et de petit poids à la naissance (21).

###### *Surveillance et traitement*

Il y a une vingtaine d'années, la néphropathie était une contre-indication à la poursuite d'une grossesse. Aujourd'hui, la grossesse peut être envisagée ; cependant, la néphropathie reste un facteur de complication important s'ajoutant au diabète déjà présent. La prise en charge doit être renforcée.

Il a été montré que chez les femmes dont la créatininémie se trouve dans la normale, la grossesse n'accélère pas la dégradation de la fonction rénale.

Plusieurs dosages sont nécessaires pour déterminer l'état rénal du patient diabétique :

- la microalbuminurie sur échantillon qui doit être inférieure à 300 mg/L.
- la microalbuminurie sur 24 h qui doit être inférieure à 30 mg/24 h (ou 20 µg/min).
- la mesure de la créatininémie qui va permettre le calcul de la clairance de la créatinine par les formules de Cockcroft et Gault, du MDRD ainsi que par la formule CKD-EPI. Les valeurs normales de la créatininémie chez la femme se trouvent entre 45 et 105 µmol/L (5 à 12 mg/L) (22)(23).

En cas de néphropathie diabétique, un traitement par Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC) ou sartan avant la grossesse est recommandé. En effet, associé à un équilibre métabolique strict pendant les 3 à 6 mois précédant la grossesse, un traitement par IEC ou sartan permet de réduire considérablement le risque de complication. Il faudra cependant être attentif à l'utilisation d'une contraception au cours de ce traitement, les IEC et sartans étant contre-indiqués au cours de la grossesse.

### - **Rétinopathie diabétique**

#### *Définition*

La rétinopathie diabétique fait partie des complications microangiopathiques du diabète. Elle est la conséquence d'une hyperglycémie chronique. Sa survenue est liée à la durée du diabète et au degré d'équilibre de celui-ci. En effet, l'hyperglycémie chronique est responsable de perturbations précoces de la microcirculation au niveau oculaire provoquant des occlusions et des dilatations vasculaires rétiniennes. L'apparition de néo-vaisseaux caractérise le stade de rétinopathie proliférative puis l'apparition d'œdèmes maculaires entrave considérablement la vision (figure 5)(24).

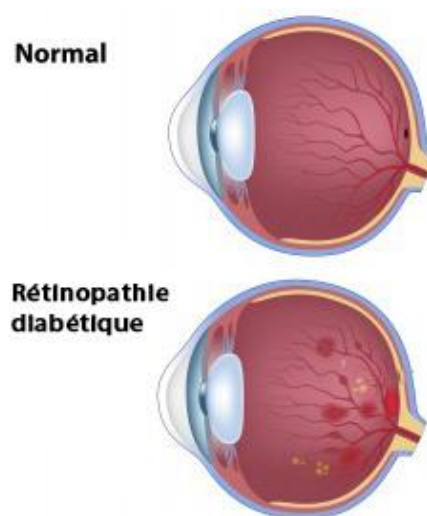


Figure 5 : Œil normal et œil présentant une rétinopathie diabétique (25).



### *Physiopathologie*

L'apparition ou l'aggravation de la rétinopathie diabétique pendant la grossesse seraient en partie liées à la sécrétion d'IGF-1 sérique (Insulin-like Growth Factor-1). En 2003, Lauszus *et coll.* ont montré la corrélation entre la progression de la rétinopathie et le taux d'IGF-1 sérique chez la femme enceinte (26).

La grossesse par elle-même est donc un facteur d'apparition ou d'aggravation de la rétinopathie diabétique, cependant d'autres facteurs sont aussi clairement démontrés :

- Le contrôle glycémique :

Durant la grossesse, le contrôle glycémique est généralement amélioré afin de diminuer le risque de malformations fœtales et les complications obstétricales (en effet, le taux de tératogénie augmente parallèlement à l'augmentation de l'HbA1c). Cependant, alors que l'amélioration des résultats glycémiques est favorable d'un point de vue obstétrical, cette amélioration ne doit pas être trop brutale sous peine de voir la rétinopathie progresser rapidement. La progression est d'autant plus importante que la réduction de l'HbA1c est grande pendant les 14 premières semaines de grossesse. Les raisons de cette aggravation sont encore mal connues. On constate le même risque lors de l'instauration d'une insulinothérapie chez un patient diabétique hors grossesse. Selon certaines études, c'est la modification rapide et importante du milieu glucosé lors de la rééquilibration du diabète qui pourrait induire une fragilité des capillaires rétiniens (27).

- La durée du diabète :

Il existe une forte corrélation entre la durée du diabète et la progression d'une rétinopathie diabétique. Par exemple, récemment la DIEP study a montré qu'un passage à la rétinopathie diabétique proliférante survenait chez 39 % des femmes avec plus de 15 ans de diabète contre 18 % chez les femmes diabétiques depuis moins de 15 ans (28). Chez les femmes ayant moins de 10 ans de diabète, la rétinopathie diabétique reste très rare. C'est pour cela qu'il est conseillé aux femmes diabétiques de planifier leur grossesse relativement tôt dans leur vie.

- La sévérité de la rétinopathie diabétique en début de la grossesse :

Plusieurs études ont montré que les femmes sans rétinopathie diabétique au début de leur grossesse avaient peu de chance de la voir évoluer pendant la grossesse. Au contraire, plus la pathologie initiale est sévère et plus le risque de progression est grand. A ce sujet, la DIEP study a montré une évolution de la rétinopathie diabétique chez 10,3 % des femmes sans

rétinopathie diabétique en début de grossesse et chez 54,8 % des femmes présentant initialement une rétinopathie diabétique modérée (28).

- L'hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle est un facteur de risque de progression de la rétinopathie diabétique en dehors de la grossesse ; il en est de même pendant la grossesse. L'étude menée par Rosenn *et coll.* a montré que 55 % des femmes hypertendues pendant la grossesse avaient rencontré une progression de la rétinopathie contre 25 % des femmes non hypertendues. La pré-éclampsie est également un facteur de progression (29).

### *Conséquences*

La grossesse induit un risque de progression de la rétinopathie diabétique. Alors que la rétinopathie apparaît rarement sur une rétine normale avant la grossesse, le risque réside principalement en une aggravation de la rétinopathie préalablement existante. Ce risque apparaît dès le début de la grossesse et perdure un an après l'accouchement. Les conséquences cliniques vont des troubles visuels à la cécité.

### *Surveillance et traitement*

La rétinopathie doit être dépistée grâce à un fond d'œil ou une angiographie avant la grossesse, au début de la grossesse et à chaque trimestre de la grossesse. S'il existe une pathologie rétinienne avant la grossesse, la surveillance sera mensuelle.

Le traitement par laser est possible pendant la grossesse. Cependant, en cas de rétinopathie proliférative, il est important de traiter celle-ci avant le début de la grossesse afin d'éviter qu'elle ne s'aggrave pendant la grossesse. Le laser a pour but de brûler les néo-vasseaux anormalement formés au niveau de la rétine afin de limiter leur prolifération et ainsi de préserver la vision.

## ***4.1.2 Complications liées à la grossesse***

- ***Instabilité métabolique***

### *Définition*

L'instabilité métabolique comprend l'hypoglycémie, l'hyperglycémie et l'acidocétose.

Le diagnostic d'hypoglycémie repose sur la présence simultanée de signes cliniques de neuroglucopénie (troubles du comportement, troubles moteurs, tremblements, troubles

visuels, faim brutale, confusion, convulsions, coma...) et d'une glycémie inférieure à 0,60 g/L (30).

L'hyperglycémie est définie par une augmentation du taux de sucre dans le sang supérieure à 1,26 g/L *a jeun* et 1,4 g/L deux heures après un repas. L'hyperglycémie est habituellement asymptomatique sauf si elle est très élevée (supérieure à 3 ou 4 g/L) ou prolongée : dans ce cas, des symptômes tels que la soif, la fatigue, la bouche sèche et la polyurie apparaissent. L'hyperglycémie prolongée peut entraîner l'apparition de corps cétoniques dans les urines, on parle alors de cétose. Il y a acidocétose lorsque l'accumulation de corps cétoniques provoque une baisse du pH sanguin.

L'acidocétose est caractérisée par une déshydratation importante (75 mL/kg) entraînant : polyurie, polydipsie, perte de poids, crampes, vomissements et sans traitement le coma. Il y a également une perte de sodium et de potassium. L'acidocétose doit être systématiquement recherchée en cas d'hyperglycémie supérieure à 2,5 g/L. Les corps cétoniques peuvent être détectés dans les urines grâce à une bandelette urinaire ou dans le sang grâce à certains lecteurs de glycémie (31).

### *Physiopathologie*

Lors de la grossesse, la femme enceinte est soumise à de nombreux bouleversements métaboliques et hormonaux contribuant au déséquilibre du diabète. En effet, lors du premier trimestre, la mise en réserve du glycogène et des lipides va être favorisée afin de subvenir aux besoins nutritionnels du fœtus : l'anabolisme est dit "facilité". Le premier trimestre est donc caractérisé par une tendance aux hypoglycémies de jeûne. Ces hypoglycémies peuvent être favorisées par la présence de nausées et/ou vomissements. Au contraire, à partir du second trimestre, les besoins en substrats (glucose, acides gras libres, acides aminés) du fœtus augmentent : le catabolisme est alors privilégié et une altération de la sensibilité à l'insuline peut s'installer. A partir du second trimestre, les diabétiques insulino-traités vont donc voir leurs besoins en insuline augmenter. Le risque d'acidocétose va lui aussi croître au fil de la grossesse et demandera une surveillance accrue. Ce n'est que lors de la délivrance que les besoins en insuline vont chuter brutalement (de l'ordre de 30 %) exposant de nouveau au risque d'hypoglycémie maternelle (32).

### *Conséquences*

Ces anomalies métaboliques vont donc avoir des conséquences à la fois chez la mère et chez le fœtus. Chez la mère, comme nous l'avons vu précédemment, le risque principal est le coma (hypoglycémique ou acidocétosique). Chez le fœtus, les conséquences sont de deux types : d'une part l'hyperglycémie maternelle lors des premières semaines de grossesse entraîne des malformations, responsable d'un taux important de fausses couches

et de morts néonatales. D'autre part l'hyperglycémie maternelle développée à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre entraîne un hyperinsulinisme fœtal responsable de complications néonatales (macrosomie, hypoglycémie néonatale, retard de maturation pulmonaire, hypocalcémie, hyperbilirubinémie...) (33). Ces complications seront développées plus en détail dans la partie 4.2 *Complications chez le fœtus ou le nouveau-né*. L'hypoglycémie quant à elle n'aurait pas de conséquences au long cours sur la santé du fœtus si elle est traitée à temps. La cétose prolongée a un rôle néfaste sur le développement du système nerveux du fœtus. Quant à l'acidocétose, elle est létale pour le fœtus.

#### *Surveillance et traitement*

Afin d'éviter les risques liés à l'instabilité métabolique (hypoglycémies, hyperglycémies et acidocétose) la surveillance glycémique devra être renforcée et les rations glucidiques devront être précisément définies et respectées. Pour les patientes traitées par insuline, l'adaptation des doses devra être rapide et efficace.

### **- Néphropathie gravidique : Pré-éclampsie**

#### *Définition*

L'hypertension artérielle gravidique (HTAG) est définie par une hypertension (Pression artérielle systolique - PAS  $\geq$  140 mmHg et/ou pression artérielle diastolique - PAD  $\geq$  90 mmHg) isolée, sans protéinurie, apparue à partir de la 20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (SA). Si cette HTAG est accompagnée d'une protéinurie supérieure à 300 mg/24 h ou supérieure à 2 croix, on parle de pré-éclampsie. D'autres signes cliniques peuvent également être rencontrés tels que des œdèmes d'apparition brutale, des réflexes ostéo-tendineux vifs, une oligurie (< 500 mL/jour), une uricémie augmentée (> 350  $\mu$ mol/L), une augmentation des Aspartates Amino Transférases (ASAT), une augmentation de la créatininémie (> 100  $\mu$ mol/L), une thrombopénie (plaquettes < 150 000/mm<sup>3</sup>) ou encore un Retard de Croissance du fœtus *In Utéro* (RCIU). (34)

Son incidence globale varie entre 0,4 et 2,8 % et atteint 2 à 7 % chez les nullipares (35). Ainsi, chaque année en France, environ 40 000 femmes sont touchées par cette pathologie.

#### *Physiopathologie*

Au début d'une grossesse normale, les cellules trophoblastiques envahissent les artères utérines spiralées et prennent la place des cellules endothéliales. Au second trimestre, les artères spiralées de l'endomètre et du myomètre sont entièrement bordées de cellules cytotrophoblastiques. Ce remodelage des artères utérines permet une augmentation massive du débit sanguin en direction du fœtus. Au cours de la pré-éclampsie, l'invasion

trophoblastique se fait mal et 30 à 50 % des artères utérines spiralées échappent au remodelage : cela a pour conséquence une réduction de la perfusion utéroplacentaire. Les conséquences sont évidentes : une hypoxie du placenta et la survenue possible d'infarctus placentaires.

Sur le plan maternel, l'altération des cellules endothéliales est à la fois morphologique (cellules œdématisées et accumulation de lipides) et fonctionnelle (perte du caractère non thrombogène de l'endothélium et déséquilibre vasomoteur) et se répercute sur les organes maternels (reins, cœur, vaisseaux, foie, cerveau, yeux...). Comme le montre la figure 6, les molécules vasoconstrictrices vont être fabriquées en plus grande quantité par l'endothélium (thromboxane TBX et endothéline ET-1) alors que les molécules vasodilatatrices et antiagrégantes vont être fabriquées en quantité moindre (monoxyde d'azote NO et prostacycline PGI<sub>2</sub>). Ces anomalies sont responsables d'une hypoperfusion rénale et d'une augmentation des résistances périphériques. L'hypoperfusion rénale entraîne une diminution de la natriurèse, ayant pour conséquence une augmentation de la tension artérielle. La thrombine est elle aussi fabriquée en quantité excessive, ce qui entraîne l'activation des plaquettes et donc l'hypercoagulation sanguine (35).

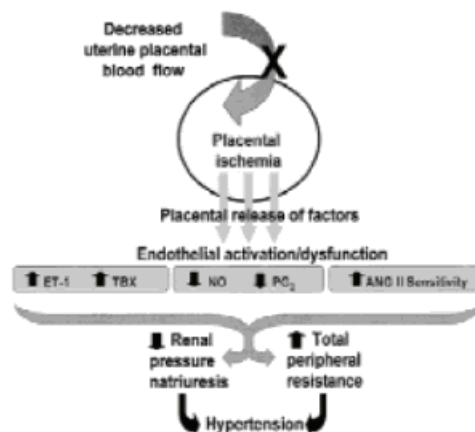


Figure 6 : Mécanismes impliqués dans la survenue d'une HTA au cours de la pré-éclampsie (36).

Les facteurs de risque sont multiples : ils peuvent être immunologiques (1<sup>ère</sup> grossesse...), liés à une pathologie maternelle (hypertension artérielle chronique, pathologie rénale, diabète, obésité ou maladie thrombogène), génétiques, liés à une grossesse multiple ou à l'âge de la mère (plus de 40 ans ou moins de 18 ans) (34)(37).

Chez la femme enceinte diabétique de type 2, plus sujette à l'hypertension, l'obésité et l'âge avancé, le risque de compliquer la grossesse d'une pré-éclampsie est donc non négligeable.

### *Conséquence*

Dans la plupart des cas le suivi étroit de la grossesse permet d'éviter les complications graves. Cependant, dans 1 cas sur 10, une forme sévère survient : éclampsie, hémorragie cérébrale, insuffisance rénale, décollement placentaire provoquant une hémorragie interne ou syndrome HELLP (hémolyse hépatique, élévation des enzymes hépatiques liée à une inflammation du foie, diminution du nombre de plaquettes sanguines provoquant un risque accru d'hémorragie) (37).

Les principales conséquences pour le fœtus sont : la diminution de la perfusion fœtale responsable d'un RCIU et le risque de naissance prématurée.

### *Surveillance et traitement*

Face à une pré-éclampsie, si l'équilibre hémodynamique le permet, la mère sera transférée dans un établissement de niveau 3. En effet la maternité de niveau 3 dispose d'une unité de réanimation néonatale (contrairement aux maternités de niveaux 1 et 2), ce qui permet une prise en charge optimale du nouveau-né s'il naît prématuré ou en souffrance.

La surveillance clinique et biologique de la mère et du fœtus sera réalisée en continu.

Selon l'OMS, chez les femmes à haut risque, le traitement préventif associe la prise d'une faible dose d'acide acétylsalicylique (75 mg/jour) à débiter avant la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse et une supplémentation en calcium si les apports alimentaires sont faibles. L'acide acétylsalicylique va en effet avoir un effet antiagrégant plaquettaire et va ainsi diminuer l'hypercoagulation sanguine rencontrée lors de la pré-éclampsie. Le mécanisme d'action du calcium est quant à lui moins bien défini. L'analyse de 12 études menées sur plus de 15000 femmes enceintes a montré que l'administration d'au moins 1 gramme de calcium par jour pendant toute la grossesse semblait diminuer d'environ 50 % le risque de pré-éclampsie (études menées versus placebo) (38).

Dans un contexte de pré-éclampsie, le sulfate de magnésium (MgSO<sub>4</sub>) représente la molécule à privilégier en cas de pré-éclampsie sévère. Le sulfate de magnésium est un anticonvulsivant utilisé dans ce cas en prévention de la crise d'éclampsie. Il se comporte comme un inhibiteur calcique : il bloque les canaux calciques voltage-dépendants d'où son effet vasodilatateur. Il peut être associé ou non à un traitement antihypertenseur. Les médicaments antihypertenseurs utilisables pendant la grossesse seront abordés dans le *paragraphe 6 : les traitements pendant la grossesse*.

Si le traitement ne suffit pas, la décision d'induire le travail devra être évaluée en fonction de la sévérité de la pré-éclampsie et de l'âge gestationnel. Les recommandations de l'OMS face à ce type de décision sont détaillées dans le tableau V.

Tableau V : Recommandations de l'OMS concernant le déclenchement du travail (39).

<b>Pré-éclampsie sévère à un âge gestationnel où le fœtus n'est pas viable où il a peu de chance d'atteindre la viabilité en l'espace d'une ou deux semaines.</b>	Induction du travail.
<b>Pré-éclampsie sévère, fœtus viable à moins de 34 semaines de gestation.</b>	Gestation attentiste, sous réserve d'absence d'hypertension non maîtrisée ou d'aggravation des dysfonctionnements organiques chez la mère et de détresse fœtale. Surveillance accrue de tous les paramètres.
<b>Pré-éclampsie sévère, fœtus viable entre 34 et 36 semaines de gestation.</b>	Gestation attentiste, sous réserve de l'absence d'hypertension non maîtrisée ou d'aggravation des dysfonctionnements organiques chez la mère et de détresse fœtale. Surveillance accrue de tous les paramètres.
<b>Pré-éclampsie sévère, grossesse à terme.</b>	Accouchement précoce.
<b>Pré-éclampsie légère, grossesse à terme.</b>	Induction du travail.

## - **Eclampsie**

### *Définition*

L'éclampsie est la complication neurologique de la pré-éclampsie, c'est aussi l'une des plus redoutables. Elle touche environ 1 % des femmes souffrant de pré-éclampsie et peut survenir à différentes périodes : après la 20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, pendant le travail et jusqu'au 15<sup>ème</sup> jour du *post-partum*.

L'éclampsie est définie par des crises convulsives et/ou des troubles de conscience survenant dans un contexte de pré-éclampsie et ne pouvant être rapportés à un problème neurologique préexistant (40). En cas de pré-éclampsie, certains signes sont annonciateurs d'une crise d'éclampsie : douleur abdominale droite intense, maux de tête, vertiges, troubles visuels et auditifs...

### *Physiopathologie*

La vasoconstriction des artères et l'hypercoagulation sanguine provoquent une hypertension artérielle intracrânienne responsable de convulsions qui peuvent mener à l'hémorragie intracrânienne.

### *Conséquences*

Les conséquences sont très graves puisque les crises d'éclampsie sont responsables de 2 % des morts maternelles en France. De plus, 5 à 10 % des femmes gardent des séquelles rénales, cardiaques ou cérébrales à long terme.

Les conséquences sont également dramatiques pour le fœtus : 12 % des morts fœtales en sont la conséquence, causées par une prématurité trop grande ou un RCIU important.

### *Surveillance et traitement*

Le traitement pharmacologique est composé d'un antihypertenseur associé à une dose de charge de sulfate de magnésium (MgSO<sub>4</sub>) suivi d'une perfusion continue. Ce traitement aide à réduire la récurrence des crises (40). Cependant, lorsque le pronostic vital est en jeu, le meilleur traitement reste l'extraction du fœtus par césarienne. En effet, cette complication ne disparaît qu'en *post-partum*, après expulsion du placenta (41).

## **- Hémorragie du post-partum**

### *Définition*

L'hémorragie du *post-partum* est une hémorragie survenant dans les 24 heures qui suivent la naissance. Elle est définie par une perte sanguine de plus de 500 mL en cas de naissance par voie basse et 1000 mL en cas de césarienne. Elle est qualifiée comme sévère lorsque la perte sanguine excède 1000 mL pour l'accouchement par voie basse et 1500 mL après une césarienne. Les hémorragies du *post-partum* sont rencontrées dans 5 % des accouchements et les formes graves dans 1 % des accouchements. Elles représentent la première cause de mortalité maternelle en France et sont une cause importante de morbidité maternelle : anémie sévère nécessitant une transfusion, choc hémorragique, coagulopathie... (42,43). Ces hémorragies sont difficiles à prendre en charge du fait de leur caractère imprévisible dans 2/3 des cas. Il existe cependant des situations à risques qui sont détaillées ci-après.

### *Physiopathologie*

L'hémorragie du *post-partum* peut être la conséquence d'une atonie utérine (60 %), d'une rétention placentaire (30 %) ou de lésions génitales (10 %) (Figure 7).



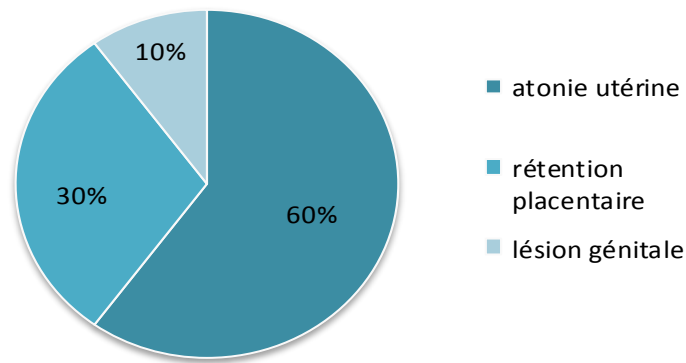


Figure 7 : Etiologies principales des hémorragies du *post-partum* (43).

L'atonie utérine est la cause la plus fréquente d'hémorragie de la délivrance. Elle a notamment pour facteurs favorisants la distension utérine qui est favorisée par les grossesses multiples, la macrosomie ou l'hydramnios. Les femmes diabétiques sont sujettes à la macrosomie, elles représentent donc une population à risque hémorragique plus important que la population générale.

La rétention placentaire complique environ 1 % des grossesses et impose une délivrance artificielle. Il y a rétention placentaire lorsqu'il y a une adhérence inhabituelle du placenta au myomètre. Lors du décollement, le risque d'hémorragie est donc important (42,43). L'anomalie d'insertion placentaire représente la cause la plus prévisible d'hémorragie grave du *post-partum* car elle peut être décelée avant l'accouchement.

Les lésions génitales peuvent être dues à des plaies du col, du vagin ou du périnée. Elles peuvent être spontanées ou être favorisées par des manœuvres instrumentales, un accouchement rapide, des efforts expulsifs avant dilatation complète, une rupture utérine sur utérus cicatriciel (43).

Les troubles de l'hémostase constituent une proportion faible mais prévisible d'hémorragie du *post-partum*.

L'accouchement par césarienne, notamment s'il est réalisé en urgence, constitue également un facteur important de risque hémorragique.

### Conséquences

Lorsque la perte sanguine dépasse 1000 mL, la tolérance maternelle se trouve menacée : l'hémorragie peut entraîner une chute de tension qui peut mener au collapsus cardiovasculaire (choc hypovolémique) et à la mort si le traitement n'est pas pratiqué à temps.

### *Surveillance et traitement*

En prévention chez les femmes anémiées, une supplémentation quotidienne en fer est mise en place.

En cas d'hémorragie, la prise en charge associe un traitement du choc hémorragique à des gestes obstétricaux dont la rapidité d'exécution est un facteur important pour le pronostic. Dans la majorité des cas, un utérotonique tel que l'oxytocine (Syntocinon®), analogue synthétique de l'ocytocine, est administré par voie intraveineuse : l'effet est alors immédiat. Associé à un massage, ce traitement va permettre la bonne rétraction de l'utérus. Le traitement du choc hémorragique doit être précoce, il a pour but de rétablir la volémie et la bonne oxygénation. Le maintien de la volémie se fait par injection d'hydroxyéthylamidon, d'albumine et si nécessaire par transfusion de culots globulaires. Si l'ensemble de ces mesures ne suffisent pas à stopper l'hémorragie, des interventions vasculaires d'hémostase peuvent être pratiquées : la ligature des artères utérines ou l'embolisation par voie endovasculaire (42)(44).

La mise en place d'une antibiothérapie à large spectre est également recommandée pour éviter l'infection.

## **- Hydramnios**

### *Définition*

L'hydramnios est défini par une quantité de liquide amniotique supérieure à 2 L à l'accouchement. Il est rencontré dans 0,2 à 3,5 % des grossesses selon les critères diagnostiques utilisés (45).

Le diagnostic de cette pathologie peut être clinique ou échographique. Les signes cliniques les plus fréquents sont : des douleurs abdominales, un utérus tendu et douloureux, des dyspnées de décubitus, une cyanose, un œdème des membres inférieurs. Le diagnostic échographique repose à la fois sur des mesures échographiques et sur une impression générale de fœtus semblant "nager" dans le ventre de la mère, comme nous le montre la figure 8.

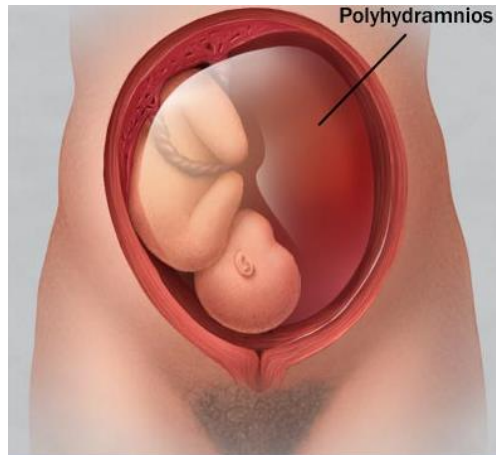


Figure 8 : Représentation schématique d'un hydramnios (46).

### *Physiopathologie*

L'hydramnios est dû à un déséquilibre entre production et élimination du liquide amniotique. Ce déséquilibre peut être lié à une production excessive (polyurie fœtale, défaut de revêtement cutané du fœtus) ou à un défaut d'élimination (anomalie de déglutition du fœtus, obstacle digestif, ...).

L'hydramnios est plus fréquemment rencontré chez les femmes diabétiques (8), notamment en cas d'hyperglycémie chronique. Il peut également apparaître chez des femmes dont le diabète est bien équilibré car il existe de nombreuses autres causes responsables de l'hydramnios notamment les anomalies fœtales du système nerveux central ou du tractus digestif et les anomalies de placentation (anastomoses ou tumeurs placentaires).

### *Conséquences*

Le risque pour le fœtus est la prématurité et le risque pour la mère est l'hémorragie liée à l'atonie utérine.

### *Surveillance et traitement*

La surveillance est effectuée grâce à des examens échographiques.

Parfois, le repos est suffisant pour corriger l'hydramnios. Si ce n'est pas le cas, le recours à certains anti-inflammatoires tels que l'indométacine (qui agissent en diminuant la diurèse fœtale) ou à la ponction de liquide amniotique peut être nécessaire.

## **- Les fausses couches spontanées**

Une fausse couche est définie par un arrêt spontané de la grossesse sans manœuvres volontaires. La fausse couche peut être silencieuse ou s'accompagner de saignements,

contractions et/ou expulsion de l'œuf. On parle de fausse couche précoce si celle-ci a lieu avant 12 SA et de fausse couche tardive après 14 SA.

Les fausses couches spontanées sont plus fréquentes chez les femmes diabétiques que dans la population générale et sont directement liées à la valeur de l'HbA1c. On note un taux de fausse couche spontanée de 32 % chez les femmes diabétiques ayant une HbA1c supérieure à 8 % versus 15 % dans la population générale non diabétique (47). Cela est dû au risque de malformation plus important chez les femmes dont le diabète est déséquilibré.

## 4.2 Complications chez le fœtus ou le nouveau-né

### 4.2.1 La macrosomie

#### *Définition*

La macrosomie est sans doute la caractéristique la plus fréquemment rencontrée chez les nouveau-nés de mère diabétique. Elle est définie par un poids de naissance supérieur à 4000 g ou par un poids de naissance supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile (selon la courbe de Leroy-Lefort qui tient compte du terme, voir *annexe 1* et *glossaire*) (33)(48). Si le poids du bébé atteint ou dépasse le 90<sup>ème</sup> percentile, cela signifie qu'au minimum 90 % des bébés nés au même terme ont un poids inférieur.

#### *Physiopathologie*

L'hyperglycémie maternelle au cours de la grossesse (principalement au 2<sup>ème</sup> trimestre), entraîne un hyperinsulinisme fœtal et donc un hyperanabolisme fœtal. Le bébé macrosome a donc pour caractéristiques une obésité et une splanchnomégalie (augmentation de la taille abdominale due à l'augmentation de taille d'un ou plusieurs viscères).

#### *Facteurs de risque*

Les facteurs prédisposant à la macrosomie sont :

- Le diabète maternel :

Le diabète est le facteur le plus courant de macrosomie, il est souvent associé à d'autres causes telles que l'obésité, la multiparité, la prise de poids importante au cours de la grossesse. Il a été montré que la naissance d'enfants macrosomes reste relativement rare chez les femmes dont les antécédents diabétiques sont connus. Cela est sans doute dû au suivi rapproché qui est accordé à ces femmes dès le début de la grossesse (49,50). En

revanche, cette complication touche en nombre les femmes souffrant de diabète gestationnel et les femmes dont le diabète de type 2 est découvert au cours de la grossesse.

Il faut également noter que, bien que la macrosomie ait été fortement étudiée dans le cadre des diabètes gestationnels et prégestationnels, elle survient dans 80 % des cas en l'absence de diabète (9 % dans la population générale) (51). Les autres facteurs de risque sont donc non négligeables.

- L'obésité maternelle :

En effet, le risque de macrosomie fœtale est multiplié par 4 à partir de 90 kg et par 7 au-delà de 112,5 kg. Les obésités massives supérieures à 150 kg s'accompagnent d'un taux de macrosomie très élevé : 30,2 % (50).

- Autres facteurs :

Les facteurs génétiques, ethniques (poids des fœtus à terme plus élevé chez les femmes de race noire et plus faible chez les asiatiques), le sexe (fœtus mâles sont plus sujets à la macrosomie (26)), la multiparité, l'âge maternel supérieur à 35 ans, la prise de poids maternelle pendant la grossesse et le dépassement du terme sont également des facteurs de risque.

### *Conséquences*

La macrosomie expose à des complications à la fois maternelles et fœtales. Les conséquences maternelles sont notamment le risque d'hémorragie de la délivrance, la déchirure périnéale ou la rupture utérine.

Pour les conséquences fœtales, il faut distinguer les formes graves entraînant des complications métaboliques, cardio-vasculaires (hypertrophie du septum interventriculaire) et obstétricales (dystocie des épaules empêchant l'accouchement par voie basse, fractures...) des formes modérées (conséquence d'une grossesse diabétique équilibrée) qui ne constituent pas un facteur pronostic péjoratif.

La dystocie des épaules est définie comme un non engagement des épaules après franchissement de la vulve par la tête fœtale. Il y a donc incompatibilité mécanique entre le diamètre bi-acromial du fœtus et les mensurations du bassin maternel, c'est ce que nous pouvons voir sur la figure 9. Les complications d'une telle situation peuvent être redoutables. En effet, si la tête n'est pas dégagée rapidement, le décès de l'enfant par anoxie (manque d'oxygène) peut survenir en 3 à 10 minutes. De même, cette situation peut entraîner de lourdes conséquences si les manœuvres pratiquées pour dégager le fœtus sont inadaptées ou excessives. Pour exemple, une mauvaise traction de la tête du fœtus peut avoir pour

conséquences un allongement du plexus brachial (nerf innervant le bras) avec des séquelles de type déficit moteur pouvant aller jusqu'à l'amputation du membre supérieur (52). Une telle situation peut également être la cause de fractures, notamment des fractures de la clavicule et de l'humérus.

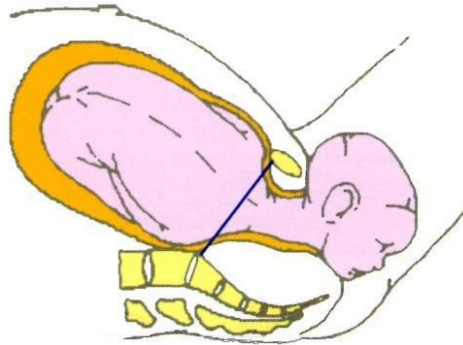


Figure 9 : Représentation schématique d'une dystocie sévère des épaules (53).

#### Prévention et traitement

Il n'existe pas de traitement permettant de traiter la macrosomie. Le seul moyen de l'éviter chez la femme diabétique est la prévention grâce à une surveillance intensive de la glycémie et une adaptation rapide des doses d'insuline afin d'éviter les hyperglycémies.

### 4.2.2 L'hypotrophie fœtale

#### Définition

L'hypotrophie fœtale, contrairement à la macrosomie, correspond à un retard de croissance intra-utérin et se caractérise par un poids, une taille et un périmètre crânien insuffisants pour l'âge gestationnel. Généralement un poids inférieur à 2500 g à terme fait suspecter un RCIU. Elle concerne 3 à 5 % des naissances dans la population générale et passe parfois inaperçue tout au long de la grossesse.

#### Physiopathologie

Elle peut être due à des échanges materno-fœtaux perturbés à cause d'un défaut de placentation (responsable en plus du RCIU d'une hypertension et d'une pré-éclampsie), à une pathologie maternelle (alcoolisme, tabagisme, consommation de drogue, maladie cardiaque, maladie rénale, anémie, ...) ou à une pathologie fœtale (rubéole, toxoplasmose, infection à cytomégalovirus, anomalie chromosomique, ...). Parfois, le RCIU reste inexplicé. L'hypotrophie fœtale est plus fréquente lors des grossesses diabétiques, surtout si le diabète maternel est compliqué par une néphropathie ou une hypertension.

### *Conséquence*

Si le fœtus ne grossit plus, la décision de faire naître le bébé prématurément pourra être choisie afin d'éviter la complication ultime du RCIU : la mort fœtale *in utero*.

### *Prévention et traitement*

La cause du RCIU peut rarement être traitée, la seule précaution à prendre est de mettre la future maman au repos et de surveiller la croissance du fœtus grâce à des échographies fréquentes.

## **4.2.3 La prématurité**

### *Définition*

D'après l'OMS, une naissance est prématurée lorsqu'elle survient avant la 37<sup>ème</sup> semaine révolue d'aménorrhée. On parle de grande prématurité lorsque la naissance a lieu avant la 32<sup>ème</sup> SA et de prématurité extrême lorsque celle-ci a lieu avant la 28<sup>ème</sup> SA (54). Le taux de prématurité dans la population générale française est de 7,4 % selon le rapport 2011 du ministère de la santé (55).

### *Physiopathologie*

La naissance prématurée du bébé chez la femme diabétique est souvent la conséquence d'une complication maternelle ou fœtale : pré-éclampsie, éclampsie, hydramnios ou RCIU qui obligent l'obstétricien à provoquer l'accouchement avant le terme pour protéger la santé de la mère et/ou du fœtus. Cependant, la naissance prématurée peut aussi être spontanée, due à des contractions qui commencent quelques semaines avant le terme.

### *Conséquences*

Les conséquences sont directement proportionnelles à l'immatunité du nouveau-né et peuvent mener à la mort du fœtus : la prématurité est en effet la principale cause de décès chez les nouveaux nés (54). Les conséquences dépendent du niveau de maturité des organes :

- Le système respiratoire est immature à cause d'un déficit en surfactant pulmonaire : la respiration est alors irrégulière et pas toujours autonome.
- L'immatunité du foie est fréquemment responsable d'hyperbilirubinémie et donc d'ictère du nouveau-né.
- Le système digestif n'est pas toujours fonctionnel. Le fœtus est parfois incapable de téter par manque de force ou par absence de réflexe de succion. Ce déficit nécessite une nutrition par sonde gastrique.

- Le système immunitaire est lui aussi immature : le nouveau-né va donc être placé en isolement afin d'éviter les infections.
- L'immatunité du système circulatoire est caractérisée par une persistance du canal artériel. Dans le ventre de la mère, ce canal artériel permet la circulation sanguine entre l'artère pulmonaire et l'aorte du fœtus en évitant les poumons fœtaux qui sont inactifs. Chez le nouveau-né à terme, ce canal se ferme automatiquement après quelques heures de vie alors qu'il persiste chez le prématuré.
- Chez les grands prématurés, des séquelles neurologiques telles qu'un retard de croissance, des difficultés d'apprentissage ou de concentration (hyperactivité), des troubles du langage, de la coordination ou visuels peuvent être observés.

#### *Prévention et traitement*

La prévention de la prématurité repose sur le traitement des causes de la prématurité (pré-éclampsie, éclampsie ou hydramnios) et sur le repos. Si les contractions sont spontanées mais trop précoces, elles peuvent être stoppées grâce à l'administration de tocolytiques.

L'administration de corticoïdes avant la naissance permet de stimuler la synthèse de surfactant pulmonaire. Après la naissance, le traitement du nouveau-né prématuré repose sur une prise en charge globale en néonatalogie. Les soins à pratiquer sont fonction de l'immatunité de l'enfant : réanimation cardio-respiratoire et fermeture du canal artériel dans les cas les plus sévères, mise en place d'une assistance respiratoire dans tous les cas pour compenser l'immatunité pulmonaire, nutrition entérale ou parentérale, ...(56).

### **4.2.4 La détresse respiratoire néonatale**

#### *Définition*

Le nom de "détresse respiratoire" rassemble la détresse respiratoire transitoire due à une mauvaise résorption du liquide alvéolaire présent *in utero* et la maladie des membranes hyalines due à un déficit de synthèse de surfactant. Elle touche 0,2 % à 3,8 % des nouveau-nés selon les études (57,58).

Elle est caractérisée par une tachypnée (Fréquence Respiratoire > 50 c.min<sup>-1</sup> pour le nouveau-né à terme et 60 c.min<sup>-1</sup> chez le prématuré), des signes de lutte et une cyanose. Elle est appréciée par le score de Silverman (il prend en compte le balancement thoraco-abdominal, le tirage, l'entonnoir xyphoïdien, le battement des ailes du nez et le geignement expiratoire).



### Physiopathologie

La maladie des membranes est plus fréquente chez les nouveau-nés de mère diabétique, probablement à cause d'un retard de maturation du surfactant pulmonaire. Le surfactant pulmonaire est à la fois lubrifiant et tensioactif, comme nous le montre la figure 10, il tapisse les parois des alvéoles pulmonaires et évite à celles-ci de se recroqueviller sur elles-mêmes. Il est donc indispensable à la respiration. Il est synthétisé par les pneumocytes de type II.

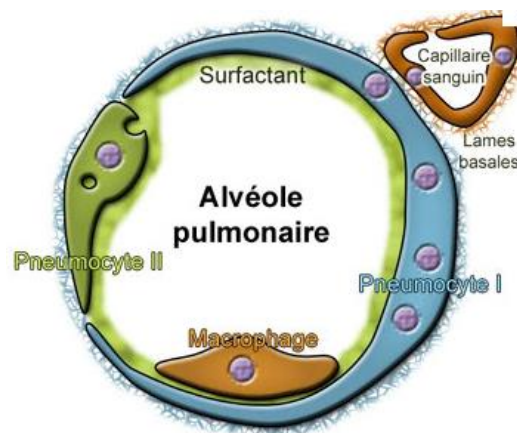


Figure 10 : Coupe transversale d'une alvéole pulmonaire (59).

En cas de prématurité, les pneumocytes de type II ne sont pas matures, ils ne peuvent donc pas synthétiser le surfactant en quantité suffisante. Il en est de même en cas d'hyperinsulinisme : l'insuline inhibe la maturation des pneumocytes de type II, ce qui a une incidence négative sur la synthèse du surfactant. La carence en surfactant entraîne un collapsus des alvéoles pulmonaires et donc une altération des échanges gazeux (60)(61).

### Conséquence

Le risque est l'épuisement du nouveau-né, le pneumothorax (introduction d'air dans la cavité pleurale provoquant un affaissement du poumon sur lui-même) ou la dysplasie broncho-pulmonaire (maladie pulmonaire chronique entraînant des difficultés respiratoires).

### Prévention et traitement

La maturation pulmonaire peut être stimulée par l'administration IV de corticoïdes chez la mère. En effet, contrairement à l'insuline, les glucocorticoïdes (ainsi que d'autres hormones telles que l'œstradiol, la prolactine, les hormones thyroïdiennes...) favorisent la maturation des pneumocytes de type II et donc la synthèse de surfactant. Le protocole de corticothérapie doit être mis en place dès lors qu'il y a un risque d'accouchement prématuré (contractions précoces, hypertension artérielle, diabète, grossesses multiples...). Le diabète est une situation où prématurité et immaturité pulmonaire sont souvent rencontrées et

associées : le recours aux corticoïdes est donc souvent nécessaire bien que l'administration de ceux-ci soit un facteur de déstabilisation de la glycémie.

A la naissance, traitement par oxygénothérapie, assistance respiratoire et si besoin administration de surfactant donnent de bons résultats et le pronostic est généralement bon.

#### ***4.2.5 Les troubles métaboliques néonataux***

##### *Hypoglycémie*

L'hypoglycémie néonatale est définie par une glycémie inférieure à 0,4 g/L (2,2 mmol/L), c'est le trouble métabolique le plus fréquent. Elle est favorisée par l'hyperinsulinisme foetal dû à l'hyperglycémie maternelle dans les heures précédant l'accouchement et à l'arrêt brutal de l'arrivée des nutriments à travers le placenta suite à l'accouchement. Les réserves foetales sont faibles et la régulation glycémique est immature, l'alimentation doit donc être précoce. Si l'alimentation orale est impossible, les apports glucosés se feront en intraveineux. Les symptômes cliniques les plus courants sont l'hypotonie, la somnolence, le refus alimentaire, l'hypothermie, la sudation, la pâleur et dans les cas les plus graves les convulsions et le coma. L'hypoglycémie peut également être asymptomatique, le dosage de la glycémie est donc indispensable. Le pronostic est bon si le dépistage et la prise en charge se font à temps. Dans le cas contraire, des complications neurologiques et cardiaques peuvent apparaître (60).

##### *Hypocalcémie*

L'hypocalcémie est plus fréquemment rencontrée chez les nouveau-nés de mère diabétique. Son incidence diminue si l'équilibre glycémique est bon mais reste cependant plus fréquente que dans la population générale. Cette hypocalcémie serait liée à deux facteurs (37)(54) :

- Lorsque le cordon ombilical est coupé, le nouveau-né ne reçoit plus le calcium préalablement apporté par la mère. Le nouveau-né va donc compenser en utilisant les réserves osseuses et en stimulant la sécrétion de parathormone. Chez le nouveau-né de mère diabétique, la sécrétion de parathormone est insuffisante en réponse à la diminution de la calcémie.
- Une anomalie du métabolisme phosphocalcique maternel.

L'hypocalcémie est définie par une calcémie inférieure à 80 mg/L (2 mmol/L). Elle est généralement asymptomatique. Elle peut parfois être caractérisée par des tremblements, une hyperexcitabilité, des convulsions, un refus alimentaire, une bradycardie, un stridor et des apnées. Le mécanisme responsable de ces symptômes cliniques reste peu connu. Elle est favorisée par un contexte de prématurité, d'asphyxie périnatale ou de RCIU.

L'hypocalcémie peut être prévenue par administration de vitamine D *per os* à la mère (au début du 7<sup>ème</sup> mois) et au bébé (à J1). En curatif, le traitement associe de la vitamine D et du calcium *per os* ou en intraveineux (60)(62).

#### *Hyperbilirubinémie*

L'hyperbilirubinémie, autrement appelée ictère ou jaunisse, est due à une augmentation des concentrations plasmatiques en bilirubine au-dessus des normes pour l'âge et le poids du nouveau-né. D'un point de vue physiopathologique, l'hyperbilirubinémie est liée à une augmentation du nombre de globules rouges dans le sang (polyglobulie). Chez les nouveau-nés de mère diabétique, la polyglobulie est généralement la conséquence d'une hypoxie fœtale chronique : il y a une augmentation de l'érythropoïèse fœtale et donc une multiplication de la masse des globules rouges pour compenser l'hypoxie fœtale et assurer une bonne oxygénation tissulaire (63). La bilirubine est un pigment jaune issu de la dégradation des globules rouges. Elle est habituellement métabolisée par le foie et éliminée dans les selles du nouveau-né. Lorsque le nouveau-né a une hyperbilirubinémie, c'est qu'il produit trop de bilirubine (à cause d'une polyglobulie) et/ou que son foie ne s'en débarrasse pas assez vite (à cause d'une immaturité du foie qui est fréquente chez les nouveau-nés) (63)(65).

Le danger est neurologique. Cependant, le taux toxique de bilirubine ( $> 340 \mu\text{mol/L}$ ) est atteint dans moins de 2 % des cas d'hyperbilirubinémie.

Le traitement se fait par photothérapie : les photons générés par la source lumineuse sont absorbés par la bilirubine située dans la peau. Les photodérivés formés sont alors directement éliminés dans les selles et les urines.

#### **4.2.6 Les malformations**

Les malformations congénitales sont plus fréquentes chez les nouveau-nés de mères diabétiques ; en effet, alors que dans la population générale le risque de malformation se situe autour de 2,4 % selon le registre national des malformations (66), le risque chez le nouveau-né de mère diabétique est multiplié par 2 à 3 et parfois par 8 si le diabète est déséquilibré (67). Les malformations sont directement liées à l'équilibre glycémique au début de la grossesse.

Ce sont notamment les hyperglycémies et la cétonurie qui sont impliquées dans l'apparition de malformations. Les hypoglycémies ne semblent pas tératogènes. En effet, nous savons que le glucose et les corps cétoniques passent la barrière transplacentaire, contrairement à l'insuline qui ne la passe pas. Les hyperglycémies et cétonuries sont impliquées dans la mauvaise fermeture du tube neural et sont donc responsables des malformations.

L'organogénèse se faisant au 1<sup>er</sup> trimestre (sept premières semaines de grossesse), les malformations se constituent pendant cette période. Un contrôle glycémique optimal avant la conception et dans les premières semaines de grossesse rapproche le risque de malformation de celui de la population générale.

Une étude de cohorte française menée sur 435 femmes diabétiques enceintes (289 femmes diabétiques de type 1 et 146 femmes diabétiques de type 2) compare celles ayant une HbA1c inférieure à 8 % au premier trimestre versus celles ayant une HbA1c supérieure à 8 %. Les résultats montrent que les femmes ayant une HbA1c supérieure à 8 % ont présenté un taux accru de malformations congénitales : 8,3 % versus 2,5 % (68).

Les malformations les plus souvent rencontrées sont cardiaques (persistance du canal artériel, communication interventriculaire, coarctation aortique) ou neurologiques (*spina-bifida*, hydrocéphalies, anencéphalies).

Ces malformations sont responsables d'un taux de fausse couche spontanée et de mortalité néonatale accrus.

## **5. Le suivi : du projet de grossesse à l'accouchement**

Les femmes envisageant une grossesse doivent être informées qu'un bon contrôle glycémique, préalablement à la grossesse et pendant toute la grossesse, est indispensable pour diminuer les risques de fausse couche, de malformations congénitales, de mort *in utero* ou néonatales. Les risques peuvent être diminués mais non supprimés. Il est important que ces patientes soient informées et encadrées par une équipe pluridisciplinaire dès la période préconceptionnelle et jusqu'à l'accouchement. Très peu de femmes diabétiques de type 2 sont suivies par un diabétologue, c'est pour cela que l'information donnée par le personnel médical proche de ces patientes (médecins traitants ou pharmaciens) est indispensable. Elles doivent se préparer à cette grossesse et pour cela plusieurs objectifs sont à atteindre.

### **5.1 Le rythme de la surveillance**

#### ***5.1.1 La consultation préconceptionnelle***

Pour les femmes diabétiques de type 2 souhaitant avoir un enfant, la surveillance commencera idéalement avant la grossesse. La prise en charge débute par une consultation qui a pour but : l'analyse du risque médical de la grossesse et la réévaluation avec la patiente du traitement et de la surveillance à mettre en place.

### *L'analyse du risque médical*

L'analyse du risque médical de la grossesse va constituer un élément essentiel de la programmation de la grossesse.

Ce risque médical sera évalué en fonction de (32) :

- L'âge de la patiente (dans l'idéal inférieur à 30 ans pour une nullipare et 35 ans pour une multipare).
- L'existence d'un tabagisme.
- L'état ophtalmologique : un fond d'œil ou une angiofluorographie récente (moins de 6 mois) doit être analysée afin de s'assurer de l'absence d'ischémie rétinienne ou de l'efficacité d'une panphotocoagulation rétinienne au laser en cas de rétinopathie.
- La fonction rénale : par la recherche d'une microalbuminurie ou d'une protéinurie et par la mesure de la clairance à la créatinine. Une néphropathie sévère associée à une hypertension artérielle compromet le bon déroulement de la grossesse.
- L'état coronarien : l'existence d'une pathologie coronarienne sévère constitue la seule contre-indication absolue à la grossesse, car le pronostic vital maternel est engagé.
- L'équilibre du diabète : il sera évalué en fonction des résultats des glycémies capillaires notés sur le carnet de suivi et du taux d'HbA1c.
- Du contexte socio-familial et de la motivation de la patiente et de son entourage.

### *Le changement de thérapeutique*

Cette consultation préconceptionnelle va également avoir pour but d'expliquer à la patiente son nouveau traitement. En effet, les antidiabétiques oraux sont contre-indiqués pendant la grossesse, le traitement antérieur va donc être relayé par une insulinothérapie dans la majorité des cas (pour certaines patientes, le respect de mesures hygiéno-diététiques strictes est suffisant pour obtenir les objectifs que nous définirons dans la suite de ce chapitre). Les principes thérapeutiques seront les mêmes du projet de grossesse jusqu'à la délivrance. Ils seront bâtis sur une insulinothérapie optimisée, une auto-surveillance glycémique intensifiée et un régime alimentaire adapté.

Le principe de l'insulinothérapie sera décrit au chapitre 6 : *les traitements pendant la grossesse*.

### *Le feu vert*

Après avoir analysé tous ces éléments, le diabétologue peut donner ou non le feu vert à la grossesse. Généralement, s'il n'y a pas de contre-indication, le feu vert est donné après 3 mois de diabète équilibré ( $HbA1c \leq 7\%$  et absence d'hypoglycémies sévères ou répétées).

Si la grossesse est déjà en cours et que les conditions maternelles paraissent préoccupantes, la question de l'interruption de grossesse peut se poser.

### 5.1.2 L'auto-surveillance

L'auto-surveillance est une des clés indispensables à l'obtention d'un bon équilibre glycémique. En effet, les contrôles pluriquotidiens de la glycémie capillaire vont permettre d'adapter au mieux les doses d'insuline. Au minimum six contrôles glycémiques seront nécessaires chaque jour : 3 pré-prandiaux et 3 post-prandiaux (figure 11). Des contrôles plus fréquents, notamment nocturnes, peuvent être souhaités. Tous les résultats glycémiques seront notés dans un carnet d'auto-surveillance qui sera présenté au diabétologue lors des consultations mensuelles.

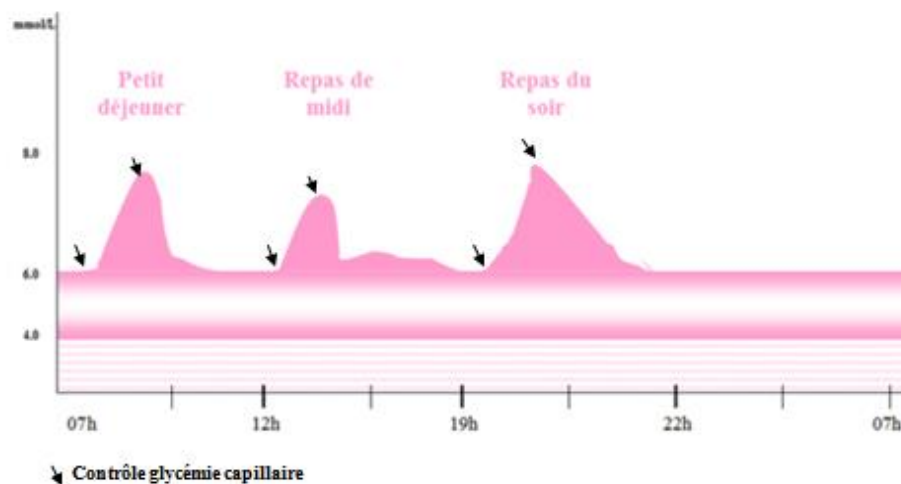


Figure 11 : Profil glycémique d'un patient sur une journée et horaires de réalisation des glycémies capillaires (69).

L'auto-surveillance va aussi comporter une recherche fréquente de l'acétone dans les urines ou dans le sang. Celle-ci devra systématiquement être recherchée dès que la glycémie dépasse 2,0 g/L.

Cette prise en charge se fait en ambulatoire par la patiente elle-même, en liaison avec le diabétologue et le médecin traitant. Cela demande une motivation et une attention quotidienne de la part de la patiente.

### *5.1.3 La surveillance pendant la grossesse*

#### *Surveillance diabétologique*

Le diabétologue réalise mensuellement un examen clinique avec vérification de la tension artérielle aux deux bras, recherche d'œdèmes aux membres inférieurs et évaluation de la courbe pondérale. Le diabétologue analyse les résultats des glycémies capillaires notés dans le carnet de suivi et aide la patiente à adapter les doses d'insuline.

Il fait mensuellement un examen sanguin afin de doser l'HbA1c, la fructosamine et l'uricémie ainsi qu'un examen urinaire (sur les urines de 24 h en général) afin de doser la protéinurie, la microalbuminurie et de réaliser un examen cyto bactériologique des urines. L'examen cyto bactériologique des urines est réalisé mensuellement du fait de la prédisposition des femmes diabétiques aux infections urinaires.

Le diabétologue vérifie également les examens habituels de suivi des femmes enceintes : sérologie de la toxoplasmose, groupe sanguin, VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), hépatite B, NFS (Numération Formule Sanguine)...

#### *Surveillance ophtalmologique*

Un fond d'œil est réalisé avant la grossesse, au 6<sup>ème</sup> mois et au 8<sup>ème</sup> mois.

En cas d'évolution apparente, une angiographie rétinienne peut être réalisée avant une éventuelle photocoagulation au laser. En cas de rétinopathie, la surveillance ophtalmologique se fera tous les mois.

#### *Surveillance échographique*

En plus des échographies classiques (12 semaines, 20-22 semaines et 32-34 semaines) effectuées chez toutes les femmes enceintes, la patiente diabétique aura un suivi échographique mensuel. Une échographie précoce est réalisée au cours du 1<sup>er</sup> mois de grossesse pour permettre une datation précise de la grossesse, cette datation est indispensable pour pouvoir apprécier correctement la croissance fœtale. Ensuite, les échographies mensuelles vont permettre de suivre l'organogénèse ainsi que la croissance fœtale. Enfin, une échographie tardive va permettre d'évaluer la taille du fœtus et sa position afin de déterminer le type d'accouchement le plus adapté (voie basse ou césarienne).

#### *Surveillance cardiaque du bébé*

Pendant les dernières semaines de grossesse, des monitorings réguliers sont réalisés pour surveiller le rythme cardiaque du bébé. La fréquence varie de une par jour à deux par mois en fonction des complications vasculaires maternelles (hypertension artérielle - HTA, RCIU,

anomalie du doppler utérin), des résultats des examens précédents et des maternités. Cette surveillance a pour but de détecter les souffrances fœtales aiguës ou chroniques et de diminuer ainsi le risque de mort fœtale *in utéro*.

## 5.2 Les objectifs

### 5.2.1 HbA1c et glycémie capillaire

#### *Objectifs préconceptionnels*

Les objectifs pour les glycémies capillaires sont :

- Glycémies pré-prandiales < 5,5 mmol/L (soit 1,00 g/L).
- Glycémies post-prandiales < 8 mmol/L (soit 1,45 g/L).
- Pour l'HbA1c, l'ADA 2012 préconise d'atteindre un taux inférieur à 7 % avant d'envisager la conception. L'IDF (International Diabetes Federation) va plus loin en recommandant une HbA1c inférieure à 7 % chez les patientes insulino-traitées et inférieure à 6,5 % chez les autres (70).

Les femmes ayant une HbA1c supérieure à 8 % doivent être incitées à éviter une grossesse, tant que l'HbA1c n'est pas inférieure à 7 %.

#### *Objectifs pendant la grossesse*

L'ADA 2012 recommande les objectifs glycémiques suivants, s'ils peuvent être obtenus sans hypoglycémies excessives :

- Glycémies pré-prandiales, au coucher et dans la nuit : 3,3-5,4 mmol/L (soit 0,60-0,99 g/L);
- Glycémies lors du pic post-prandial : 5,7-7,1 mmol/L (soit 1,00-1,29 g/L);
- HbA1c < 6 % si possible (70).

Ces valeurs sont à atteindre dans l'idéal, cependant une hémoglobine glyquée inférieure ou égale à 7 % associée à des glycémies capillaires préprandiales inférieures 1,00 g/L et post-prandiales inférieures à 1,40 g/L représenterait un bon équilibre au cours de la grossesse (32).



### 5.2.2 Poids

Le poids est une constante supplémentaire à surveiller chez la diabétique de type 2. En effet, bon nombre d'entre elles sont en surpoids (IMC > 25) ou obèses (IMC > 30). Le régime alimentaire va devoir être adapté afin de réduire la lipolyse, génératrice de corps cétoniques. Pour cela, les personnes obèses vont devoir réduire leurs apports caloriques, sans passer en dessous du seuil des 1500 kcal/24 h afin de ne pas mettre en danger le fœtus.

### 5.2.3 Tension artérielle

Pour les femmes hypertendues préalablement à la grossesse ou souffrant d'hypertension gravidique, les objectifs sont les mêmes : PAS ≤ 140 mmHg et PAD ≤ 90 mmHg. Le but étant d'éviter les complications graves chez la mère (éclampsie).

Le traitement sera décrit au chapitre 6 : *Les traitements pendant la grossesse.*

## 5.3 Les recommandations de la HAS

La Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ont publié en janvier 2013 trois recommandations concernant les objectifs cibles à obtenir chez les femmes diabétiques de type 2 enceintes ou envisageant de l'être. Ces recommandations sont présentées dans le tableau VI :

**Tableau VI : Recommandations de la Haute Autorité de Santé concernant la grossesse chez les femmes diabétiques (71).**

<b>Recommandation 6</b>	AE	Les femmes en âge de procréer doivent être informées de l'intérêt d'un bon contrôle glycémique avant et durant la grossesse afin d'améliorer le pronostic obstétrical.
<b>Recommandation 7a</b>	AE	Une cible d'HbA1c si possible inférieure à 6,5 %, est recommandée avant d'envisager la grossesse.
<b>Recommandation 7b</b>	AE	Durant la grossesse, l'équilibre glycémique doit être évalué par des glycémies capillaires pluriquotidiennes. Des glycémies inférieures à 0,95 g/L à jeun et 1,20 g/L en post-prandial à 2 heures et un taux d'HbA1c inférieur à 6,5 %, sous réserve d'être atteints sans hypoglycémie sévère, sont recommandés.

AE : Accord d'Expert

## 6. Les traitements pendant la grossesse

### 6.1 Les mesures hygiéno-diététiques

Chez certaines patientes, dont le diabète est récent, il est possible de réguler la glycémie en respectant strictement certaines règles hygiéno-diététiques. Ces mesures peuvent être suffisantes pendant quelques mois ou pendant toute la grossesse. Ce sont les résultats glycémiques qui détermineront la poursuite du régime seul ou la nécessité d'y ajouter un traitement par insuline.

Le régime à mettre en place est déterminé par le diabétologue et le diététicien. Les principes généraux du régime reposent sur une alimentation équilibrée et variée, tout en limitant la consommation d'aliments riches en sucres rapides. Les quantités de glucides peuvent varier entre le début et la fin de la grossesse. Les apports nutritifs sont généralement fractionnés en trois repas plus deux ou trois collations, de manière à éviter les hyperglycémies post-prandiales. Les repas doivent être pris régulièrement et aucun repas ne doit être sauté.

### 6.2 Les antidiabétiques oraux (ADO)

La question de l'arrêt ou non des ADO pendant la grossesse est en cours d'étude. Les pratiques actuelles s'appuient toujours sur le protocole suivant : dès que la grossesse est avérée (ou mieux avant la conception) le traitement par antidiabétiques oraux doit être arrêté et relayé par des mesures hygiéno-diététiques et/ou une insulinothérapie.

Aucun ADO ne possède d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) au cours de la grossesse. Les ADO ne sont donc jamais utilisés au cours de la grossesse (en dehors de protocoles bien spécifiques) pour des raisons de risque tératogène observé chez l'animal, de risque d'hypoglycémie néonatale et de manque de données fiables à ce sujet. En effet, les ADO passent facilement la barrière placentaire et se retrouvent en concentration importante chez le fœtus (72). De plus, le changement de traitement au profit de l'insuline est souvent décidé pour une raison d'équilibre glycémique qui serait meilleur sous insuline.

Cependant, ce protocole de relais ADO-insuline pourrait être revu dans les années à venir car de nombreuses études sont actuellement menées afin de déterminer la faisabilité de l'utilisation des antidiabétiques oraux pendant la grossesse. En effet, leur utilisation pendant la grossesse permettrait une plus grande facilité d'utilisation et une meilleure acceptabilité du traitement comparé au traitement par insuline. Cela a notamment été le sujet d'un travail réalisé par G.Carles *et coll.* en 2010 (73) : l'utilisation du glibenclamide (Daonil®) chez des patientes présentant un diabète gestationnel pendant la grossesse a montré que dans 64,8

% des cas, l'équilibre glycémique a été obtenu (avec ajout de metformine dans 5 % des cas). Pour ces patientes présentant un diabète gestationnel, le traitement par ADO pendant la grossesse serait efficace dans deux tiers des cas et l'innocuité serait identique à celle de l'insuline. Cependant, cette conclusion ne peut en aucun cas être extrapolée aux patientes diabétiques de type 2 car les ADO ne présentent pas de risque tératogène dans le cas du diabète gestationnel du fait de leur prescription après la période d'embryogénèse.

De son côté, la HAS reprend les recommandations du NICE (National Institute for Clinical Excellence) de 2008 qui indiquent que : "Les femmes diabétiques pourraient être invitées à utiliser la metformine comme traitement d'appoint ou comme alternative à l'insuline dans la période de la préconception et pendant la grossesse, quand les avantages probables de l'amélioration du contrôle glycémique dépasseront le potentiel de nuisance". Ces suppositions devront cependant être appuyées par des études bien contrôlées avant de recommander l'utilisation de la metformine et du glibenclamide durant la grossesse (70).

Si les études se multiplient et le confirment, les patientes diabétiques de type 2 pourraient alors envisager une grossesse sous metformine ou glibenclamide, à condition que les objectifs glycémiques soient atteints. En effet, si les risques pour la mère et le fœtus peuvent être équivalents, la priorité reste toujours l'équilibre glycémique. Le changement de thérapeutique au profit de l'insuline pourrait donc avoir lieu à tout moment de la grossesse si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints.

L'utilisation de la metformine et du glibenclamide pendant la grossesse reste donc actuellement controversée. Des données supplémentaires seront nécessaires pour déterminer leur efficacité et leur innocuité à long terme.

Concernant le traitement par ADO des femmes pendant la grossesse, les études se sont pour le moment intéressées à deux molécules : la metformine (biguanide) et le glibenclamide (sulfamide hypoglycémiant). En effet, en dehors de la grossesse, ces molécules ont une place importante dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 comme nous le montrent les recommandations de la HAS (71) :

- Metformine en monothérapie en 1<sup>ère</sup> intention.
- Metformine + sulfamide hypoglycémiant en bithérapie en seconde intention.
- Puis trithérapie comprenant au moins metformine + sulfamide hypoglycémiant.

Cette stratégie serait la plus efficace, la moins coûteuse et celle pour laquelle le recul est le plus important. Nous allons développer brièvement les principales caractéristiques de ces deux classes d'ADO.

### 6.2.1 Les biguanides

La classe des biguanides comporte notamment la molécule indiquée en première intention chez les personnes diabétiques de type 2 en dehors de la grossesse : la metformine. Cette classe de médicaments agit sur la glycémie en réduisant la néoglucogénèse hépatique et dans une moindre mesure en augmentant l'utilisation du glucose par les tissus cibles (muscles et tissus adipeux).

Les principaux effets indésirables de cette classe de médicaments sont les troubles digestifs et le risque d'acidose lactique. A cause de ce dernier, ils sont formellement contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale (l'insuffisance rénale favorise l'accumulation du médicament dans l'organisme, ce qui augmente considérablement le risque d'acidose lactique). De même, ils doivent impérativement être interrompus 2 jours avant et 2 jours après une anesthésie générale ou toute intervention nécessitant une administration intraveineuse de produit de contraste iodé (le produit de contraste iodé risque de provoquer une insuffisance rénale aigue chez le diabétique, la metformine ne serait alors plus éliminée par les reins, ce qui entraînerait une acidose lactique).

Concernant l'utilisation de cette molécule pendant la grossesse, les données sont insuffisantes et la metformine n'a pas d'AMM pour cette indication. Lors du congrès de l'ADA en 2005, une session entière de travail a été consacrée à ce sujet. Trois études ont été menées : de la première il a été conclu que la metformine n'avait pas d'effet tératogène sur l'animal et sur les femmes ayant débuté leur grossesse sous metformine (cependant la metformine n'a pas été étudiée sur toute la durée de la grossesse). La seconde étude a porté sur l'utilisation de la metformine au cours de 109 grossesses chez des femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques (cf *glossaire*). En effet, certaines équipes utilisent la metformine en dérogation des directives dans le traitement de l'anovulation liée à un syndrome des ovaires polykystiques. Le traitement par metformine a été poursuivi tout au long de la grossesse et aucune complication particulière n'a été rencontrée chez la mère et le nouveau-né. Enfin, la dernière étude a porté sur les femmes diabétiques ayant mené toute ou partie de leur grossesse sous metformine : bien qu'aucun effet indésirable n'ai été constaté, une concentration en metformine supérieure à la concentration maternelle a été observée dans le sang du cordon ombilical ainsi qu'un fort passage transplacentaire. De plus, il n'est pas exclu que la metformine puisse avoir des effets indésirables fœtaux notamment dans certaines situations telles que les retard de croissance intra-utérin (74)(75). Le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) confirme ces données en rappelant que les concentrations plasmatiques néonatales sont similaires voire supérieures à celles de la mère. Concernant l'aspect malformatif, le CRAT rappelle que les données sont

très nombreuses et rassurantes (données obtenues chez des femmes traitées par metformine pour un syndrome des ovaires polykystiques. Concernant l'aspect foetal et néonatal, aucun effet indésirable particulier n'est retenu chez le nouveau-né. Cependant, le CRAT ne se prononce pas sur l'utilisation de la metformine pendant la grossesse en dehors du syndrome des ovaires polykystiques. Le passage de la molécule dans le lait maternel est très faible (moins de 1% de la concentration maternelle) et aucun effet indésirable n'a été retrouvé chez les nouveau-nés allaités : selon le CRAT, l'utilisation de la metformine serait donc possible pendant l'allaitement sauf en cas de prématurité ou d'altération de la fonction rénale de l'enfant (76).

### *6.2.2 Les sulfamides hypoglycémiants*

Les sulfamides hypoglycémiants sont dérivés de la sulfonylurée et comportent plusieurs molécules telles que le gliclazide, le glibenclamide, le glimépiride. Ce sont des insulino-sécréteurs, ils agissent en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. Ils peuvent être utilisés en monothérapie (si intolérance ou contre-indication à la metformine) ou en association avec d'autres classes d'ADO.

Les principaux effets indésirables sont le risque d'hypoglycémie grave et prolongée ainsi que la prise de poids (non souhaitable chez les patients diabétiques de type 2 qui sont déjà en surpoids ou obèse).

Les sulfamides hypoglycémiants sont tératogènes à dose élevée chez l'animal. Cependant, en clinique, les données ne sont pas suffisamment pertinentes et nombreuses pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique (77).

De son côté, le CRAT s'est intéressé plus particulièrement à une molécule : le glibenclamide. Il en est ressorti que le passage transplacentaire du glibenclamide est négligeable, il n'a pas été détecté chez plus de 200 nouveau-nés de mères diabétiques traitées par cette molécule en fin de grossesse. Concernant l'aspect malformatif, les données sont peu nombreuses mais aucun effet malformatif n'est retenu à ce jour. Le CRAT considère donc que l'utilisation du glibenclamide est envisageable, en particulier aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres (l'organogénèse étant terminée) si les spécialistes chargés de la patiente le jugent nécessaire. Du fait du caractère hypoglycémiant de cette classe d'ADO, la prise n'est pas recommandée pendant l'allaitement bien que le passage dans le lait soit quasi inexistant (78).

## 6.3 L'insuline

L'instauration du traitement par insuline se fait au cours d'une hospitalisation de courte durée (quelques jours) de manière à déterminer les doses d'insuline nécessaires. Chez les femmes diabétiques de type 2, l'insulinothérapie se fait généralement par multi-injections en sous-cutanée, plus rarement par pompe à insuline. Le traitement par multi-injections comporte toujours une insuline d'action rapide ou un analogue rapide qui peut être associé ou non à une insuline d'action intermédiaire ou une insuline d'action lente. Les mélanges d'insuline peuvent également être utilisés. Les spécialités, rapidités et durées d'actions ainsi que quelques-unes des caractéristiques de ces insulines sont rassemblées dans le tableau VII.

Tableau VII : Classification des différentes insulines (79).

Type d'insuline	Spécialité	Rapidité et durée d'action	Caractéristiques
<b>Insuline d'action rapide</b>	Actrapid® Umuline rapide® Insuman rapid® : retiré du marché le 09/11/2012 (77)	15 à 30 minutes 6 heures	Insuline fabriquée en laboratoire, identique à l'insuline fabriquée naturellement par le corps humain.
<b>Analogue rapide</b>	Humalog® Novorapid® Apidra®	10 minutes 2 à 5 heures	Insuline développée dans le but d'agir plus vite, plus fort et moins longtemps. Résultat obtenu par modification de la structure chimique de l'insuline.
<b>Insuline d'action intermédiaire (Neutral Protamin Hagedorn : NPH)</b>	Insulatard NPH® Umuline NPH® Insuman Basal® : retiré du marché le 09/11/2012 (77)	Action pendant 12 heures avec pic à la 6 <sup>ème</sup> heure	Premier type d'insuline mis au point dans le but de couvrir une période plus longue. Insuline obtenue par fixation de l'insuline sur des cristaux de protamine. Une fois en sous-cutané, l'insuline se détache progressivement d'où son action prolongée.
<b>Insuline d'action lente = analogue lent</b>	Lantus® (Sanofi Aventis) Levemir® (Novo Nordisk)	Action pendant 12 à 24 heures	Insuline développée dans le but d'avoir une action plus constante que les insulines NPH.
<b>Mélanges d'insulines</b>	Insuline rapide + NPH : Mixtard®, Profil® ou Insuman Comb® Analogue rapide + NPH : Novomix®, Humalog Mix®		Le but est de diminuer le nombre d'injections.

La stratégie thérapeutique choisie a pour but de reproduire au mieux l'insulinosécrétion physiologique, soit une insulinosécrétion de base continue associée à des pics d'insuline rapide adaptés à la quantité de glucides ingérés lors des repas. Le débit de base quotidien peut être assuré par une injection d'insuline lente (comme nous le montre la figure 12) ou par deux injections d'insuline de durée intermédiaire. Les pics insuliniques prandiaux sont mimés par des bolus d'insuline d'action rapide ou analogues rapides avant chaque repas (figure 12).

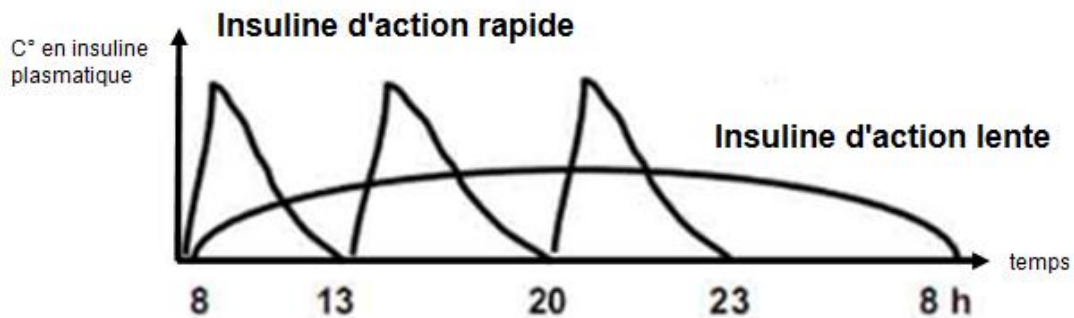


Figure 12 : Schéma insulinique comportant une injection d'insuline rapide avant chaque repas (8h, 13h et 20h) et une insuline d'action lente administrée le matin (8h).

Chez les femmes ayant une bonne sécrétion endogène résiduelle d'insuline, d'autres schémas sont envisageables : deux injections d'insuline d'action intermédiaire ou deux injections d'insuline mélange  $\pm$  une injection d'insuline rapide au repas de midi.

Une fois l'insulinothérapie mise en place, les doses d'insuline vont devoir être adaptées très régulièrement. En effets, les besoins évoluent tout au long de la grossesse. Au premier trimestre, les besoins en insuline ne sont généralement pas très importants, surtout si la consommation de glucides est diminuée à cause de nausées et/ou vomissements. A partir du deuxième trimestre, les besoins vont augmenter progressivement jusqu'à être multipliés par 2 au 3<sup>ème</sup> trimestre chez la plupart des patientes. Dès l'accouchement, les besoins en insuline chutent pour revenir aux besoins préalables à la grossesse, ou même en dessous. Le principal effet indésirable de l'insuline redouté pendant la grossesse est l'hypoglycémie.

## 6.4 Les autres traitements fréquemment rencontrés chez les femmes diabétiques de type 2 pendant la grossesse

Comme nous l'avons expliqué précédemment, le diabète pendant la grossesse expose la femme enceinte et le fœtus à certaines complications. De plus, le diabète de type 2 est souvent associé à d'autres pathologies qui lui sont liées. C'est pourquoi nous allons



développer dans cette partie les traitements les plus fréquemment rencontrés au cours de la grossesse chez la femme diabétique de type 2.

### *L'acide folique*

Une supplémentation en vitamine B9 (acide folique) est recommandée avant et pendant toute grossesse. Elle est d'autant plus importante pendant les grossesses diabétiques car les malformations dues à des anomalies de fermeture du tube neural sont plus fréquentes. C'est pourquoi le dosage d'acide folique peut être augmenté de 0,4 mg/jour (dosage classiquement donné chez toutes les femmes enceintes) à 5 mg/jour pendant les trois mois précédant la grossesse et pendant les 12 premières semaines d'aménorrhée ; ensuite, le dosage pourra être diminué à 0,4 mg/jour (80). Bien que de nombreuses études démontrent son efficacité, la supplémentation en acide folique reste nuancée par certaines études.

### *Les antihypertenseurs*

Certains antihypertenseurs sont contre-indiqués pendant la grossesse, c'est pourquoi les hypertensions chroniques peuvent imposer l'arrêt des traitements antihypertenseurs en début de grossesse. Le repos est alors indispensable pour éviter l'augmentation de la tension artérielle.

Si l'hypertension est trop sévère pour autoriser l'arrêt des traitements (PAS  $\geq$  160 mmHg et/ou PAD  $\geq$  110 mmHg), un traitement adapté à la grossesse sera prescrit.

Si le traitement est instauré en cours de grossesse, celui-ci devra être débuté progressivement. En effet, une diminution trop brutale de la tension artérielle peut provoquer un RCIU.

Les seules molécules autorisées par les recommandations pendant la grossesse sont (81)(82) :

- Les agonistes alpha-adrénergiques comme l'alpha-méthylidopa (Aldomet® ou Methyldopa®). Ils sont prescrits en première intention car ce sont des molécules utilisées depuis longtemps, le recul est donc suffisant aujourd'hui pour dire qu'ils sont inoffensifs.
- Le labétalol (Trandate®) est le bêta-bloquant non cardio-sélectif le mieux connu au cours de la grossesse, il est compatible avec l'allaitement. S'il ne convient pas, l'utilisation d'un autre bêta-bloquant est envisageable pendant la grossesse. Une surveillance du rythme cardiaque fœtal et de la glycémie est nécessaire (risque de bradycardie).
- Les inhibiteurs calciques tels que la nifédipine (Adalate®) ou la nicardipine (Loxen®) sont peu utilisés car il existe un risque de diminution brutale de la tension artérielle et

ils sont inhibiteurs du travail. Cette classe d'anti-hypertenseurs est réservée aux formes graves d'hypertension artérielle gravidique.

- Les anti-hypertenseurs centraux tels que la clonidine (Catapressan®) sont rarement utilisés.

Comme nous le rappelle le CRAT, les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2 ou sartans) sont formellement contre indiqués. En effet, ils sont tératogènes (malformations cardiaques et neurologiques avec hypoplasie des os de la voûte crânienne) et fœtotoxiques (toxicité rénale et risque d'oligo-amnios). Ils ont également des conséquences néonatales caractérisées par une hypotension et une hyperkaliémie (83,84).

Les diurétiques sont eux aussi contre indiqués car ils sont susceptibles de provoquer ou d'aggraver une ischémie utéro-placentaire. Ils peuvent, exceptionnellement, être utilisés en cas d'insuffisance cardiaque.

Les régimes hyposodés sont déconseillés car l'hypovolémie en résultant peut s'accompagner d'une hypoperfusion fœtale.

#### *Les hypocholestérolémiants*

Les statines sont contre-indiquées pendant la grossesse car elles auraient un effet tératogène : en effet, des chercheurs ont montré que l'une des protéines responsables de l'organogénèse (appelée "Sonic Hedgehog Homolog") nécessite la liaison du cholestérol pour être active (85).

Les données concernant l'utilisation des fibrates pendant la grossesse sont limitées et déconseillent leur utilisation à moins que les bénéfices dépassent clairement les risques, comme dans les cas de maladies génétiques avec hypertriglycéridémie sévère susceptible de causer une pancréatite. Pour une dyslipidémie "classique" chez une femme diabétique de type 2, il est donc conseillé de stopper le traitement avant la grossesse (85).

Il n'existe pas de données humaines exploitables concernant l'utilisation de l'ezetimibe au cours de la grossesse.

La seule classe de médicaments hypocholestérolémiants sans danger pendant la grossesse serait donc les résines. En effet, les résines ne sont pas absorbées au niveau du tractus gastro-intestinal, il n'y a donc pas de risque d'effet tératogène. Le seul point négatif serait le fait qu'elles séquestrent les vitamines liposolubles (A,D,E et K), la mère et le fœtus pourrait donc en être carencé (85).

### *Les antibiotiques*

Les bêta-lactamines et les macrolides peuvent être utilisés sans danger pendant la grossesse. Au contraire, les tétracyclines sont contre-indiquées pour des raisons de toxicité osseuse et dentaire pour le fœtus. L'utilisation des aminosides est déconseillée au cours de la grossesse (ototoxicité et néphrotoxicité) ; cependant, selon le CRAT, le recours à la gentamicine en cas d'infection maternelle sévère est envisageable. Les sulfamides et les fluoroquinolones sont déconseillés.

Les femmes diabétiques étant plus sujettes aux infections urinaires, pendant la grossesse, les traitements de choix seront donc l'amoxicilline ou les céphalosporines.

### *L'aspirine*

Un traitement par aspirine à faible dose (75 à 100 mg/jour) est instauré en cas de rétinopathie ou de maladie hypertensive. En effet, l'aspirine, inhibiteur de cyclo-oxygénase, a un intérêt lorsqu'il existe une anomalie de la production des prostaglandines telle que l'hypertension gravidique. La prescription de faibles doses d'aspirine permet alors de prévenir l'apparition ou la récurrence d'une pré-éclampsie ou d'un RCIU. Le traitement doit être instauré le plus tôt possible et stoppé vers 36 SA afin de limiter le risque hémorragique lié à l'aspirine lors de l'accouchement (86).

### *Le fer*

Selon les recommandations, toutes les femmes enceintes devraient être supplémentées en fer : en effet, pendant la grossesse, les besoins s'accroissent du fait de l'augmentation du volume sanguin. De plus, l'accouchement peut provoquer une hémorragie plus ou moins importante et donc une perte de fer. Le risque d'anémie doit donc être prévenu par l'administration de fer. Selon des études menées en 2009, ces recommandations seraient à revoir et ne devraient concerner que les femmes anémiées. En effet, un lien entre la supplémentation en fer et une augmentation du risque de prématurité et d'hypotrophie fœtale a été prouvé (87).

### *Le Tanakan®*

Le Tanakan® est un "correcteur rhéologique" à base de ginkgo biloba, il est prescrit pendant la grossesse diabétique en prévention de l'apparition ou de l'aggravation de la rétinopathie diabétique (88).

*DEUXIEME PARTIE :*

*Présentation de l'enquête*

# 1. Objectifs de l'étude

## 1.1 Objectifs principaux

Les objectifs principaux de cette étude sont de décrire la prise en charge et l'issue des grossesses chez les femmes diabétiques de type 2 suivies à la maternité régionale de Nancy entre 2006 et 2012 ainsi que l'évolution de leur traitement antidiabétique avant, pendant et après leur grossesse.

## 1.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- Analyser la population étudiée : quelles sont les caractéristiques des femmes enceintes diabétiques de type 2 ? Sont-elles plus âgées et plus corpulentes que la population générale ? Quelles sont leurs origines ethniques ? Quel est leur niveau de parité ?
- Etudier le niveau de programmation de ces grossesses à risque : le diabète de ces patientes était-il bien suivi avant la grossesse ? La grossesse était-elle prévue ? La grossesse a-t-elle été programmée ?
- Analyser les complications rencontrées chez la mère et le bébé au cours de la grossesse et de l'accouchement.
- Réfléchir au rôle que pourrait avoir le pharmacien dans l'information et l'accompagnement de ces femmes avant et pendant leur grossesse.

# 2. Population et méthode

## 2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique monocentrique rétrospective de type descriptive.

## 2.2 Population de l'étude

La population de l'étude est constituée des femmes diabétiques de type 2, admises à la Maternité Régionale de Nancy entre le 1<sup>er</sup> juin 2006 et le 31 décembre 2011. Le suivi de la grossesse à la maternité s'étale sur une période allant du 1<sup>er</sup> juin 2006 au 1<sup>er</sup> juin 2012.

## 2.3 Liste des patientes potentielles à inclure

La liste des patientes susceptibles d'entrer dans l'étude a été constituée conjointement avec le Dr Fresson exerçant au Département d'Information Médicale de la maternité et avec le Dr Sery, diabétologue à la maternité.

La liste obtenue comportait 77 dossiers consultables aux archives de la maternité.

## 2.4 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion retenus ont été les suivants :

- Admission à la maternité régionale de Nancy après le 1<sup>er</sup> juin 2006 et accouchement avant le 1<sup>er</sup> juin 2012.
- Suivi de la grossesse à la maternité régionale de Nancy exclusivement.
- Diabète de type 2 diagnostiqué au minimum 2 mois avant le début de la grossesse.

La grossesse gémellaire n'a pas été considérée comme un critère d'exclusion.

## 2.5 Critères d'exclusion

Ont été exclus de cette étude :

- Les patientes dont le diabète de type 2 a été découvert pendant la grossesse.
- Les autres types de diabète : type 1 ou diabète gestationnel.
- Les femmes perdues de vues avant la fin de leur grossesse.
- Les transferts materno-foëtaux vers la maternité régionale de Nancy.

Ainsi, sur 77 dossiers, seuls 34 ont été exploités, les 43 autres ont été exclus pour les raisons suivantes :

- 13 exclus car le diabète a été découvert pendant la grossesse.
- 7 exclus car le diabète était gestationnel.

- 4 exclus car le diabète était de type 1.
- 12 exclus car le suivi a été majoritairement fait dans un autre hôpital.
- 2 dossiers ont été exclus car ils n'entraient pas dans la période définie pour l'étude.
- 2 patientes ont été perdues de vue.
- 3 dossiers n'ont pas été retrouvés dans les archives.

### 3. Recueil des données

Le recueil des données a été fait grâce à un questionnaire de trois pages (*annexe 2*).

Ce questionnaire a été réalisé grâce à l'aide du Dr Floriot, diabétologue à la maternité de Nancy et au CHU de Nancy. Il a également été validé par le Dr Sery et le Dr Fresson.

Le questionnaire est anonyme et numéroté.

Il comporte 7 parties :

- Caractéristiques maternelles.
- Suivi du diabète.
- Prise en charge pré-conceptionnelle.
- Suivi de la grossesse.
- Accouchement.
- Complications.
- Traitement.

La première partie du questionnaire est destinée à définir les caractéristiques de la population étudiée : âge à la conception, ancienneté du diabète, parité, origine ethnique, niveau social, tabagisme, alcoolisme, poids pré-conceptionnel, type de contraception.

La seconde partie permet d'évaluer le suivi avant la grossesse, la fréquence de ce suivi et l'existence de complications dues au diabète avant la conception.

La troisième partie a pour but de décrire le type de prise en charge pré-conceptionnelle qui a été mis en place pour chaque patiente : grossesse prévue ou non, grossesse programmée ou non, quel type de prise en charge pré-conceptionnelle a été mise en place et par qui.

La quatrième partie traite du suivi de la grossesse : le terme (en SA) auquel la patiente a été prise en charge en diabétologie ainsi que le personnel de santé qui a adressé cette patiente en diabétologie. Cette partie permet également de connaître la dernière valeur d'HbA1c avant la conception, le nombre de visites à la maternité pendant la grossesse et la prise de poids. Le dernier tableau du questionnaire fait également partie de cette quatrième partie. Il a pour but de rassembler, pour chaque visite à la maternité, les principales constantes

mesurées (terme en SA, HbA1c +/- fructosamines, tension artérielle, albumine) et l'évolution des doses d'insuline.

La cinquième partie est centrée sur l'accouchement : le type d'accouchement, le terme, le poids et le sexe du bébé.

La sixième partie a pour but d'étudier les complications rencontrées lors de ces grossesses : complications chez la mère et chez le bébé. Seules les complications ayant un lien avec le diabète et/ou la grossesse ont été prises en compte.

La septième et dernière partie permet d'étudier l'évolution des traitements antidiabétiques utilisés avant la grossesse, pendant la grossesse, pendant l'allaitement et si possible après l'allaitement. C'est aussi grâce à cette partie du questionnaire que la date de passage sous insuline a été déterminée.

## 4. Déroulement de l'enquête

Le recueil des données a été réalisé dans les locaux des archives de la maternité pendant une période allant de juillet à septembre 2012. Les supports utilisés pour la réalisation de cette enquête ont été :

- les dossiers patients.
- la liste des patientes concernées par notre étude. Cette liste a permis l'anonymisation de nos questionnaires. Pour ce faire, un numéro a été attribué à chaque dossier. Cette liste est toujours restée à l'intérieur des archives.
- le questionnaire précédemment présenté (*annexe 2*).
- un tableau permettant de classer les dossiers qui ont dû être exclus de notre étude (*annexe 3*).

## 5. Saisie et exploitation des données

### 5.1 Saisie des données

Les données ont été saisies dans un tableur Excel®.



## 5.2 Définition des variables utilisées

- L'âge des patientes au moment de la grossesse a été déterminé par différence entre la date de naissance des patientes et la date de début de grossesse.
- L'ancienneté du diabète a été calculée par différence entre l'année de diagnostic du diabète de type 2 et l'année de début de grossesse.
- L'origine ethnique a été enregistrée selon les données des dossiers, les patientes originaires des départements d'outre-mer ont été classées à part, bien qu'elles soient Françaises, du fait des habitudes de vie différentes de celles de la métropole (notamment le régime alimentaire).
- Le niveau d'étude des patientes était dans la majorité des cas clairement identifié dans le dossier médical.
- Pour la détermination des antécédents obstétricaux, seules les grossesses menées à terme, donnant naissance à un bébé vivant ont été comptabilisées. Les grossesses ayant mené à une mort foetale *in utero*, une fausse couche ou une interruption volontaire de grossesse ont été comptabilisées séparément.
- Le diabète gestationnel et le diabète de type 2 ont été pris en compte dans la détermination d'un antécédent de grossesse diabétique.
- La contraception utilisée avant la grossesse n'était pas toujours indiquée dans le dossier, ce renseignement était indiqué seulement pour 21 des 34 patientes.
- L'IMC a été calculé grâce à la formule :  $\text{poids}/\text{taille}^2$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). La classification de l'OMS de 2003 a été utilisée (89) :
  - la maigreur est définie par un IMC inférieur à  $18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ .
  - le poids normal est défini par un IMC compris entre  $18,5$  et  $24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ .
  - le surpoids est défini par un IMC compris entre  $25,0$  et  $29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ .
  - l'obésité est définie par un IMC supérieur ou égal à  $30,0 \text{ kg}/\text{m}^2$ .
- Le tabagisme actif et l'éthylisme ont été considérés comme présents uniquement lorsque cela était expressément écrit dans le dossier.
- Les dyslipidémies ont été comptabilisées lorsque cela était expressément écrit dans le dossier ou lorsque les résultats de biologie lipidique étaient anormaux (LDL cholestérol  $> 1,60 \text{ g}/\text{L}$  ou triglycérides  $> 1,50 \text{ g}/\text{L}$ ).
- La valeur minimale retenue pour diagnostiquer l'hypertension est  $140/90 \text{ mmHg}$  au repos.
- La rétinopathie et l'insuffisance rénale préalables à la grossesse ont été prises en compte uniquement lorsque cela était noté explicitement dans le dossier.

- La grossesse a été étiquetée comme "prévue" dès lors qu'il y avait une volonté de grossesse (arrêt des contraceptifs, consultation avec le médecin traitant ou le diabétologue).
- Pour la question "Nombre de visites à la Maternité Régionale de Nancy pendant la grossesse", les consultations et les hospitalisations ont été comptabilisées. Cependant, il est difficile d'exploiter cette donnée car certaines patientes sont restées hospitalisées plusieurs semaines, ce qui fausse les chiffres.
- La présence d'une macrosomie a été affirmée en cas de présence de l'une et/ou l'autre de ces valeurs :
  - Poids de naissance supérieur à 4000 g.
  - Poids de naissance supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile selon la courbe de B. Leroy et F. Lefort (33)(48) (*annexe 1*).
- Les valeurs limites des constantes biologiques utilisées pour diagnostiquer la présence des différentes complications sont rassemblées dans les tableaux VIII, IX et X suivants :

Chez la mère :

Tableau VIII : Valeurs limites des constantes biologiques utilisées pour diagnostiquer une complication du diabète chez la mère (21,22,23).

Complications du diabète	Constantes biologiques utilisées
<b>Néphropathie diabétique</b>	Microalbuminurie > 30 mg/24 h (ou 20 µg/min)(21).
<b>Insuffisance Rénale</b>	DFG (Débit de Filtration Glomérulaire) < 60 mL/min (22,23) estimé selon les formules de Cockcroft et Gault, du MDRD et de CKD-EPI.
<b>Rétinopathie</b>	Aucune constante biologique utilisée.

Tableau IX : Signes cliniques ou valeurs limites des constantes biologiques utilisés pour diagnostiquer une complication liée à la grossesse chez la mère (34,40,42,43,45).

Complications de la grossesse	Caractéristiques cliniques ou constantes biologiques utilisées
<b>Pré-éclampsie</b>	HTAG (PAS ≥ 140 mm Hg et/ou PAD ≥ 90 mm Hg) ET protéinurie > 300 mg/24h (34).
<b>Eclampsie</b>	Présence de convulsions dans un contexte de pré-éclampsie (40).
<b>Hémorragie du <i>post-partum</i></b>	Accouchement par voie basse : Perte sanguine ≥ 500 mL. Césarienne : Perte sanguine ≥ 1000 mL (42,43).
<b>Hydramnios</b>	Quantité de liquide amniotique estimé > 2 L (45).

Chez le nouveau-né :

Tableau X : Signes cliniques ou valeurs limites des constantes biologiques utilisées pour diagnostiquer une complication chez le nouveau-né (54,60,61).

Complications	Caractéristiques cliniques ou constantes biologiques utilisées
<b>Hypoglycémie néonatale</b>	Dosage sanguin du glucose < 0,40 g/L (2,2 mmol/L) (60).
<b>Hypocalcémie</b>	Calcémie < 80 mg/L (2 mmol/L) (60).
<b>Hyperbilirubinémie</b>	Présence d'un ictère.
<b>Détresse respiratoire</b>	Tachypnée avec fréquence respiratoire > 50 cycles ventilatoires/min. ± Signes de lutte ± Cyanose (61).
<b>Prématurité</b>	Naissance avant la 37 <sup>ème</sup> SA (54).

### 5.3 Revue du questionnaire en cours d'étude

- La question "Bilan annuel réalisé chaque année" a été supprimée pendant l'étude car l'indication était trop souvent absente des dossiers.

*TROISIEME PARTIE :*

*Résultats de l'enquête*

# 1. Les caractéristiques maternelles

## 1.1 Age et ancienneté du diabète au moment de la grossesse

L'âge des femmes étudiées au moment de leur grossesse s'étale de 27 à 43 ans avec une moyenne de 34,97 ans. La répartition par classes d'âge est présentée dans la figure 13.

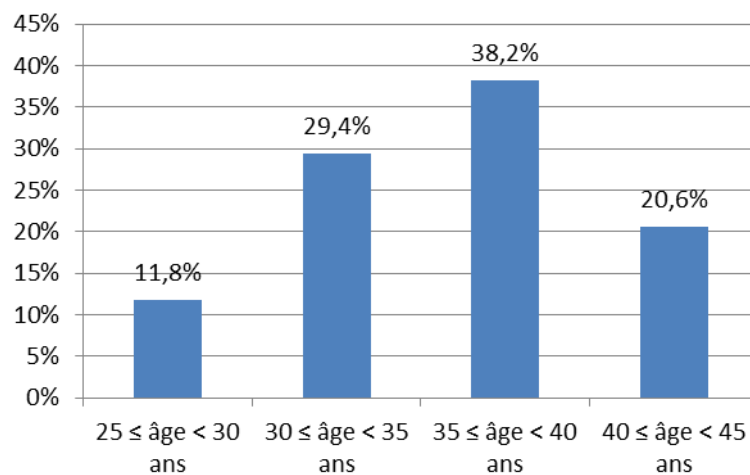


Figure 13 : Répartition des patientes de la population étudiée selon leur classe d'âge.

Leur diabète avait en moyenne été diagnostiqué à 30,9 ans [19-43 ans].

L'ancienneté de leur diabète était donc en moyenne de 4,1 ans [2 mois - 16 ans].

## 1.2 Corpulence

Le poids des patientes étudiées se répartit sur une échelle allant de 51 à 135 kg avec une moyenne de 88,4 kg (figure 14).

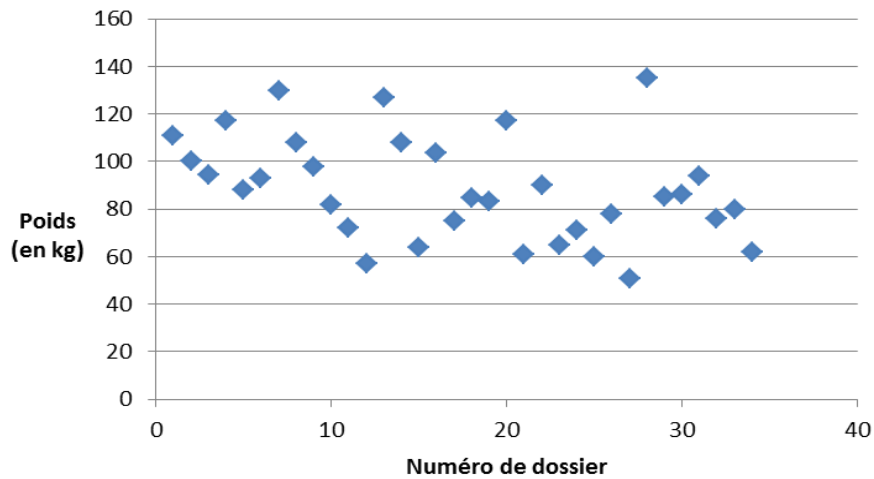


Figure 14 : Répartition des patientes selon leur poids (en kg).

L'IMC est compris entre 20,5 et 41 avec une moyenne de 32,7. La répartition est présentée dans la figure 15.

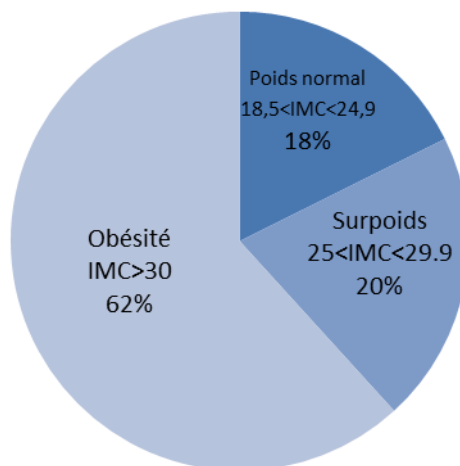


Figure 15 : Répartition de la population étudiée selon l'IMC (en kg/m²).

Parmi les 21 patientes obèses, 6 ont une obésité classée comme massive (morbide) avec un IMC > 40 kg/m².

### 1.3 Origines ethniques

La répartition selon l'origine ethnique des patientes est présentée dans la figure 16.

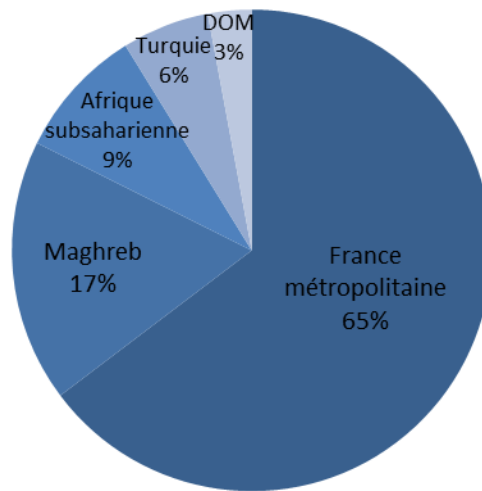


Figure 16 : Répartition de la population étudiée selon l'origine ethnique.

## 1.4 Niveau d'étude

Le niveau d'étude de la population étudiée se répartit de la manière suivante (figure 17) :

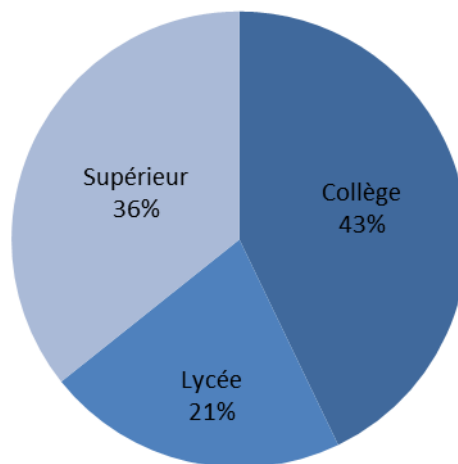


Figure 17 : Répartition de la population étudiée selon le niveau d'étude.

## 1.5 Antécédents obstétricaux

### 1.5.1 Parité

L'étude des antécédents obstétricaux de cette population a montré que 12 des 34 patientes étaient primipares (cf *glossaire*), 8 étaient secondes pares, 3 étaient troisièmes pares et 11 étaient quatrièmes pares ou plus (figure 18).

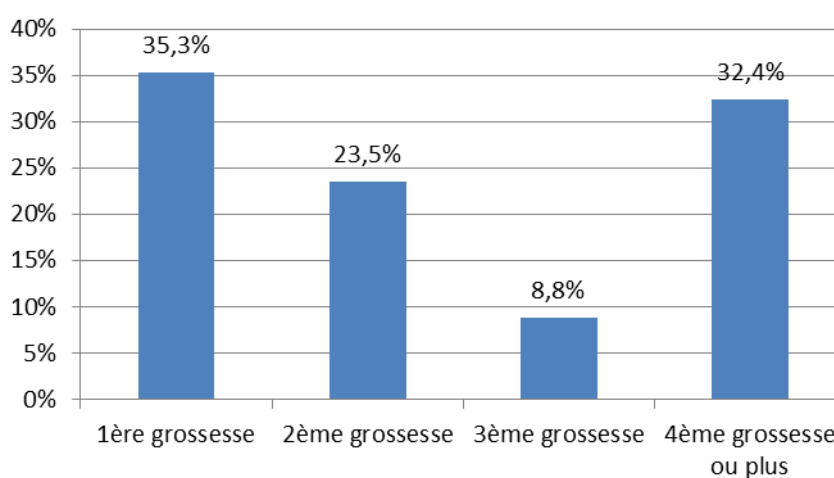


Figure 18 : Antécédents obstétricaux de la population étudiée.

### 1.5.2 Antécédents de mort fœtale in utero, fausse couche ou interruption volontaire de grossesse

Parmi les autres antécédents obstétricaux rencontrés, on note que :

- 7 patientes ont déjà eu recours à une ou plusieurs interruptions volontaires de grossesse.
- 5 patientes ont déjà subi une ou plusieurs fausses-couches. Une des patiente a notamment été confrontée à 10 fausses couches précoces (avant 5 SA).
- 1 patiente a été confrontée à une mort fœtale *in utero* à 36 SA.



### ***1.5.3 Antécédents de diabète pendant la grossesse***

Parmi les 22 patientes non primipares, 18 avaient déjà rencontré un diabète lors des grossesses précédentes. Ce diabète était gestationnel dans 11 cas, de type 2 dans 4 cas et non renseigné dans 3 cas.

## **1.6 Facteurs de risques présents avant la grossesse : Tabagisme, Ethylisme, Dyslipidémie, Hypertension**

La population étudiée comporte :

- 9 fumeuses soit 27,27 % dont 1 a arrêté de fumer pendant la grossesse, 7 ont continué et pour la dernière le renseignement n'était pas mentionné dans le dossier.
- 1 patiente éthylique.
- 16,13 % des patientes étudiées présentaient une dyslipidémie.
- 24,24 % des patientes étaient hypertendues avant la grossesse.

## **1.7 Contraception**

Le type de contraception n'était pas toujours indiqué dans le dossier médical des patientes. Pour 13 d'entre elles, le type de contraception n'était pas renseigné, 9 n'avaient pas de contraception dont 4 pour des raisons d'infertilité, 5 utilisaient une pilule contraceptive et 5 un stérilet, 1 patiente portait un implant et 1 patiente utilisait le préservatif comme moyen de contraception (figure 19). Parmi les patientes sous pilule contraceptive, une était sous Microval® (pilule progestative microdosée), une sous Minulet® (pilule œstroprogestative minidosée) et une sous Diane 35® (progestatif antiandrogénique). Pour les deux autres patientes sous pilule contraceptive, le type de pilule n'était pas renseigné dans le dossier.

Deux patientes ont vu leur grossesse débuter alors qu'elles étaient sous contraceptif : une grossesse sous Microval® et une grossesse sous stérilet (grossesse ectopique, accouchement par césarienne programmée à 37 SA). Pour les autres patientes sous pilule contraceptive, stérilet ou implant, nous ne savons pas combien de temps avant le début de la grossesse la contraception a été arrêtée.

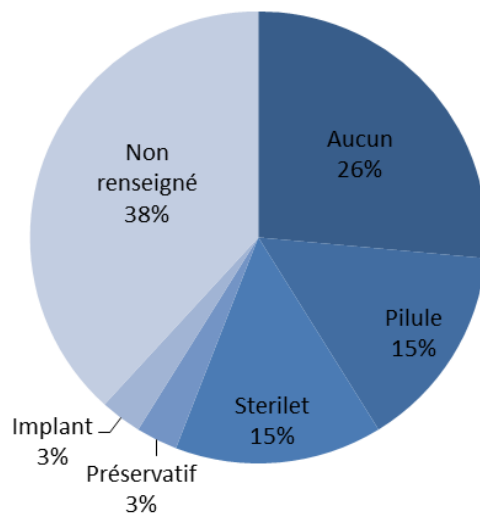


Figure 19 : Moyens de contraception utilisés avant la grossesse.

## 2. La prise en charge du diabète avant la grossesse

### 2.1 Les intervenants dans la prise en charge du diabète avant la grossesse

Selon les renseignements notés dans les dossiers, la prise en charge du diabète avant la grossesse était répartie de la façon suivante entre les médecins traitants et les diabétologues (figure 20) :

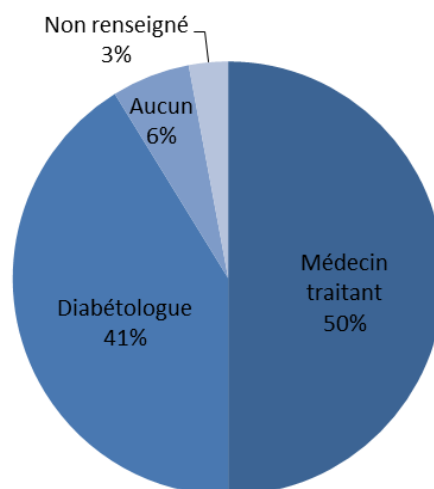


Figure 20 : Répartition de la prise en charge du diabète entre médecins traitants et diabétologues avant la grossesse.

## 2.2 Les complications du diabète présentes avant la grossesse

L'étude a montré que 6 des 34 patientes avaient déjà développé une ou plusieurs complications du diabète avant la grossesse :

- 4 cas de rétinopathie dont 2 rétinopathies non proliférantes, 1 rétinopathie proliférante et 1 pour laquelle le type de rétinopathie n'est pas renseigné.
- 1 cas de néphropathie diabétique au stade néphropathie *insipiens*.
- 1 cas d'insuffisance rénale qui ne peut pas être totalement attribué au diabète car la patiente souffre également du Syndrome d'Albright (pathologie qui peut provoquer une insuffisance rénale dans 50 % des cas, cf *glossaire*).

## 3. La prise en charge pré-conceptionnelle

### 3.1 Taux de prise en charge pré-conceptionnelle

Seules 7 patientes sur 34 ont bénéficié d'une prise en charge pré-conceptionnelle (soit 20,6 %). Celle-ci a été débutée au minimum 1 mois avant le début de la grossesse et au maximum plusieurs mois avant.

Chez les 27 patientes n'ayant pas bénéficié de prise en charge pré-conceptionnelle (79,4 %), la première consultation médicale en vue d'adapter la prise en charge du diabète à la grossesse a eu lieu en moyenne à 8,8 SA. Avant cette date, les patientes ont donc poursuivi leur traitement antidiabétique habituel : 62 % par ADO, 19 % par ADO+insuline et 15 % par mesures hygiéno-diététiques (4% non renseigné). Pour 93 % des patientes dont le traitement a nécessité un passage à l'insulinothérapie au cours de la grossesse, celle-ci a été mise en place au cours de la semaine suivant cette première consultation. Pour les 7 % restant, l'insulinothérapie a été mise en place plusieurs semaines plus tard.

Dans 6 cas sur 34, la grossesse n'était pas prévue, et pour 2 de ces 6 cas la grossesse a débuté alors que la patiente était encore sous contraceptif. Il n'y donc pas pu y avoir de prise en charge pré-conceptionnelle chez ces patientes.

### 3.2 Types de prise en charge pré-conceptionnelle

La prise en charge n'a pas été la même pour les 7 patientes concernées :

- Dans 3 cas, elle a consisté en un renforcement des mesures hygiéno-diététiques.

- Dans 4 cas, elle a associé une intensification de l'auto-surveillance, un renforcement des mesures hygiéno-diététiques et la mise en place d'une insulinothérapie.

Dans 100 % des cas, cette prise en charge a été réalisée par un diabétologue.

### 3.3 Résultats de la dernière HbA1c avant la grossesse

Chez les patientes ayant bénéficié d'une prise en charge avant le début de la grossesse, le résultat de la dernière HbA1c avant le début de la grossesse est en moyenne de 7,16 % [6,2 - 7,8 %] (figure 21).

Chez les patientes n'ayant pas bénéficié de cette prise en charge pré-conceptionnelle, le résultat de la dernière HbA1c avant le début de la grossesse est en moyenne de 7,91 % [6,0 - 12,0 %] (figure 21). Dans cette catégorie de patientes, le résultat de la dernière HbA1c avant le début de la grossesse n'a pas toujours été retrouvé dans les dossiers. Uniquement 14 dossiers sur 27 comportaient cette donnée.

L'HbA1c moyenne sur l'ensemble de la population étudiée est de 7,66 %.

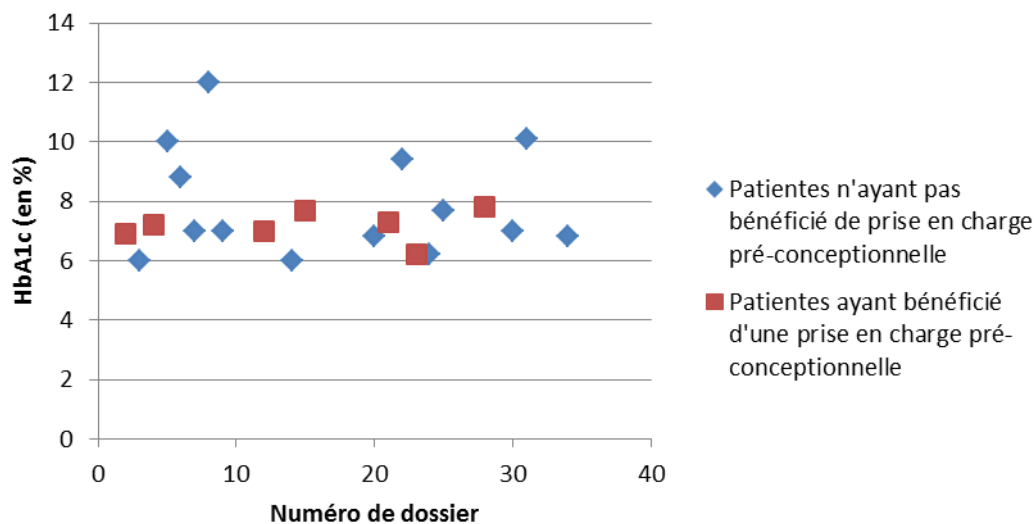


Figure 21 : Résultats de la dernière HbA1c avant la conception chez les femmes ayant bénéficié ou non d'une prise en charge pré-conceptionnelle.

Parmi les patientes pour qui l'HbA1c avant le début de la grossesse était renseignée dans le dossier médical, 52,4 % avaient atteint les objectifs glycémiques autorisant le feu vert à la grossesse ( $HbA1c \leq 7\%$ ) et 47,6 % ne les avaient pas atteints.

## 4. La prise en charge lors de la grossesse et de l'accouchement

### 4.1 Prise en charge en diabétologie à la maternité régionale de Nancy

Si on ne considère pas les 2 patientes suivies en diabétologie à la maternité régionale de Nancy avant le début de la grossesse, la prise en charge en diabétologie a été débutée en moyenne à 10,4 SA [5 - 27 SA].

Les patientes ont été adressées à la Maternité Régionale de Nancy par différents professionnels de santé selon la répartition suivante (figure 22) :

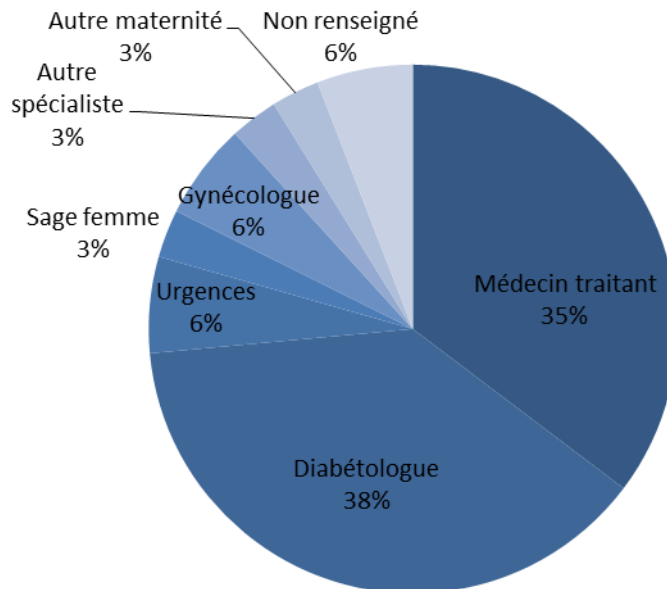


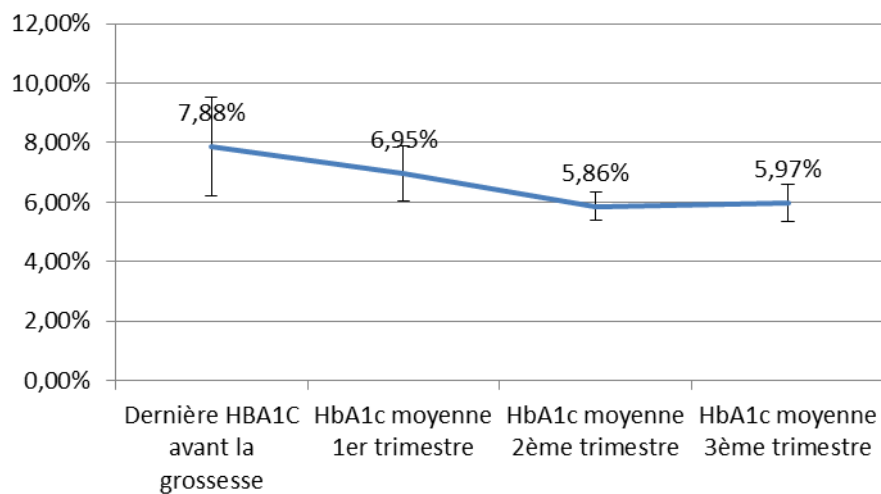
Figure 22 : Spécialistes de santé ayant adressé les patientes à la Maternité Régionale de Nancy.

### 4.2 Prise de poids pendant la grossesse

Le poids moyen des patientes en début de grossesse était de 88,2 kg et de 98,7 kg en fin de grossesse. Les patientes ont donc pris en moyenne 10,5 kg pendant leur grossesse [-6 - 26 kg]. Deux patientes ont perdu du poids pendant la grossesse : 6 kg pour la première et 4 kg pour la seconde, ces patientes pesaient respectivement 117 et 108 kg avant la grossesse.

### 4.3 Evolution de l'HbA1c au cours de la grossesse

Pour étudier l'évolution de l'HbA1c au cours de la grossesse, seules les 17 patientes pour lesquelles des valeurs d'HbA1c ont été retrouvées régulièrement au cours de la grossesse (au moins 1 valeur avant le début de la grossesse et 1 valeur par trimestre) ont été prises en compte. Dans cette population, l'HbA1c moyenne avant la grossesse était de 7,88 % [6,00 %-12,00 %], de 6,95 % au 1<sup>er</sup> trimestre [5,55 %-8,70 %], de 5,86 % au 2<sup>ème</sup> trimestre [5,30 %-7,00 %] et de 5,97 % au 3<sup>ème</sup> trimestre [5,30 %- 8,00 %] (figure 23).



**Figure 23 : Evolution de l'HbA1c moyenne des patientes étudiées avant et pendant la grossesse (moyenne ± écart-type).**

Le graphique suivant (figure 24) permet de voir l'évolution personnelle des résultats d'HbA1c de chacune des 17 patientes étudiées :

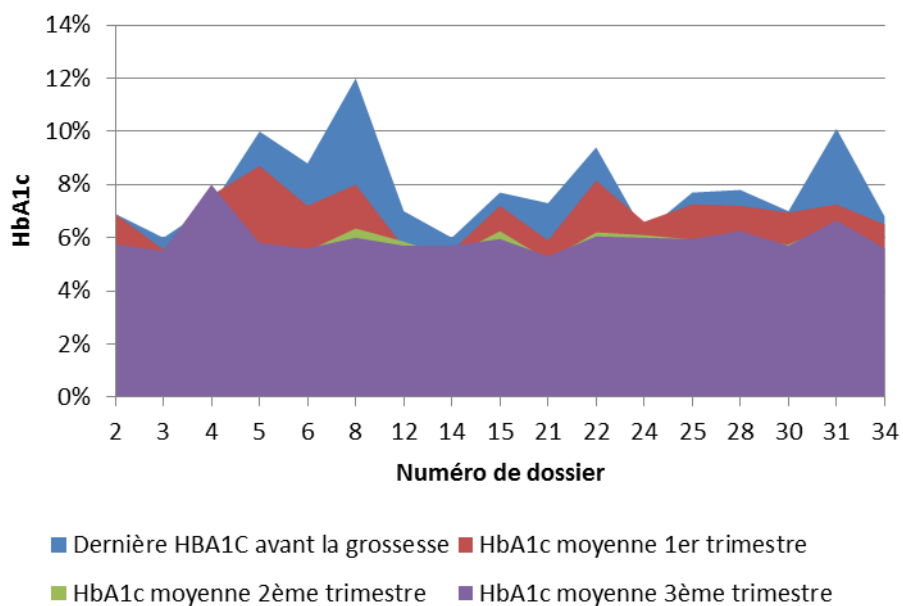


Figure 24 : HbA1c moyennes avant et à chaque trimestre de la grossesse chez les 17 patientes étudiées.

#### 4.4 L'accouchement

Le terme moyen à l'accouchement est de 38,14 SA [35 - 41,2 SA]. Quatre bébés sont nés prématurés, soit 11,8 %.

L'accouchement a eu lieu dans 50 % des cas par voie basse et dans 44 % des cas par césarienne (figure 25). Dans 6 % des cas, le type d'accouchement n'a pas été retrouvé dans le dossier de la patiente.

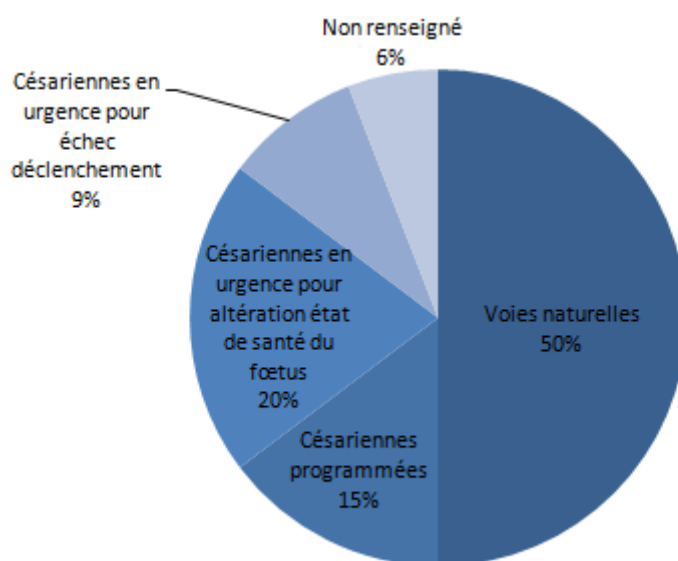


Figure 25 : Types d'accouchements rencontrés.

Lorsque l'accouchement a eu lieu par césarienne (15 cas sur 34), celle-ci était programmée dans 33,3 % des cas et a eu lieu en urgence dans 66,6 % des cas.

Les raisons de l'accouchement par césarienne programmée dans notre population sont : la présence d'un utérus cicatriciel (40 %), d'un bébé macrosome (20 %), d'une présentation en siège (20 %) et d'une grossesse gémellaire (20 %).

Les causes de l'accouchement par césarienne en urgence rencontrées sont : altération du rythme cardiaque fœtal (60 %), dystocie des épaules (20 %) et une stagnation de la dilatation liée à un échec du déclenchement (20 %).

53 % des accouchements ont été déclenchés (18 cas sur 34). Parmi eux, 61 % des accouchements ont eu lieu par voie basse et 39 % se sont terminés par une césarienne en urgence. Ces déclenchements ont eu lieu à des termes situés entre 36 et 40 SA. Les raisons de ces 18 déclenchements sont résumées dans la figure 26 suivante :

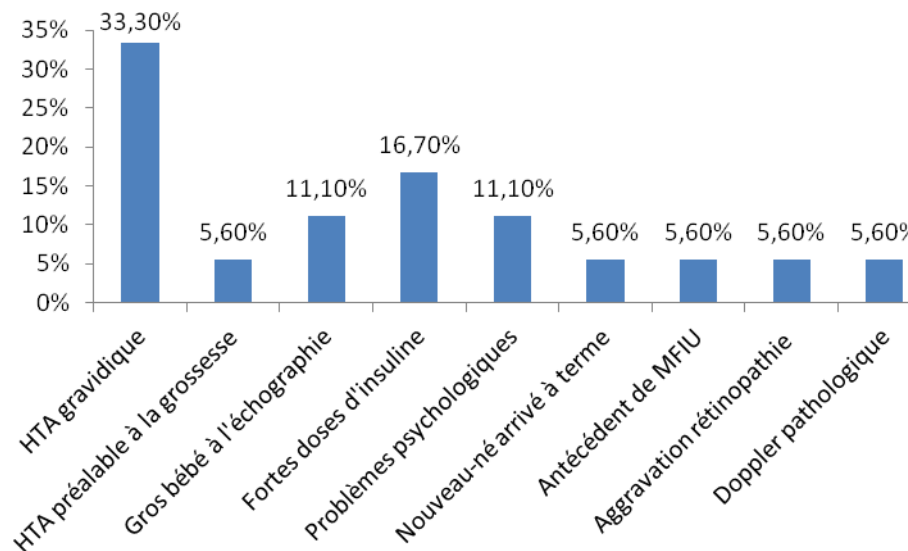


Figure 26 : Raisons ayant entraîné un déclenchement de l'accouchement.

Chez 7 patientes l'accouchement a été déclenché car elles présentaient une hypertension artérielle, dans 6 cas l'hypertension était gravidique et dans 1 cas elle était préalable à la grossesse.

L'accouchement de 2 patientes a été déclenché car l'échographie montrait de gros bébés. A la naissance ces nouveau-nés pesaient 4150 g et 3920 g.

Chez 3 patientes, l'équipe médicale a choisi de déclencher l'accouchement car ces patientes avaient de fortes doses d'insuline (respectivement 195, 228 et 231 UI/jour en fin de grossesse) et présentaient donc une croissance fœtale rapide.



Deux patientes présentaient de gros problèmes psychologiques (tentative de suicide à 35 SA pour l'une et dépression avec éthylisme pour l'autre), la naissance a donc été anticipée grâce à un déclenchement respectivement à 39 et 38 SA.

Pour une patiente la naissance a été accélérée car le fœtus était arrivé à terme (40 SA).

Pour une autre, le déclenchement a eu lieu prématurément, à 36 SA car la patiente avait un antécédent de mort fœtale *in utero* à 36 SA pour cause vasculaire.

Enfin, un accouchement a été déclenché pour éviter l'aggravation de la rétinopathie maternelle (avec œdème maculaire) et un autre pour doppler pathologique.

#### 4.5 Poids et sexe des nouveau-nés

Le suivi de la grossesse des 34 patientes étudiées a donné naissance à 35 bébés : 18 filles et 17 garçons dont un couple de jumeaux.

Le poids moyen des nouveau-nés à la naissance est de 3234 g [2350-4260 g] (figure 27).

Pour 2 nouveau-nés, le poids de naissance dépasse les 4000 g et pour 3 nouveau-nés, le poids de naissance relié au terme de naissance dépasse le 90<sup>ème</sup> percentile. Il y a donc 14,29 % de nouveau-nés macrosomes stricts dans notre étude.

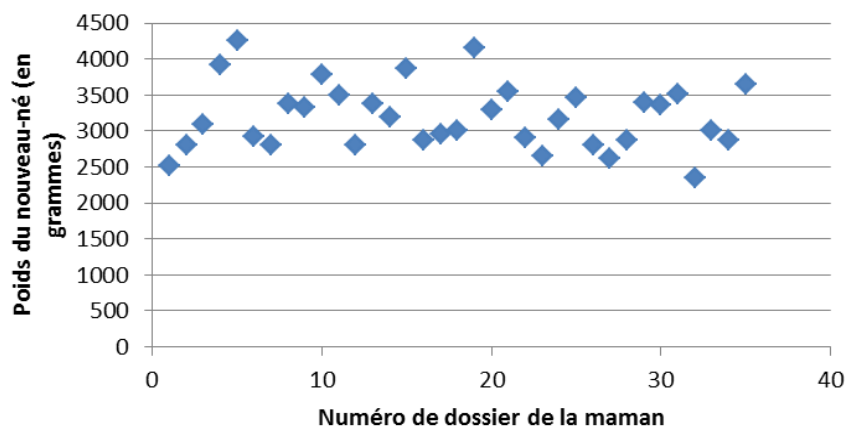


Figure 27 : Répartition du poids des nouveau-nés à la naissance (en gramme).

## 5. Les complications

### 5.1 Les complications chez la mère

47,1 % des mères ont rencontré une (ou plusieurs) complication(s) pendant leur grossesse. Ces complications peuvent être liées au diabète ou à la grossesse et ont été résumées dans le tableau suivant (tableau XI) :

Tableau XI : Complications liées au diabète ou à la grossesse chez les mères.

	Nombre de patientes	Pourcentage de patientes
<b><u>Apparition et/ou aggravation des complications du diabète :</u></b>		
Néphropathie diabétique	1	2,94 %
Insuffisance rénale	0	
Rétinopathie	4	11,76 %
<b><u>Liées à la grossesse :</u></b>		
HTA gravidique isolée	7	20,59 %
Néphropathie gravidique = pré-éclampsie	0	
Eclampsie (convulsions)	0	
Hémorragie du <i>post-partum</i>	3	8,82 %
Hydramnios	2	5,88 %
Mort fœtale <i>in utero</i>	0	
Autre	2	5,88 %

Cinq patientes ont eu des complications liées au diabète, ces complications sont majoritairement des rétinopathies. Pour trois d'entre elles, ce sont des aggravations de rétinopathies présentes avant la grossesse et pour une d'entre elles c'est une apparition de rétinopathie minime à la 29<sup>ème</sup> SA. Une patiente a débuté sa grossesse avec une néphropathie diabétique au stade *insipiens* (premier stade décelable de la maladie), il est certain que cette néphropathie n'a pas évolué favorablement au cours de la grossesse mais les résultats de microalbuminurie au cours de la grossesse n'ont pas été retrouvés.

Quatorze patientes ont été confrontées à des complications liées à la grossesse :

- 7 patientes ont développé une hypertension artérielle gravidique (après la 20<sup>ème</sup> SA) sans protéinurie. Parmi ces 7 patientes, se trouve la patiente qui a débuté sa grossesse avec une néphropathie *insipiens*.

En plus de ces 7 patientes, 3 patientes ont fait de l'hypertension pendant leur grossesse, celle-ci était préalable à la grossesse, nous ne les avons donc pas comptabilisées dans les complications liées à la grossesse.

- 3 patientes ont eu une hémorragie du *post-partum*, dans les 3 cas l'accouchement a eu lieu par voie basse.
- 2 patientes ont présenté un hydramnios.
- les 2 autres complications retrouvées sont : une patiente dont le doppler était pathologique et une patiente qui a fait une cytolyse hépatique (patiente souffrant du syndrome d'Albright).

## 5.2 Les complications chez le nouveau-né

Seize des 35 nouveau-nés de notre étude (45,7 %) ont rencontré une ou plusieurs complication(s) à la naissance, celles-ci ont été résumées dans le tableau XII suivant :

**Tableau XII : Complications rencontrées chez les nouveau-nés à la naissance.**

	Nombre de nouveau-nés	Pourcentage de nouveau-nés
Hypoglycémie	1	2,86 %
Hypocalcémie	1	2,86 %
Hyperbilirubinémie, ictère traités par photothérapie	2	5,71 %
Détresse respiratoire liée à la prématurité	2	5,71 %
Détresse respiratoire liée au diabète	6	17,14 %
Bradycardie associée à la détresse respiratoire	2	5,71 %
Malformation	3	8,57 %
Macrosomie	5	14,29 %

La première complication rencontrée chez les nouveau-nés de notre population est la détresse respiratoire (22,9 %). Pour 6 des 8 nouveau-nés ayant rencontré ce type de complication, la cause a été attribuée au diabète, pour les 2 autres la cause a été attribuée à la prématurité. Dans 2 cas, la détresse respiratoire a été aggravée de bradycardie.

Le second type de complication rencontré est la malformation. Trois bébés ont eu une malformation dont un cas de polydactylie et deux cas de malformations cardiaques congénitales :

- un shunt inter-atrial sans retentissement fonctionnel = persistance d'une déhiscence dans le septum inter-auriculaire qui devrait se fermer naturellement dans les semaines suivants la naissance.

- une légère prédominance du ventricule gauche (malformation cardiaque légère).

Dans les complications métaboliques, on note une hypoglycémie sévère ayant nécessité 2 jours d'hospitalisation en néonatalogie, une hypocalcémie et deux hyperbilirubinémies traitées par photothérapie.

Concernant la macrosomie, comme nous l'avons vu dans la partie 4.5 *Poids et sexe des nouveau-nés*, elle a touché 14,29 % de notre population. La macrosomie a eu des conséquences sur la santé de 2 nouveau-nés : chez un premier, elle a entraîné une naissance prématurée à 35 SA pour un poids de 4260 g, l'accouchement a eu lieu par césarienne programmée. Le nouveau-né a souffert de détresse respiratoire, il a été placé 3 semaines en service de néonatalogie. Cette macrosomie est directement liée au déséquilibre du diabète (HbA1c à 8,1 % lors de l'accouchement). Chez le second nouveau-né, la macrosomie a également entraîné une détresse respiratoire, l'évolution a été favorable en 15 minutes de pression positive continue.

Cinq nouveau-nés ont été hospitalisés en néonatalogie pour des durées allant de une journée à trois semaines pour les raisons suivantes :

- Prématurité, naissance à 35 SA et macrosomie : 3 semaines en néonatalogie (cf paragraphe précédent).
- Détresse respiratoire liée au diabète et légère malformation cardiaque avec prédominance du ventricule gauche : 3 jours en néonatalogie.
- Détresse respiratoire liée au diabète avec mauvaise adaptation cardio-respiratoire : 2 jours en néonatalogie.
- Hypoglycémie sévère : 2 jours en néonatalogie.
- Prématurité, naissance à 36 SA et détresse respiratoire légère : 1 jour en néonatalogie.

## 6. Les traitements

### 6.1 Traitement avant la grossesse

#### *Traitement habituel avant la grossesse*

L'étude du traitement des patientes avant la prise en charge pré-conceptionnelle (ou avant la prise en charge adaptée à la grossesse) a montré que la majorité des patientes (29,4 %) étaient traitées en monothérapie par biguanides et que 20,6 % des patientes équilibraient leur diabète grâce à des mesures hygiéno-diététiques uniquement. Pour les autres patientes,

le traitement associait 2 traitements antidiabétiques, 3 traitements antidiabétiques ou 4 traitements antidiabétiques selon la répartition suivante (figure 28) :

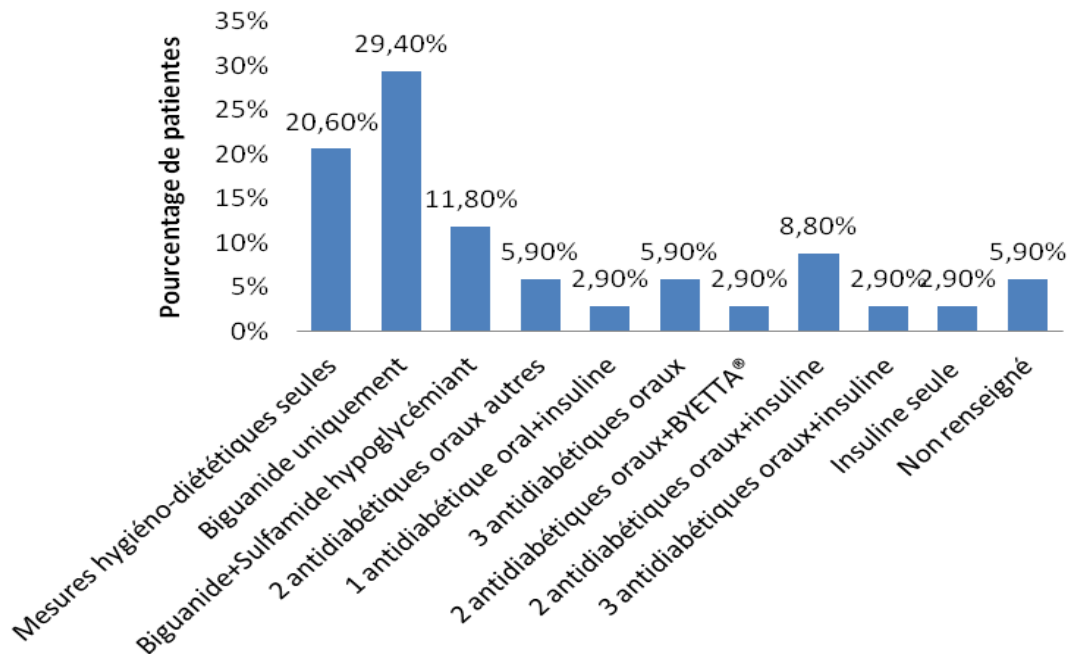


Figure 28 : Traitement des patientes avant la prise en charge liée à la grossesse.

## 6.2 Traitement pendant la grossesse

### *Traitement en début de grossesse*

Nous avons vu précédemment que 7 patientes ont bénéficié d'une prise en charge pré-conceptionnelle. Parmi elles, 4 ont bénéficié d'une insulinothérapie pré-conceptionnelle et 3 ont intensifié l'auto-surveillance et renforcé les mesures hygiéno-diététiques. Concernant les patientes traitées par insuline : pour une d'entre elles l'insuline était son traitement habituel et pour les 3 autres le traitement a été mis en place 15 semaines, 4 semaines et 4 semaines avant le début de la grossesse.

Pour les 27 patientes qui n'ont pas eu de prise en charge pré-conceptionnelle, le traitement par insuline a été mis en place en moyenne à 8,8 SA [5-26,5 SA]. Avant cette date, elles ont poursuivi leur traitement préalable à la grossesse : ainsi 20 patientes ont débuté leur grossesse avec un traitement par ADO et 7 avec des mesures hygiéno-diététiques à respecter.

Pour 3 patientes, la grossesse n'a jamais nécessité de passage à l'insuline, les mesures hygiéno-diététiques ont suffi à équilibrer le diabète. Parmi ces 3 patientes, deux avaient un

diabète équilibré avant la grossesse à l'aide de mesures hygiéno-diététiques et la troisième grâce à l'association de mesures hygiéno-diététiques et d'un biguanide.

### Traitement adapté à la grossesse

La majorité des patientes suivies ont été traitées par insuline au cours de leur grossesse (88,2 %), les autres (8,8 %) ont respecté des mesures hygiéno-diététiques strictes. Pour une patiente (2,9 %) le traitement n'était pas renseigné dans le dossier médical.

L'insulinothérapie pendant la grossesse évolue sans cesse, nous avons donc choisi d'étudier le traitement trimestre par trimestre afin de voir son évolution (figure 29).

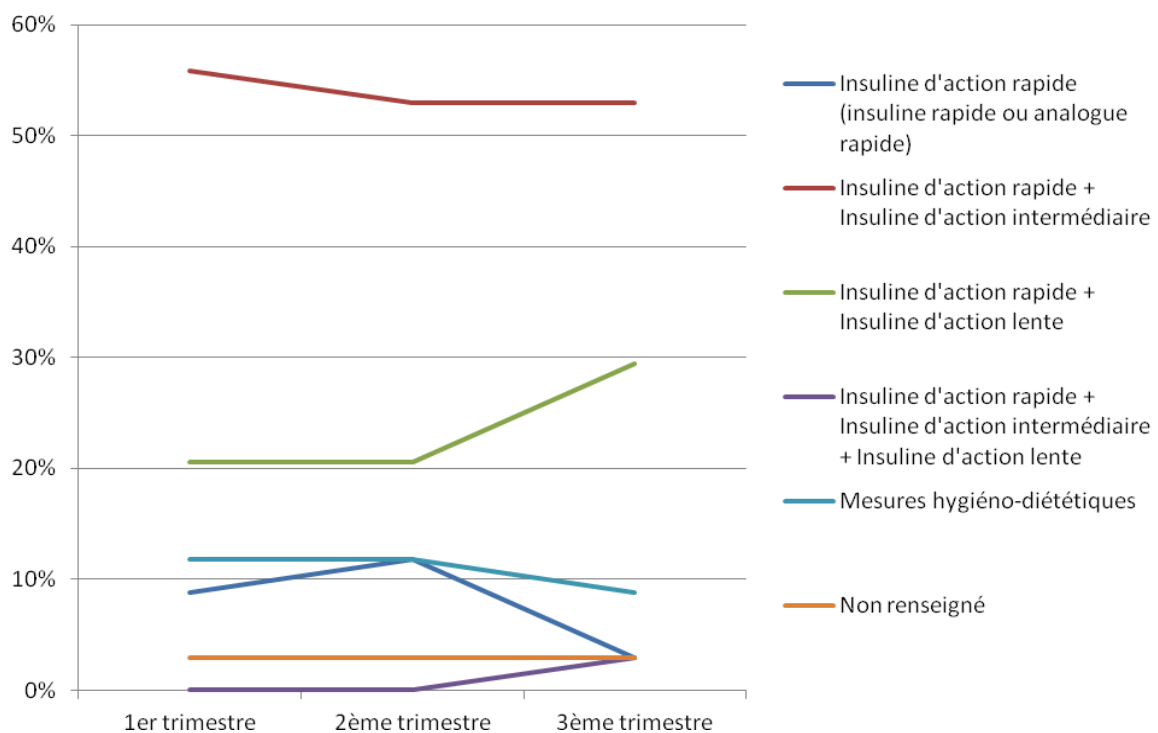


Figure 29 : Evolution du type d'insulinothérapie utilisé aux différents trimestres de la grossesse.

Nous remarquons que l'insulinothérapie la plus fréquemment utilisée tout au long de la grossesse associe une insuline rapide et/ou un analogue rapide à une insuline d'action intermédiaire. Cette association d'insulines est utilisée dans 55,9 % des cas au 1<sup>er</sup> trimestre et dans 52,9 % des cas aux 2<sup>èmes</sup> et 3<sup>èmes</sup> trimestres.

L'association insuline rapide et/ou analogue rapide avec un analogue lent est elle aussi fréquemment utilisée et augmente au cours de la grossesse : environ 20 % en début de grossesse pour atteindre 30 % en fin de grossesse.

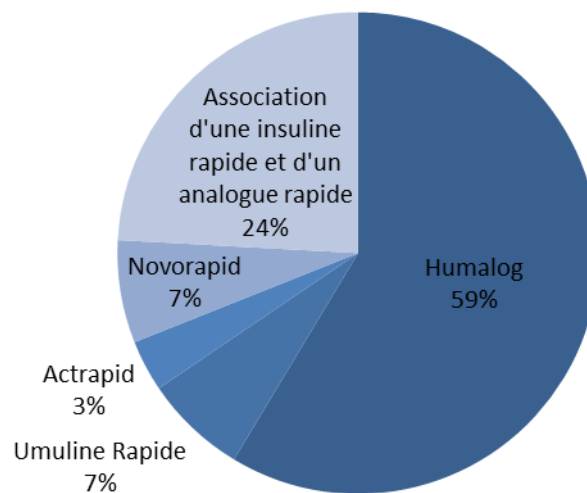
Le traitement par insuline d'action rapide seule est quant à lui assez peu fréquent : 8,8 % en début de grossesse et diminue pour atteindre 2,9 % en fin de grossesse. En effet, les

besoins en insuline augmentent au cours de la grossesse, le recours à une insuline intermédiaire et/ou lente est donc souvent obligatoire. Dans ce cas, l'insuline d'action rapide utilisée était toujours un analogue rapide : Humalog®.

L'association insuline rapide + analogue rapide + insuline intermédiaire + analogue lent est encore plus rare : une seule patiente dans notre étude au 3<sup>ème</sup> trimestre.

#### *Insulines d'action rapide utilisées*

Au 1<sup>er</sup> trimestre, toutes les patientes traitées par insuline (29 patientes sur 34 soit 85,29 %) avaient au moins une insuline rapide ou analogue rapide dans leur traitement. Le traitement de ces patientes comportait une insuline rapide et/ou un analogue rapide selon la répartition suivante (figure 30) :



**Figure 30 : Répartition des insulines d'action rapide utilisées au 1<sup>er</sup> trimestre.**

L'insuline d'action rapide la plus fréquemment utilisée (seule ou en association) est un analogue rapide : Humalog®.

Au 3<sup>ème</sup> trimestre le traitement se complexifie avec une augmentation du nombre d'injections et une multiplication du nombre d'insulines utilisées. En premier lieu, le recours à deux insulines d'action rapide est plus courant (figure 31) :

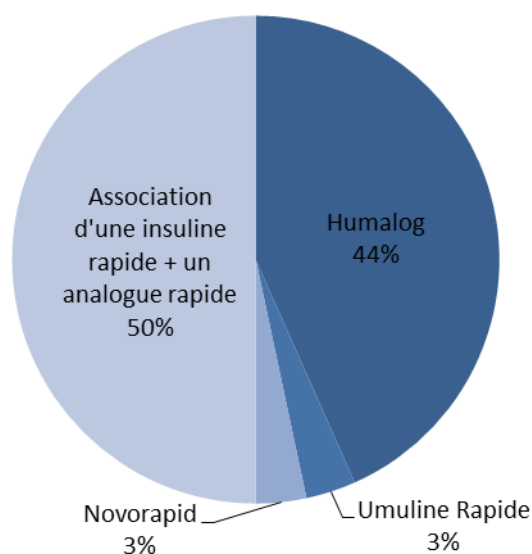


Figure 31 : Répartition des insulines d'action rapide utilisées au 3<sup>ème</sup> trimestre.

L'étude des types de traitement par insuline rapide ou analogue rapide au cours de la grossesse montre que le traitement tend à se complexifier au fil des mois de grossesse. En effet, on constate une nette augmentation du nombre de patientes traitées par deux insulines d'action rapide au lieu d'une. Le nombre de patientes équilibrées sous régime seul tend lui aussi à diminuer (figure 32).

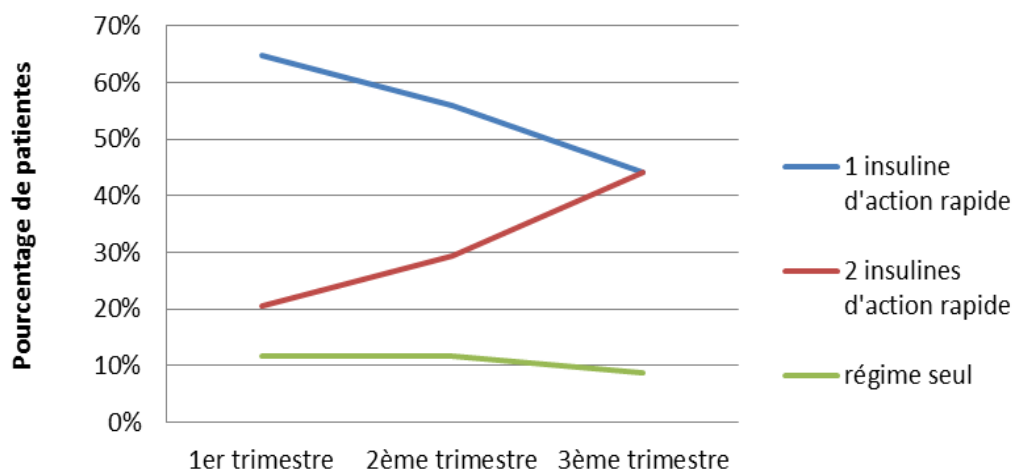
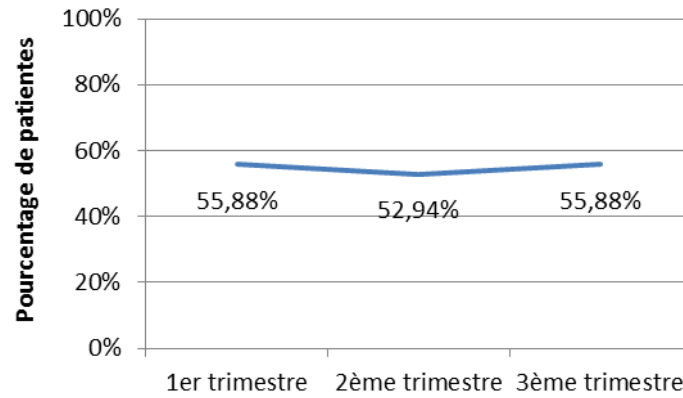


Figure 32 : Evolution du traitement par insuline rapide au cours de la grossesse.

#### *Insulines d'action intermédiaire utilisées*

La proportion de patientes traitées par insuline d'action intermédiaire reste stable tout au long de la grossesse : autour de 55 % (figure 33).

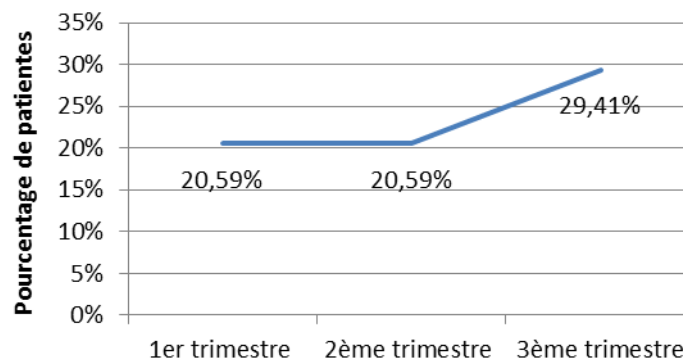




**Figure 33 : Evolution de la proportion de patientes traitées par insuline d'action intermédiaire au cours de la grossesse.**

#### Insulines d'action lente utilisées

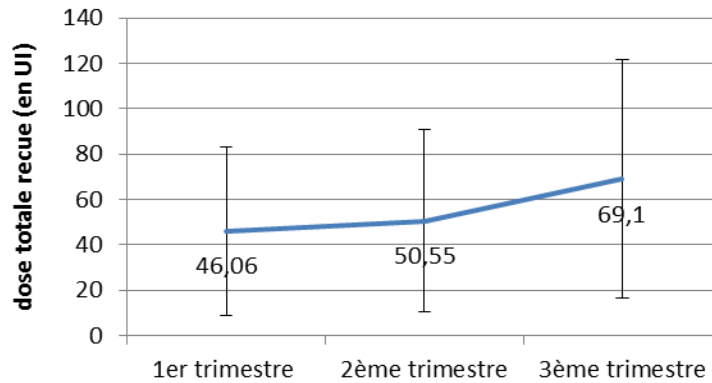
La proportion de patientes traitées par insuline d'action lente est de 20,59 % pendant les deux premiers trimestres puis augmente au troisième trimestre pour atteindre 29,41 % (figure 34). Le seul analogue lent utilisé dans notre étude est Lantus®.



**Figure 34 : Evolution de la proportion de patientes traitées par insuline lente au cours de la grossesse.**

#### Evolution des doses d'insuline

En faisant la moyenne des doses d'insuline reçues quotidiennement par chaque patiente à chaque trimestre, on obtient la courbe suivante (figure 35) :



**Figure 35 : Evolution des doses moyennes d'insuline reçue quotidiennement pendant la grossesse (moyenne  $\pm$  écart-type).**

En moyenne, la dose totale d'insuline reçue augmente de 4,5 UI entre le premier et le second trimestre et de 18,5 UI entre le second et le troisième trimestre.

### 6.3 Traitement après la grossesse

En fonction du choix d'allaiter ou non, le traitement après la grossesse n'est pas le même. Dans notre population, 58,80 % des patientes ont choisi d'allaiter leur bébé (soit 20 patientes sur 34).

#### *Traitement pendant l'allaitement*

Sur les 20 femmes qui ont allaité, seules 4 ont poursuivi le traitement par insuline pendant l'allaitement, pour les 16 autres le respect d'un régime alimentaire a suffi à réguler leur glycémie.

#### *Traitement après l'allaitement*

Comme nous le montre la figure 36, après l'allaitement (ou après la grossesse pour les femmes qui n'ont pas allaité) :

- 67,6 % des femmes ont repris un traitement par ADO.
- 5,9 % ont poursuivi le traitement par insuline.
- 14,7 % ont simplement surveillé leur glycémie et leur alimentation.
- Pour 11,8 % des patientes le traitement après la grossesse n'était pas renseigné dans le dossier médical.

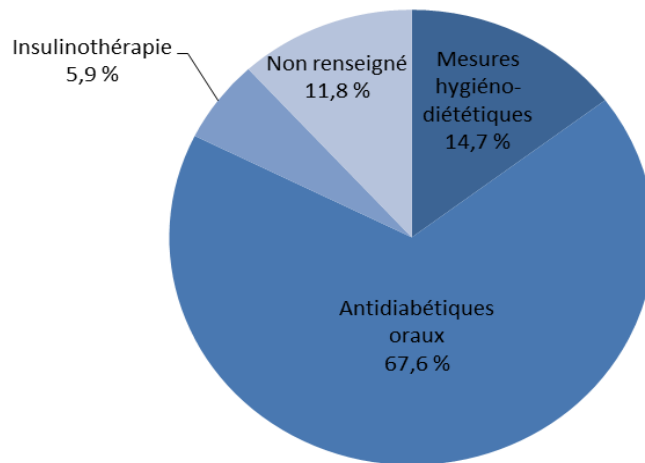


Figure 36 : Traitement après la grossesse et l'allaitement.

## 6.4 Evolution du traitement avant, pendant et après la grossesse

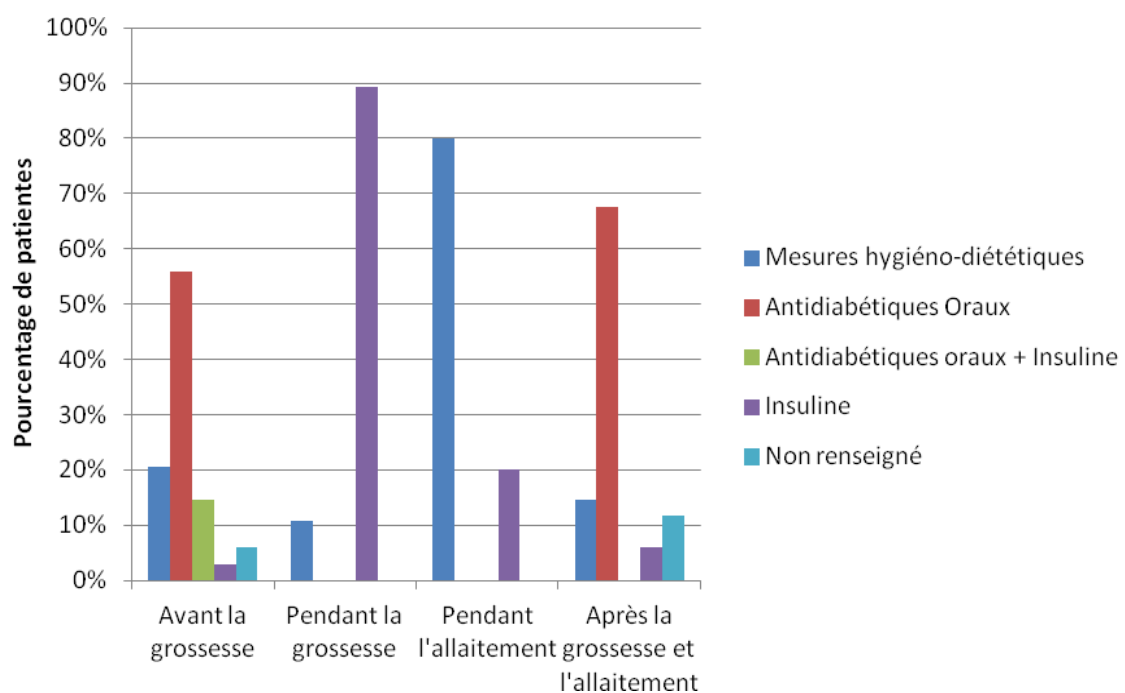


Figure 37 : Evolution du traitement avant, pendant et après la grossesse et l'allaitement.

Lorsque l'on observe l'évolution générale des traitements antidiabétiques de nos patientes avant, pendant et après la grossesse, on observe :

- Un traitement exclusif par insuline et/ou mesures hygiéno-diététiques pendant la grossesse et l'allaitement.

- Un traitement par insuline très largement majoritaire pendant la grossesse (89,2 %), qui diminue à 20,0 % pendant l'allaitement. Finalement, le traitement par insuline seule est légèrement supérieur après la grossesse et l'allaitement qu'avant (5,9 % contre 2,9 %).
- Au contraire, l'association insuline + ADO qui était utilisée dans 14,7 % des cas avant la grossesse n'est plus utilisée après la grossesse et l'allaitement (0 %). Le traitement de ces patientes a évolué vers un traitement par ADO (80 % des cas) ou par insuline (20 % des cas).
- Le traitement par ADO est plus fréquent après la grossesse et l'allaitement qu'avant (67,6 % contre 55,9 %).
- Enfin la proportion de patientes traitées par régime seul a diminué suite à la grossesse (20,6 % avant la grossesse contre 14,7 % après la grossesse).

QUATRIEME PARTIE :

Discussion

Durant cette étude, la grossesse de 34 patientes diabétiques de type 2 suivies à la Maternité Régionale de Nancy entre 2006 et 2012 a été observée. Le but est de décrire la prise en charge, l'issue de la grossesse et le traitement de ces patientes. En effet, la grossesse des patientes diabétiques de type 2 est en importante augmentation : souvent oubliées au profit des grossesses chez les femmes diabétiques de type 1, elles deviennent un sujet de préoccupation majeure. Cela s'explique par un meilleur dépistage mais surtout par une "épidémie annoncée de diabète de type 2" associée à un âge plus tardif de survenue des grossesses. Tous ces facteurs contribuent à augmenter le nombre de femmes enceintes prises en charge et traitées pour un diabète de type 2 : le traitement et la prise en charge adaptée étant des conditions indispensables au bon déroulement de la grossesse.

## 1. Caractéristiques propres à la population étudiée

Dans notre étude comme dans la littérature, les patientes diabétiques de type 2 étaient en moyenne assez âgées (34,97 ans), en surpoids ou obèses (62 % d'obésité) et avaient une parité importante (32 % des patientes attendaient leur 4<sup>ème</sup> enfant ou plus).

En moyenne, elles étaient diabétiques depuis 4,1 ans et leur diabète avait été diagnostiqué à 30,9 ans. 81,8 % des femmes non primipares avaient déjà rencontré un diabète lors de grossesse(s) précédente(s) : ce diabète était gestationnel dans 61 % des cas et de type 2 dans 22 % des cas. En plus du diabète, les patientes étudiées avaient d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire : 24 % d'entre elles étaient hypertendues, 16 % avaient une dyslipidémie et 27 % étaient fumeuses.

Dans les antécédents obstétricaux des patientes étudiées, on note que 14,7 % d'entre elles (5 patientes) ont été confrontées à une ou plusieurs fausses couches. Ce pourcentage n'est pas très élevé comparé aux données nationales qui sont de 15 à 20 % de fausses couches dans la population générale (90). Pour 4 d'entre elles (11,8 %) les fausses couches ont été considérées comme accidentelles (1 ou 2 fausse couche de suite). Au contraire, une patiente a subi 10 fausses couches successives : ce type de fausse couche est à distinguer des fausse couche accidentelles et se rencontre habituellement dans moins de 1 % des grossesses (90). Pour cette patiente primipare de 35 ans pour qui le diabète était mal équilibré (dernière HbA1c avant la grossesse étudiée : 10,1 %) il est fort probable que le diabète soit à l'origine des fausse couche. De même, une patiente a été confrontée à une mort fœtale *in utero* à 36 SA : la patiente était relativement jeune lors de la mort fœtale *in utero* (26 ans), elle était diabétique depuis l'âge de 19 ans et le décès du fœtus a été provoqué par une anomalie vasculaire. On peut suspecter que ce décès prénatal soit également lié au diabète. On notera également que le pourcentage de fausses couches obtenu pour notre étude comporte un biais : nous avons pris en compte uniquement les

grossesses menées à terme, donnant naissance à un nouveau-né vivant. Ce pourcentage (14,7 %) prend donc en compte uniquement les antécédents de fausse couche de nos patientes.

Les patientes de la population étudiée cumulent donc de nombreux facteurs de risque pour la grossesse à venir : le diabète, l'âge maternel, l'obésité, l'hypertension artérielle préalable à la grossesse, les dyslipidémies et le tabagisme.

La population étudiée est composée de patientes d'origine française (68 %) et étrangère (32 %). Les étrangères sont d'origine africaine (Maghreb 17 % et Afrique Noire 9 %) ou Turque (6 %). Il a été montré que les femmes d'origine africaine représentent une population plus exposée au DT2 en France (5), cela est en accord avec notre étude ou cette population est largement représentée. Nous pouvons supposer que cela est lié à leurs habitudes de vie : nourriture riche en glucides, sédentarité liée à une vie sociale centrée sur la famille...

Concernant le niveau d'études, les données annonçaient que 59,7 % des patientes DT2 avaient un niveau inférieur ou égal au Brevet des collèges versus 38,5 % dans la population générale (14) : la proportion dans notre population est de 43 %. Quant à la population ayant fait des études supérieures au baccalauréat, elle est de 36 % dans notre population contre 42 % dans la population générale (91). D'une manière générale les résultats de notre étude correspondent aux études menées à ce sujet : les femmes diabétiques de type 2 ont généralement un niveau scolaire inférieur à la population générale.

## **2. Description de la prise en charge des patientes**

### **2.1 Prise en charge avant la grossesse**

Avant d'envisager une grossesse, le diabète des patientes étudiées était suivi dans 50 % des cas par un diabétologue, dans 41 % des cas par un médecin généraliste et dans 6 % des cas il n'y avait pas de suivi (pour 3 % des cas le suivi avant la grossesse n'était pas renseigné). Avant de débiter la grossesse, le diabète de 14,7 % des patientes était compliqué : 11,8 % des patientes avaient développé une rétinopathie et 2,9 % une néphropathie diabétique. Une patiente avait développé une insuffisance rénale, mais celle-ci ne peut être imputée au diabète car la patiente souffre également du Syndrome de Albright, pathologie fréquemment responsable d'une insuffisance rénale.

## 2.2 Prise en charge pré-conceptionnelle : programmation de la grossesse

Nous connaissons l'importance de la programmation de la grossesse diabétique pour le pronostic materno-fœtal. Or, dans notre étude, seulement 7 patientes (soit 20,6 %) avaient programmé leur grossesse. En France, le taux de programmation des grossesses chez les femmes diabétiques de type 2 est de 25 % (à noter qu'il est de 50 % chez les femmes diabétiques de type 1)(92). Chez ces 7 patientes, la prise en charge pré-conceptionnelle a été débutée au minimum 1 mois avant la conception.

*On peut donc se demander à quoi est dû ce faible taux de programmation ?*

L'étude des dossiers a montré que dans 50 % des cas, la grossesse était prévue et désirée : au minimum 50 % des patientes auraient donc pu programmer leur grossesse. Pour 17,6 % des patientes la grossesse était "accidentelle" (dont 5,9 % de grossesse sous contraceptif) : aucune prise en charge pré-conceptionnelle ne pouvait donc être envisagée chez ces patientes. Pour les 32,4 % restant, on ne sait pas si la grossesse était prévue ou non.

Enfin, le nombre important de grossesse "accidentelles" hors contraception (11,7 %) peut peut-être s'expliquer par un manque d'informations et donc à l'utilisation insuffisante de moyens de contraception efficaces.

Nous avons également remarqué que toutes les femmes qui ont programmé leur grossesse étaient suivies par un diabétologue. Les femmes diabétiques de type 2 en âge de procréer seraient donc mieux informées de la nécessité de programmer leur grossesse lorsqu'elles sont suivies par un diabétologue.

Une étude similaire menée à Marseille en 2009 (92) a également cherché la réponse à cette question et a supposé que l'origine ethnique et le niveau d'études étaient en cause. Dans notre étude, 27,3 % des patientes d'origine Française ont préparé leur grossesse contre 8,3 % des patientes d'origine étrangère (toutes origines non caucasiennes confondues). Concernant le niveau d'étude, 25 % des patientes ayant un niveau d'études inférieur au collège ainsi que 25 % des patientes ayant un niveau d'études supérieur au collège ont préparé leur grossesse. Le manque de programmation serait donc, dans notre étude, uniquement dû à l'origine étrangère des patientes et non au niveau d'étude.

En conclusion, il n'y a pas une explication mais plusieurs explications au manque de programmation des grossesses chez ces femmes. Le manque d'information des patientes peut être en cause mais ne constitue pas la seule explication : la négligence de certaines patientes, l'utilisation insuffisante de contraception efficace, la barrière de la langue et de la culture sont sans doute également en cause.



Ainsi 79,4 % des patientes n'ont eu aucune prise en charge avant la grossesse : la première consultation chez le médecin traitant ou le diabétologue en vue d'une prise en charge du diabète adaptée à la grossesse a eu lieu en moyenne à 8,8 SA.

#### *Quelles sont les conséquences de ce manque de programmation des grossesses ?*

L'une des conséquences est la date tardive de consultation chez un médecin généraliste ou spécialiste dans le but de définir une prise en charge du diabète adaptée à la grossesse : cette première consultation a été réalisée en moyenne à 8,8 SA. C'est dans la majorité des cas à ce moment que le changement de traitement au profit de l'insuline a été réalisé. Or, cette date est trop tardive ; en effet, la période d'organogénèse est déjà terminée (du 13<sup>ème</sup> au 56<sup>ème</sup> jour après la conception). La première consultation en diabétologie à la Maternité Régionale de Nancy a eu lieu quant à elle en moyenne à 10,4 SA.

Concernant l'équilibre péri-conceptionnel, il est globalement mauvais : l'HbA1c moyenne la plus proche de la conception est de 7,66 % avec une disparité importante entre les 7 patientes qui ont bénéficié d'une prise en charge pré-conceptionnelle pour qui l'HbA1c moyenne est de 7,16 % [6,2 - 7,8 %] et les autres pour qui l'HbA1c moyenne est de 7,91 % [6,0 - 12,0 %]. Concernant les objectifs glycémiques à atteindre afin d'obtenir le feu vert à la grossesse, ils ont été atteints par 52,4 % des patientes seulement. Ces données montrent l'importance de la programmation de la grossesse.

### **2.3. Prise en charge pendant la grossesse**

#### *Evolution de l'HbA1c*

L'évolution de l'HbA1c au cours de la grossesse montre qu'une prise en charge pluridisciplinaire adaptée et systématique permet d'améliorer l'équilibre glycémique de la plupart des patientes. En effet, l'objectif (HbA1c < 7 %) était atteint par 33,3 % des patientes en pré-conceptionnel (HbA1c moyenne 7,88 %), puis par 52,0 % des patientes au 1<sup>er</sup> trimestre (HbA1c moyenne 6,95 %) pour atteindre 93,9 % des patientes au 2<sup>ème</sup> trimestre (HbA1c moyenne 5,86 %) et 87,9 % au 3<sup>ème</sup> trimestre (HbA1c moyenne 5,97 %). L'amélioration des résultats est donc indéniable, mais elle doit cependant être nuancée. En effet, il existe une baisse physiologique de l'HbA1c d'environ 1 % au cours de la grossesse, à équilibre glycémique identique. Cette baisse physiologique est liée à l'hémodilution et à l'augmentation du *turn-over* des hématies pendant la grossesse.

#### *Evolution pondérale*

Les patientes incluses dans notre étude ont pris en moyenne 10,4 kg, ce qui n'est pas excessif comparé à la moyenne nationale qui se situe autour de 12 kg. Cette prise de poids

moindre comparée à la population générale peut être expliquée par le régime alimentaire imposé aux patientes et/ou par le fait que la majorité des patientes étudiées ont débuté la grossesse avec un poids qui était déjà excessif (63 % de patientes obèses).

### **3. Description des principales caractéristiques de l'accouchement mises en évidence lors de notre étude**

Notre étude a permis de mettre en évidence plusieurs caractéristiques propres à l'accouchement chez les femmes diabétiques de type 2 : nous allons les détailler dans cette partie.

Les 34 grossesses étudiées ont donné naissance à 35 nouveau-nés : 18 filles et 17 garçons dont une paire de jumeaux. Le terme moyen des grossesses est de 38,1 SA, ce qui est plus court que le terme habituellement retenu en France de 41 SA. Le poids moyen des nouveau-nés est de 3234 g.

On observe un taux important de déclenchements (52,9 % dans notre population) et de césariennes programmées (14,7 %). En effet, si la grossesse a atteint un terme suffisant, le personnel médical n'hésite pas à déclencher l'accouchement dès qu'un risque de complication apparaît. De même, les grossesses chez les femmes diabétiques étant des grossesses à risque, le personnel médical choisit parfois de programmer le moment de l'accouchement afin de réaliser celui-ci dans des conditions optimales (personnel suffisant, obstétriciens disponibles, ...). Les accouchements déclenchés ont eu lieu en moyenne à 38,4 SA. Les raisons de ces déclenchements sont multiples : hypertension de fin de grossesse, fortes doses d'insuline en fin de grossesse (avec risque de croissance fœtale rapide et d'hypoglycémie néonatale), risque de macrosomie, problèmes psychologiques, antécédents de mort fœtale *in utéro*...

Nous notons un taux important de césariennes : 44 % dont 1/3 étaient programmées et 2/3 ont eu lieu en urgence. Ce taux de césariennes est 2 fois plus élevé que dans la population générale (21 % en 2010) (93). Dans notre étude, le taux important de césariennes programmées est dû à plusieurs facteurs : naissance gémellaire, macrosomie et utérus cicatriciel. Les césariennes en urgence ont eu lieu dans la majorité des cas pour altération de l'état de santé du fœtus : altération du rythme cardiaque fœtal, pour stagnation de la dilatation due à un échec du déclenchement ou encore pour dystocie mixte des épaules ou fœtus en siège.

Les naissances par césariennes sont donc incontestablement plus nombreuses chez les DT2 que dans la population générale : cette observation conforte l'idée que ces grossesses sont à risque et qu'elles doivent faire l'objet d'une grande attention.

## 4. Description des principales complications rencontrées chez les mères et les nouveau-nés

### *Les complications liées à la grossesse chez la mère*

Nous savons que les femmes diabétiques de type 2 cumulent plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire : obésité, diabète, dyslipidémies,... Qu'en est-il de l'hypertension au cours de la grossesse ? 26,5 % des patientes de notre étude ont fait de l'hypertension en fin de grossesse : pour 7 patientes (soit 20,6 %) cette hypertension était gravidique (HTAG) et pour 3 patientes (soit 8,8 %) elle était préalable à la grossesse. Chez aucune d'elles cette hypertension n'a été aggravée par une pré-éclampsie ou une éclampsie. Cependant, nous remarquons que parmi les 7 patientes ayant fait de l'HTAG, 5 ont accouché par césarienne et 4 nouveau-nés ont souffert d'une altération du rythme cardiaque fœtal. Au contraire, les 3 patientes pour qui l'hypertension était préalable à la grossesse ont accouché par voie basse sans complication.

Nous supposons que l'absence de complications du type pré-éclampsie est peut être biaisée par un manque de données retrouvées dans les dossiers. En effet, plusieurs patientes ont présenté une hypertension de fin de grossesse associée à des symptômes caractéristiques de la pré-éclampsie (œdèmes, céphalées) ; cependant, la protéinurie n'a pas été retrouvée dans les dossiers, nous ne les avons donc pas comptabilisés.

Trois patientes (soit 8,8 %) ont fait une hémorragie du *post-partum* après un accouchement par voie basse. Pour une patiente, l'hémorragie était sévère avec une perte de 1200 mL de sang. Notre étude confirme bien le fait que les hémorragies du *post-partum* sont plus fréquentes chez les femmes diabétiques (8,8 %) que dans la population générale (5 %)(42,43). Il en est de même pour les hémorragies sévères du *post-partum* qui sont habituellement rencontrées dans moins de 1 % des accouchements.

La grossesse de deux patientes a été compliquée par un hydramnios (5,9 %). Pour ces deux patientes, l'accouchement a eu lieu par césarienne en urgence : l'une pour macrosomie et la seconde pour altération du rythme cardiaque fœtal. Là encore, notre population a été plus fréquemment confrontée à cette complication que la population générale (5,9 % versus 0,2 à 3,5 %)(45).

Que ce soit une complication liée à la grossesse de type HTAG, hémorragie du *post-partum* ou hydramnios, notre étude confirme bien que ces complications sont plus fréquentes chez les femmes diabétiques de type 2 que dans la population générale.

#### *Les complications liées au diabète chez la mère*

Cinq patientes, soit 14,7 %, ont eu des complications (ou des aggravations de complications) liées au diabète. Ces complications sont majoritairement des rétinopathies diabétiques. Pour trois d'entre elles, ce sont des aggravations de rétinopathies présentes avant la grossesse et pour une d'entre elles, c'est une apparition de rétinopathie minime à la 29<sup>ème</sup> SA. Nous avons vu dans la première partie de notre travail que les principaux facteurs d'apparition ou d'aggravation des rétinopathies sont : l'amélioration trop rapide de l'équilibre glycémique, l'ancienneté du diabète, la présence d'une rétinopathie diabétique préalable à la grossesse, l'hypertension artérielle ainsi que la grossesse elle-même. Pour 3 des 4 patientes, la rétinopathie diabétique était préalable à la grossesse et a été aggravée par celle-ci. Chez ces 3 patientes, l'ancienneté du diabète variait de 5 à 16 ans et deux d'entre elles ont fait de l'hypertension (HTA préalable à la grossesse pour l'une et HTAG pour l'autre). Chez 1 des 4 patientes, la rétinopathie diabétique est apparue pendant la grossesse : cette patiente était diabétique depuis 8 ans et la rétinopathie diabétique est probablement due à une amélioration trop rapide de la glycémie, en effet son HbA1c est passée de 10,1 % avant la grossesse à 6,5 % au second trimestre. Les complications liées au diabète rencontrées dans notre étude sont donc en parfaite adéquation avec les données bibliographiques existantes à ce sujet (24,26-28).

Nous notons également qu'une patiente de notre étude était atteinte de rétinopathie diabétique proliférante avec œdème maculaire traité par laser avant la grossesse et que celle-ci n'a pas évolué au cours de la grossesse. Cette patiente montre bien l'importance de programmer la grossesse et de traiter si nécessaire la rétinopathie avant ou pendant la grossesse. Ainsi, 75 % des patientes atteintes par une rétinopathie diabétique avant la grossesse ont vu celle-ci s'aggraver au cours de la grossesse (versus 54,8 % dans la littérature) et 3,3 % des patientes sans rétinopathie diabétique avant la grossesse ont vu celle-ci se déclarer pendant la grossesse (versus 10,3 % dans la littérature) (28).

Concernant la néphropathie diabétique, une patiente a débuté sa grossesse avec une néphropathie au stade *insipiens*, la microalbuminurie n'a pas été retrouvée au cours ou en fin de grossesse, nous ne savons donc pas si celle-ci s'est aggravée ou non. Cependant, nous pouvons dire qu'il est regrettable que cette patiente n'ait pas bénéficié d'une prise en charge pré-conceptionnelle car un traitement par IEC ou sartans avant la grossesse (associé à une contraception) aurait permis de ramener la microalbuminurie à une valeur normale avant de débuter la grossesse. Avec une telle prise en charge, la patiente aurait peut-être évité

certaines complications, notamment une HTAG qui a entraîné un accouchement par césarienne en urgence pour altération du rythme cardiaque fœtal avec une tension artérielle à 170/90 mmHg (peut-être s'agissait-il d'une pré-éclampsie car la patiente présentait des symptômes caractéristiques tels que des céphalées mais le résultat de la protéinurie n'a pas été retrouvé dans le dossier, par conséquent nous ne l'avons pas pris en compte).

### *Les complications chez le nouveau-né*

Le pronostic fœtal des grossesses étudiées n'est pas très bon puisque 37,1 % des nouveau-nés ont rencontré des complications à la naissance.

La complication la plus connue chez les nouveau-nés de mères diabétiques est sans doute la macrosomie. Dans notre étude, elle a touché 5 nouveau-nés soit 14,29 % de la population. Trois de ces 5 nouveau-nés sont nés par césarienne dont 2 programmées pour macrosomie et 1 en urgence. Deux autres sont nés par voie basse. Nous savons que la macrosomie peut avoir des conséquences à la fois sur l'état de santé du bébé et sur celui de la mère. Dans notre étude, une des deux naissances par voie basse a entraîné une hémorragie du *post-partum* chez la mère avec perte d'environ 600 mL de sang. Du côté des nouveau-nés, 2 d'entre eux ont été confrontés à des complications. Le premier est né prématuré à 35 SA avec un poids de 4260 g entraînant une détresse respiratoire qui a nécessité 3 semaines de suivi en néonatalogie. Le deuxième a également fait une détresse respiratoire qui a évolué favorablement en 15 minutes. Nous savons que la macrosomie peut être expliquée par un mauvais équilibre glycémique ou par l'obésité maternelle. Dans notre étude, l'exemple le plus caractéristique concerne le nouveau-né prématuré (35 SA) avec un poids de 4260 g : ce déséquilibre est lié à la fois au déséquilibre glycémique et à l'obésité chez la mère. En effet, celle-ci avait une HbA1c à 7,6 % au second trimestre et un IMC à 51. La seconde observation qui apparaît avec évidence lors de l'analyse de nos résultats est la suivante : 100 % des nourrissons macrosomes sont nés de mère obèse. Notre étude conforte donc les données actuelles concernant la macrosomie liée à l'obésité et au diabète. Quatre nouveau-nés sont nés prématurés soit 11,4 % des nouveau-nés de notre population. La prématurité est donc plus fréquente chez les femmes diabétiques de type 2 que dans la population générale ou elle survient chez 7,4 % des nouveau-nés (55). 50 % des prématurés de notre étude ont fait une détresse respiratoire.

Comme nous venons de le voir avec les enfants macrosomes ou prématurés, la détresse respiratoire est une complication fréquemment rencontrée : elle a touché 22,9 % des nouveau-nés de notre étude. Elle était dans 3/4 des cas due au diabète et dans 1/4 des cas due à la prématurité. Chez 2 nouveau-nés, cette détresse respiratoire a été aggravée par une bradycardie.

Trois enfants sont nés avec une malformation dont 2 sont classiquement attribuées au diabète : les malformations cardiaques. Le taux de malformations de notre étude (8,6 %) est plus de 3 fois supérieur à la moyenne nationale qui est de 2,4 % (66). Aucune des 3 patientes ayant donné naissance à un nouveau-né malformé n'avaient bénéficié d'une prise en charge pré-conceptionnelle. Deux d'entre elles avaient une HbA1c supérieure à 7,0 % avant la grossesse (pour la 3<sup>ème</sup>, l'HbA1c avant la grossesse n'a pas été retrouvée dans le dossier) et l'une des 3 patientes a vu sa grossesse débuter alors qu'elle était sous contraception (stérilet).

Pour ce qui est des troubles métaboliques néonataux, un nouveau-né a fait une hypoglycémie néonatale, un autre une hypocalcémie et 2 nouveau-nés ont dû être traités par photothérapie pour hyperbilirubinémie. Après traitement, leur état de santé s'est rapidement amélioré.

Ces observations mettent en évidence deux choses : tout d'abord les nouveau-nés de mère diabétique sont plus exposés aux complications (prématurité, macrosomie, détresse respiratoire, malformations) et d'autre part ces complications, notamment les malformations, auraient peut-être pu être évitées si les grossesses avaient été programmées.

## **5. Etat des lieux : les traitements avant, pendant et après la grossesse**

### *Traitement avant la prise en charge adaptée à la grossesse*

Notre étude a montré que le traitement des femmes DT2 avant la prise en charge adaptée à leur grossesse reposait pour 20,6 % d'entre elles sur le respect de mesures hygiéno-diététiques, pour 55,9 % sur l'utilisation des ADO et pour 17,6 % sur un traitement par insuline seule ou associée à des ADO. Pour 5,9 % l'information n'a pas été retrouvée dans le dossier.

Le traitement de 52,6 % des patientes traitées par ADO était composé d'un biguanide seul et celui de 21,1 % des patientes comportait un biguanide associé à un sulfamide hypoglycémiant.

Parmi les 17,6 % de patientes traitées par insuline, une seule était traitée par insuline seule (Lantus® + Humalog®), le traitement des 5 autres patientes associait une insuline d'action lente à des ADO.

### Traitement pendant la grossesse

Comme nous l'avons vu précédemment, le traitement par insuline a été instauré avant le début de la grossesse chez 4 patientes (dont une pour qui l'insuline était son traitement habituel). Chez ces patientes, le traitement a été mis en place au minimum 4 semaines avant la conception. Chez les patientes qui n'ont pas bénéficié d'une prise en charge pré-conceptionnelle, le traitement par insuline a été instauré en moyenne à 8,8 SA [5 - 26,5 SA]. Pour 3 patientes les objectifs glycémiques ont été atteints grâce au respect de mesures hygiéno-diététiques.

Ainsi, 88,2 % des patientes de notre étude ont été traitées par insuline pendant leur grossesse, 8,8 % grâce à des mesures hygiéno-diététiques seules et pour une patiente (2,9 %) le traitement n'a pu être analysé.

L'insulinothérapie la plus fréquemment utilisée tout au long de la grossesse associe une insuline rapide et/ou analogue rapide à une insuline d'action intermédiaire : cette association est utilisée par plus de 50 % des patientes. L'association insuline rapide et/ou analogue rapide + analogue lent est, elle aussi, fréquemment utilisée et augmente au cours de la grossesse : environ 20 % en début de grossesse pour atteindre 30 % en fin de grossesse. Ainsi, en fin de grossesse, plus de 80 % des patientes sont traitées par bithérapie insulinique. Le traitement par insuline rapide ou analogue rapide seule est donc assez peu fréquent et de moins en moins utilisé au fil des mois de grossesse (8,8 % en début de grossesse contre 2,9 % en fin de grossesse). En effet, comme nous l'avons vu dans la première partie de notre travail, les besoins en insuline augmentent au cours de la grossesse, le recours à une insuline d'action intermédiaire et/ou lente est donc souvent indispensable pour normaliser la glycémie à *jeun*.

Nous remarquons une grande complexité dans le traitement insulinique de ces patientes. En effet, le traitement comporte dans la majorité des cas une insuline d'action rapide ou analogue rapide + une insuline d'action intermédiaire ou analogue lent. Cependant, au fil des mois de grossesse, le nombre d'injections augmente et le recours à des schémas plus complexes se multiplie : une insuline d'action rapide + un analogue rapide + une insuline d'action intermédiaire ou analogue lent. Ainsi, au 1<sup>er</sup> trimestre, 25 % des patientes ont ce type de schéma insulinique et ce chiffre augmente à 50 % au 3<sup>ème</sup> trimestre. Le traitement insulinique est donc compliqué à gérer pour certaines patientes qui n'avaient jamais eu ce type de traitement auparavant, d'autant que les modifications sont fréquentes.

Il est rare que l'insulinothérapie associe des insulines d'action rapide, intermédiaire et lente, cependant cela a été le cas d'une patiente lors de son 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse : son traitement comportait alors une insuline rapide, un analogue rapide, une insuline d'action intermédiaire et un analogue lent. Cette patiente est une exception, le traitement des autres



patientes comportait toujours une insuline d'action intermédiaire OU un analogue lent. Le seul analogue lent utilisé était alors Lantus®.

Concernant les doses d'insuline, nous remarquons une nette augmentation des doses au 3<sup>ème</sup> trimestre. En effet, les doses moyennes des patientes étaient de 46,1 UI/jour au premier trimestre, 50,5 UI/jour au second trimestre et 69,1 UI/jour au troisième trimestre. Ces chiffres sont en accord avec les connaissances actuelles à ce sujet (cf 1<sup>ère</sup> partie : *l'instabilité métabolique*) : les besoins en insuline augmentent légèrement à partir du 2<sup>nd</sup> trimestre pour être maximum au 3<sup>ème</sup> trimestre. Ainsi, certaines patientes de notre étude ont terminé leur grossesse avec de très fortes doses d'insuline autour de 190 à 200 UI/jour : l'accouchement de ces patientes a dû être déclenché afin d'éviter une croissance fœtale excessive.

Suite à cette augmentation des doses d'insuline tout au long de la grossesse, les besoins vont ensuite s'effondrer au moment de la délivrance : c'est ce que nous allons développer dans la partie suivante.

#### *Traitement pendant l'allaitement*

Après l'accouchement, les besoins en insuline chutent d'environ 50 % et le recours à l'insuline n'est plus obligatoire. Selon le choix des mamans d'allaiter ou non leur enfant, le traitement choisi ne sera pas le même. Pour les femmes qui choisissent d'allaiter (58,8 % de notre population), le traitement par ADO n'est pas recommandé. De plus, l'allaitement entraîne une consommation de calories et donc une diminution de la glycémie. Ainsi, pour 80 % des patientes, le respect de mesures hygiéno-diététiques a été suffisant pour réguler la glycémie pendant l'allaitement. Les 20 % de patientes pour qui le respect des mesures hygiéno-diététiques ne suffisait pas ont alors poursuivi un traitement par insuline. Les doses d'insulines utilisées pendant cette période d'allaitement n'ont pas été retrouvées dans les dossiers.

#### *Traitement après la grossesse*

Une fois grossesse et allaitement terminés, le traitement par ADO peut reprendre. Cela a été le cas pour 67,6 % des patientes. On remarque alors que le pourcentage de patientes sous ADO est plus important après la grossesse qu'avant : 67,6 % versus 55,9 %. Cependant ce taux est biaisé par le nombre de patientes traitées par ADO + insuline lente qui est passé de 14,7 % à 0 %. Selon les informations recueillies, le traitement par insuline aurait été poursuivi par 2 des 34 patientes : soit 5,9 % contre 2,9 % avant la grossesse. Le traitement de 14,7 % des patientes après la grossesse et l'allaitement a simplement consisté en une surveillance glycémique et alimentaire contre 20,6 % avant la grossesse. Enfin pour 11,8 % des patientes, aucun indice concernant le traitement après la grossesse n'a été obtenu.



En conclusion, pour ce qui est de l'évolution des traitements avant/après la grossesse nous remarquons que la grossesse a été l'occasion de réévaluer le traitement antidiabétique des patientes. En effet, le nombre de patientes traitées par régime seul a diminué au profit de l'insulinothérapie exclusive et des ADO. Cependant, nous admettons que cette partie de notre travail est difficile à exploiter car les dossiers de la maternité ne mentionnaient pas les traitements poursuivis au long cours par les patientes mais uniquement les traitements ou recommandations de traitement à la sortie de la maternité.

### *Les problèmes iatrogènes rencontrés*

Dans les problèmes iatrogènes rencontrés au cours de la grossesse, nous avons relevé une erreur d'injection d'insuline deux heures avant l'accouchement (injection de 22 UI d'Humalog® au lieu de 22 UI de Lantus®). Cette erreur a nécessité l'injection de glucose 10 % en intraveineux chez la mère et a entraîné une hypoglycémie néonatale responsable d'une légère hypotonie du nouveau-né à 10 minutes de vie.

Nous avons également observé de grosses difficultés d'adaptation au traitement par insuline chez deux patientes. La première patiente ne parvenait pas à comprendre le fonctionnement de l'insulinothérapie, ce qui a provoqué une hypoglycémie sévère avec perte de conscience à 21 SA. Cette hypoglycémie sévère a été traitée par injection de 3 ampoules de G30 (glucose 30 %) et a entraîné la prise en charge quotidienne du diabète de cette patiente par un infirmier diplômée d'état à domicile. Le problème est quasiment identique pour la seconde patiente, souffrante d'un léger retard mental. Cette patiente a fait plusieurs hypoglycémies sévères entraînant plusieurs hospitalisations. Suite à ces hypoglycémies successives, le traitement par insuline a été stoppé au cours d'une hospitalisation. Malgré cela, les hypoglycémies ont continué, le personnel soignant s'est alors rendu compte que la patiente se cachait pour se faire des injections à tout moment, sans raison. L'insuline lui a donc été retirée et le traitement a été pris en charge par un infirmier Diplômé d'Etat.

Ces cas nous confrontent donc au dilemme qu'il existe entre la poursuite d'un traitement par ADO et le passage à l'insulinothérapie chez les femmes diabétiques de type 2 pendant leur grossesse. En effet, il est reconnu que les objectifs glycémiques sont plus facilement atteints chez les personnes traitées par insuline. Cependant, l'insulinothérapie est responsable de problèmes tels que des difficultés d'acceptation du traitement. Certaines patientes ont également eu des difficultés pour comprendre et utiliser correctement ce nouveau traitement. A l'heure actuelle, les ADO sont toujours contre-indiqués pendant la grossesse. Cependant, si les études le confirment, les choses pourraient changer : "Les femmes diabétiques pourraient être invitées à utiliser la metformine comme traitement d'appoint ou comme alternative à l'insuline dans la période de la préconception et pendant la grossesse, quand

les avantages probables de l'amélioration du contrôle glycémique dépasseront le potentiel de nuisance" (HAS et NICE 2008)(70,71).

## **6. Et le rôle du pharmacien ?**

Cette étude aura donc eu pour but de mettre en lumière la prise en charge, le déroulement, les conséquences et le traitement du diabète de type 2 pendant une période particulière de la vie d'une femme : la grossesse. Sans aucun doute, cette étude nous confirme que ces grossesses ne sont pas des grossesses classiques. Cela commence par la durée, il est classique d'entendre dire que la grossesse chez la femme diabétique dure 12 mois : 3 mois de préparation s'ajoutent aux 9 mois de grossesse. Hélas, comme nous l'avons vu dans cette étude, les 3 mois de préparation sont trop souvent absents. Ainsi, la moitié des femmes de notre étude ont débuté leur grossesse sans avoir atteint les objectifs fixés par le personnel médical et donc sans le précieux "feu vert" autorisant la grossesse. Nous nous sommes demandé si le pharmacien ne pourrait pas avoir un rôle à jouer pour tenter de limiter cela. En effet, depuis le 21 juillet 2009, celui-ci s'est vu attribuer de nouveaux rôles au sein de la loi HPST (Hôpital Patient Santé Territoire). Ces nouvelles fonctions concernent notamment l'accompagnement des malades chroniques. Pour le moment, seuls les patients traités par anticoagulants oraux et les patients asthmatiques sont concernés par cette mesure. Cependant, les patients diabétiques de type 2 pourraient être les prochains sur la liste. De plus, en dehors de la loi HPST, le pharmacien est d'ores et déjà un acteur de santé publique de première ligne de par la proximité et la confiance que lui accordent ses patients. En effet, le pharmacien est le seul professionnel médical que le patient peut facilement consulter sans rendez-vous. Il connaît ses patients et peut cibler les patientes diabétiques de type 2 susceptibles de débuter une grossesse. De plus, pour cela, il est désormais doté d'un outil de choix : le Dossier Pharmaceutique qui lui permet de voir rapidement si la patiente utilise une contraception orale ou non. De par un dialogue au comptoir de l'officine, le pharmacien peut ainsi facilement rappeler aux patientes concernées l'importance de la programmation de la grossesse. En cas de désir de grossesse connu, le pharmacien a également la possibilité et le devoir de détecter rapidement les médicaments contre-indiqués pendant la grossesse.

Dans la prise en charge de la patiente diabétique de type 2 en préparation ou en cours de grossesse, le pharmacien a un rôle indispensable d'éducation. Nous l'avons vu au cours de notre étude, le changement de thérapeutique de la patiente au profit de l'insuline est un bouleversement dans la vie de cette patiente et celle-ci se trouve parfois perdue face à ce nouveau traitement. Le pharmacien va alors devoir rassurer la patiente tout en mettant à sa disposition les informations et les conseils nécessaires à la compréhension et à la bonne

observance du traitement. Ce rôle est d'ores et déjà assuré par le pharmacien mais pourrait être valorisé par les programmes d'éducation thérapeutique du patient dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire. Le pharmacien est ainsi toujours présent à l'officine pour répondre aux questions de la patiente, pour l'aider à comprendre le fonctionnement du lecteur de glycémie ou des stylos à insuline, pour lui donner des conseils hygiéno-diététiques ou encore pour la guider dans l'adaptation des doses d'insuline.

## CONCLUSION

L'enquête que nous avons réalisée avait pour objectif de décrire la prise en charge et l'issue des grossesses menées par 34 patientes diabétiques de type 2 suivies à la Maternité Régionale de Nancy entre 2006 et 2012. Nous avons également étudié l'évolution du traitement antidiabétique de ces patientes avant, pendant et après leur grossesse.

Cette étude confirme le mauvais pronostic materno-fœtal des grossesses compliquées de diabète de type 2, malgré un suivi continu dans une maternité de niveau 3. Les patientes recrutées étaient relativement âgées pour débiter une grossesse (35 ans) et cumulaient plusieurs autres facteurs de risque tels que l'obésité (62 %) et l'hypertension (24 %). Le travail conjointement mené par les diabétologues, obstétriciens et patientes a permis une amélioration indéniable des résultats glycémiques au cours de la grossesse. Hélas, ce travail n'est pas suffisant pour compenser la prise en charge trop tardive, après la période d'organogénèse.

L'analyse des complications materno-fœtales a montré que 14,7 % des patientes ont été confrontées à des complications liées au diabète et 41,7 % à des complications liées à la grossesse. Les complications liées au diabète étaient dans 80 % des cas des aggravations de complications présentes avant la grossesse : d'où la nécessité de traiter les rétinopathies et les néphropathies diabétiques avant la grossesse afin d'éviter (ou de limiter) leur aggravation au cours de la grossesse. Concernant les nouveau-nés, le fort taux de malformations (trois fois supérieur à la moyenne nationale), nous rappelle que l'enjeu est antérieur à la période pré-conceptionnelle. De plus, le fort taux de macrosomie (14,3 %), confirme la prédisposition des patientes diabétiques obèses à donner naissance à des enfants de poids élevé (100 % des nouveaux nés macrosomes de notre étude sont nés de mère obèse).

La prise en charge tardive est donc regrettable car bon nombre de ces complications maternelles et fœtales auraient pu être évitées si les patientes avaient programmé leur grossesse.

Le traitement hypoglycémiant des patientes traitées par antidiabétiques oraux a été réévalué au profit de l'insulinothérapie et/ou des mesures hygiéno-diététiques chez toutes les patientes. Hélas, la mise en place de l'insulinothérapie a souvent été tardive (8,8 SA en moyenne). L'étude du traitement après l'accouchement nous a montré que la grossesse avait été une formidable opportunité de réévaluation du traitement hypoglycémiant, dans le but de conserver l'amélioration des résultats glycémiques obtenue au cours de cette période.

Notre étude confirme donc le caractère à haut risque de ces grossesses qui sont chaque année plus nombreuses. La nécessité d'augmenter le taux de prise en charge pré-conceptionnelle est indéniable. Elle passe par l'information et l'éducation des patientes diabétiques de type 2. Pour cela, le médecin traitant et le pharmacien ont un rôle central. Des actions d'information et de formation auprès des médecins généralistes, pharmaciens, gynécologues, maternités et centres de protection maternelle et infantile paraissent indispensables pour améliorer cette prise en charge et assurer une meilleure issue à ces grossesses.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé). Principes de dépistage du diabète de type 2. 2003.
2. Ketterthill. Le diabète sucré. Journée mondiale du diabète le 14 Novembre 2011. 2011. Rapport No.21.
3. Drouin P, Blickle JF, Charbonnel B. Diagnostic et classification du diabète sucré : Les nouveaux critères. Paris, 1999 : pp.72-83.
4. ADIAMMO (Association Diabète et Maladies Métaboliques de l'Omois). Fiche d'explication pour les patients : Hémoglobine glyquée (HbA1c).
5. Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C, INVS. Prévalence et incidence du diabète en France. Synthèse épidémiologique. 2010.
6. Kusnik-Joinville O, Weill A, Salanave B, Allemand H. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2005 ? Pratiques et organisation des soins (améli.fr). 2007, (38) : pp.1-12. (consulté le 5 septembre 2012).
7. Faure E. Le diabète : traitement, soins et épidémiologie. [en ligne]. Site disponible sur : [www.caducee.net](http://www.caducee.net). (consulté le 5 septembre 2012).
8. HEGP (Hôpital Européen Georges Pompidou). Grossesse et diabète : problématique, malformation, macrosomie, hydramnios, césarienne. [en ligne] Site disponible sur : [www.hegp.fr/diabeto/diagnosticepidemiologie.html](http://www.hegp.fr/diabeto/diagnosticepidemiologie.html). (consulté le 5 septembre 2012).
9. CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés). Données 2010. 2010 : pp.72-5.
10. Magisson M. Diabète de type 2 et grossesse à la réunion. Thèse de doctorat en médecine. Nancy : Université de Nancy, 2005, 251 p.
11. Favier F, Jausse I, Le Moullec N *et al.* Prevalence of Type 2 Diabetes and central adiposity in La Réunion Island- Etude REDIA. Diabetes research and clinical practice. 2005, pp.234-42.
12. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Diabète : le coût du diabète. Aide mémoire n°236. 2012.
13. Ricordeau P, Weill A, Vallier N, Bourrel R, Fender P, Allemand H. L'épidémiologie du diabète en France métropolitaine. Diabetes and metabolism. 2000, (26) : pp.11-24.
14. Romon I, Dupin J, Fosse S, Dalichampt M *et al.* Relations entre caractéristiques socio-économiques et état de santé : Recours aux soins et qualité des soins des personnes diabétiques, Entred 2001. BEH. 2006 : pp.347-9.
15. Newman B, Selby JV, King MC, Slemenda C. Concordance of type 2 diabetes mellitus in male twins. Diabetologia, 1987; 30(10) : pp.763-8.
16. INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). ObEpi : Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité en France. 2009.

17. Meyre D, Froguel P. ENPP1, premier exemple d'un déterminant génétique commun à l'obésité et au diabète de type 2. *Médecine/Sciences*. 2006; 22(3) : pp.308-312.
18. INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques). Bilan démographique 2013. 2014.
19. Vérier-Mine O. Outcomes in women with history of gestational diabetes mellitus. Screening and prevention of type 2 diabetes mellitus. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2010.
20. Dehayem MY. Complications dégénératives et suivi du diabète. Site disponible sur : [www.hopitcam.net](http://www.hopitcam.net). (Consulté le 12 décembre 2013).
21. Mathiesen E, Damm P. Grossesse et néphropathie diabétique. *Diabetes'Voice*. 2003 Aout; 48(Numéro spécial) : pp.30-33.
22. Foucade J. Néphrologie : élévation de la créatininémie. Faculté de médecine de Montpellier-Nîmes; 2006.
23. Duron F. Complications chroniques du diabète sucré. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie; 2006.
24. OMS. Prévention de la cécité et des déficiences visuelles. Maladies oculaires prioritaires. Rétinopathie diabétique.
25. Le diabète en ophtalmologie. Site disponible sur : [www.ophtalmo-perpignan.fr](http://www.ophtalmo-perpignan.fr). (Consulté le 13 avril 2014).
26. Lauszus F, Klebe J-G, Bek T. Increased serum IGF-1 during pregnancy is associated with progression of diabetic retinopathy. 2003.
27. Gaucher D, Saleh M, Sauer A, Averous L, Bourcier T. Progression de la rétinopathie diabétique durant la grossesse. *Journal français d'ophtalmologie*. Elsevier Masson. 2010 : pp.355-361.
28. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA. Metabolic control and progression of retinopathy, the diabetes in early pregnancy study. *Diabetes Care*. 1995 : pp.631-637.
29. Rossen B, Miodovnik M, Kranias G. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy : association with hypertension in pregnancy. *Journal of gynecology and obstetrics*. 1992; (166) : pp.1214-1218.
30. SFEndocrino. Hypoglycémie. Site disponible sur : [www.sfendocrino.org/article](http://www.sfendocrino.org/article). (Consulté le 12 novembre 2013).
31. Acidocétose diabétique : physiopathologie, étiologie, diagnostique, traitement. Site disponible sur : [www.chups.jussieu.fr](http://www.chups.jussieu.fr). (Consulté le 16 décembre 2013).
32. Lassmann-Vague V, Basdevant A, Cathelineau G, Fenichel P, Laborde D *et al.* Grossesse et contraception chez la femme diabétique, diabète gestationnel. 1996.
33. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Diabète et grossesse (y compris diabète gestationnel) : Diagnostique, Complications, Principes du traitement. Site consultable sur : [chups.jussieu.fr](http://chups.jussieu.fr). (Consulté le 22 décembre 2013).

34. Pottecher T. Réanimation des formes graves de pré-éclampsie. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2001; (30) : pp.121-132.
35. Ghiglione S, Pottecher J, Tsatsaris V, Mignon A. Pré-éclampsie et éclampsie : données actuelles. Elsevier Masson; 2007 : pp.205-215.
36. Landau R, Irion O. Données récentes sur la physiopathogénie de la pré-éclampsie et recommandations pour la prise en charge. Revue médicale Suisse. (3004).
37. INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale). Lettre d'information en santé : La pré-éclampsie. Production Inserm; 2008.
38. Hofmeyr G, Lowrie T, Atallah A, Duley L. La supplémentation en calcium durant la grossesse pour la prévention des troubles hypertensifs et des problèmes connexes. 2011.
39. OMS. Prévention et traitement de la pré-éclampsie et de l'éclampsie. 2011.
40. Collange O, Launoy A, Kopf-Pottecher A, Pottecher T, Dietemann J-L. Eclampsie. Elsevier Masson. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2010 : pp.75-82.
41. Karumanchi SA, Lam C. Actualités néphrologiques. Flammarion Médecine-Sciences. 2004.
42. Boisseau N, Lhubat E, Raucoules-Aimé M. Hémorragies du *post-partum* immédiat. Conférences d'actualisation. 1998 : pp.299-312.
43. Morau E. Hémorragie du *post-partum*. 2011.
44. Dreyfus M, Beucher G, Mignon A. Prise en charge obstétricale initiale en cas d'hémorragie du *post-partum*. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2004 : pp.457-464.
45. Merveille M. Liquide amniotique : Hydramnios, Oligoamnios, Anasarque. Présentation orale.
46. Polyhydramnios. Site disponible sur : [www.mayoclinic.com](http://www.mayoclinic.com). (Consulté le 13 avril 2014).
47. Principales complications de la grossesse. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2010; 39(8).
48. Armengaud D. Pédiatrie, 3ème édition. Module 2, Chapitre 36 : Examen du nouveau-né. Estem; 2003.
49. Megafu U, Ozumba BC. Obstetric complications of macrosomic babies in African women. Gynecol Obstetric. pp.197-202.
50. Treisser A. Extrait des mises à jour en Gynécologie et Obstétrique. Paris; 1995 : pp.159-185.
51. Fajardy I. Conséquences placentaires associées au diabète et macrosomie fœtale. Médecine et nutrition. 2009; 45(1): pp.39-48.
52. Bourgin E. Accidents d'accouchement : la dystocie des épaules et la lésion du plexus brachial.



53. Schaal J, Rieethmuller D, Maillet R. Mécanique et techniques obstétricales. Sauramps Médical; 2007.
54. OMS. Les naissances prématurées. Aide mémoire n°363. 2012.
55. Danet S, Brocas A-M, Hini E, Olier L. L'état de santé de la population en France. Rapport 2011. 2011: pp.242-255.
56. INSERM. L'odyssée de l'enfant prématuré. Site disponible sur : [www.inserm.fr](http://www.inserm.fr). (Consulté le 23 décembre 2013).
57. Morrison J, Rennie J, Milton P. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term : influence of timing of elective caesarean section. Pubmed 7756199. Journal of gynecology and obstetrics. 1995 : pp.101-106.
58. Schuler-Barazzoni M, Roth-Kleiner M. Le taux de détresse respiratoire du nouveau-né augmente, celui des césariennes aussi : et si ce n'était pas un hasard ? Revue médicale Suisse. 2008; (146) : pp.504-508.
59. AFPIE (Association Française des Pneumopathies Interstitielles de l'Enfant). Pneumopathies interstitielles : mieux comprendre la maladie. Site disponible sur : [www.pneumopathie-interstitielle.fr](http://www.pneumopathie-interstitielle.fr). (Consulté le 12 mai 2014).
60. Lunga S. Diabète et grossesse: prise en charge néonatale. 2010.
61. Paut O, Garcia di Credoz F, Camboulives J. Prise en charge d'une détresse respiratoire néonatale. Conférences d'actualisation. 1998 : pp.449-470.
62. Goulois E, Costes S. Protocole régional de prise en charge des hypo et hypercalcémies néonatales. 2013.
63. Sindel H, Habzi A, Benomar S. Polyglobulie néonatale. CHU Casablanca.
64. Alcaydé S. Ictère du nouveau-né. 2008.
65. Société canadienne de pédiatrie. La jaunisse chez les nouveau-nés. Paediatr Child Health. 1999; 4(2) : pp.171-172.
66. INVS (Institut National de Veille Sanitaire). Registre des malformations congénitales. BEH. 2008 juillet : pp.245-260.
67. SFEndocrino. Principales complications de la grossesse. Diabète gestationnel. Site disponible sur : [www.sfendocrino.org](http://www.sfendocrino.org). (Consulté le 27 janvier 2014).
68. Boulot P, Chabbert-Buffet N, Floriot M, Fontaine P. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. Diabetes Care. 2003; 26(11).
69. Hakim A, Sahnoun A. L'insuline - Sécrétion. Site disponible sur : [www.dematice.org](http://www.dematice.org). (Consulté le 13 avril 2014).
70. HAS (Haute Autorité de Santé). Extrait de l'argumentaire scientifique de la RBP : "Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2" Chapitre : objectifs glycémiques - Patientes enceintes ou envisageant de l'être. HAS; 2013.
71. HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013.

72. Et pourquoi pas les anti-diabétiques oraux pour le diabète gestationnel ? Site disponible sur : [www.gyneco-online.com](http://www.gyneco-online.com). 2013. (Consulté le 29 décembre 2013).
73. Carles G, Germain L, Alassas N. Traitement du diabète gestationnel par hypoglycémifiants oraux. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. Guyane Française; 2010: pp.139-143.
74. Brown FM, Wyckoff J, Rowan JA. Metformin in Pregnancy : It's time has not yet come. *Diabetes Care*. 2006 février; 29(2): pp.485-486.
75. Kraw M. L'utilisation de la metformine pendant la grossesse. *Endocrinologie : Conférences scientifiques*. 2007 Décembre; 7(10).
76. CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes). Metformine. Site disponible sur : [www.lecrat.org](http://www.lecrat.org). 2013 décembre. (Consulté le 17 mars 2014).
77. VIDAL Le dictionnaire. 2013, 3024 p.
78. CRAT. Glibenclamide. Site disponible sur : [www.lecrat.org](http://www.lecrat.org). 2013 décembre. (Consulté le 17 mars 2014).
79. HEGP (Hôpital Européen Georges Pompidou). Traitement, Insuline, Classification. Site disponible sur : [www.hegp.fr](http://www.hegp.fr). (Consulté le 13 avril 2014).
80. La société des obstétriciens et gynécologues du Canada. L'acide folique pour la préconception et la grossesse.
81. CUEN (Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie). Traitement de l'HTA au cours de la grossesse. Publications pédagogiques du CUEN. mai 2013.
82. CRAT. Quel antihypertenseur choisir au cours de la grossesse et de l'allaitement ? Site disponible sur : [www.lecrat.org](http://www.lecrat.org). (Consulté le 17 mars 2014).
83. CRAT. Etats des connaissances sur les IEC et les sartans. Site disponible sur : [www.lecrat.org](http://www.lecrat.org). (Consulté le 17 mars 2014).
84. CRAT. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans). Site disponible sur : [www.lecrat.org](http://www.lecrat.org). (consulté le 17 mars 2014).
85. Thibault M. Les statines durant la grossesse et l'allaitement. *MedActuel*, 2011, 11(14): pp.45-48.
86. Uzan S, Merviel P, Beaufile M. Aspirine pendant la grossesse : indications et modalités de prescription après la publication des derniers essais. *La Presse Médicale*. Masson. Paris; 1996; pp.31-36.
87. Grossesse : pas d'apport en fer en l'absence d'anémie. Site disponible sur : [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org). (Consulté le 12 mai 2014).
88. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Enseignement d'ophtalmologie : Occlusion de la veine centrale de la rétine. 2004.
89. OMS. Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. Rapport d'une consultation de l'OMS. 2003.

90. INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé). Grossesse et accueil de l'enfant - Fiche action : La perte du bébé pendant la grossesse. Site disponibles sur : [www.inpes.santé.fr](http://www.inpes.santé.fr). (Consulté le 6 février 2014).
91. INSEE. L'état de l'Enseignement supérieur et de la recherche. 2010; (4) : pp.44-55.
92. Jannot-Lamotte MF, Hamzaoui S, Raccah D, Gannerre M. Diabète de type 2 et grossesse : pronostic maternel et fœtal. La Lettre du Gynécologue. 2009 avril-mai; (341-342) : pp.16-21.
93. HAS. Indications de la césarienne programmée. Site disponible sur : [www.has-santé.fr](http://www.has-santé.fr). (Consulté le 10 février 2014).

## GLOSSAIRE

Percentile : Après avoir réalisé des études systématiques d'une population donnée, des courbes de référence pour la croissance de différents paramètres sont établies. C'est le cas pour la croissance du fœtus pour laquelle des courbes de croissance sont établies grâce à la mesure du périmètre crânien ou de la longueur fémorale. La distribution est établie en percentiles. Le 50<sup>ème</sup> percentile correspond à la moyenne. Une valeur au 90<sup>ème</sup> percentile signifie que dans 90 % des cas, la valeur est inférieure et dans 10 % des cas, supérieure.

Post-partum : Période qui suit l'accouchement ("*post*" : après, "*partum*" : accouchement). Cette période s'étend de la fin de l'accouchement jusqu'au retour de couche (premières règles après la grossesse).

Primipare : Terme désignant une femme qui accouche pour la première fois. Ce terme ne doit pas être confondu avec "primigeste" qui désigne une femme enceinte pour la première fois.

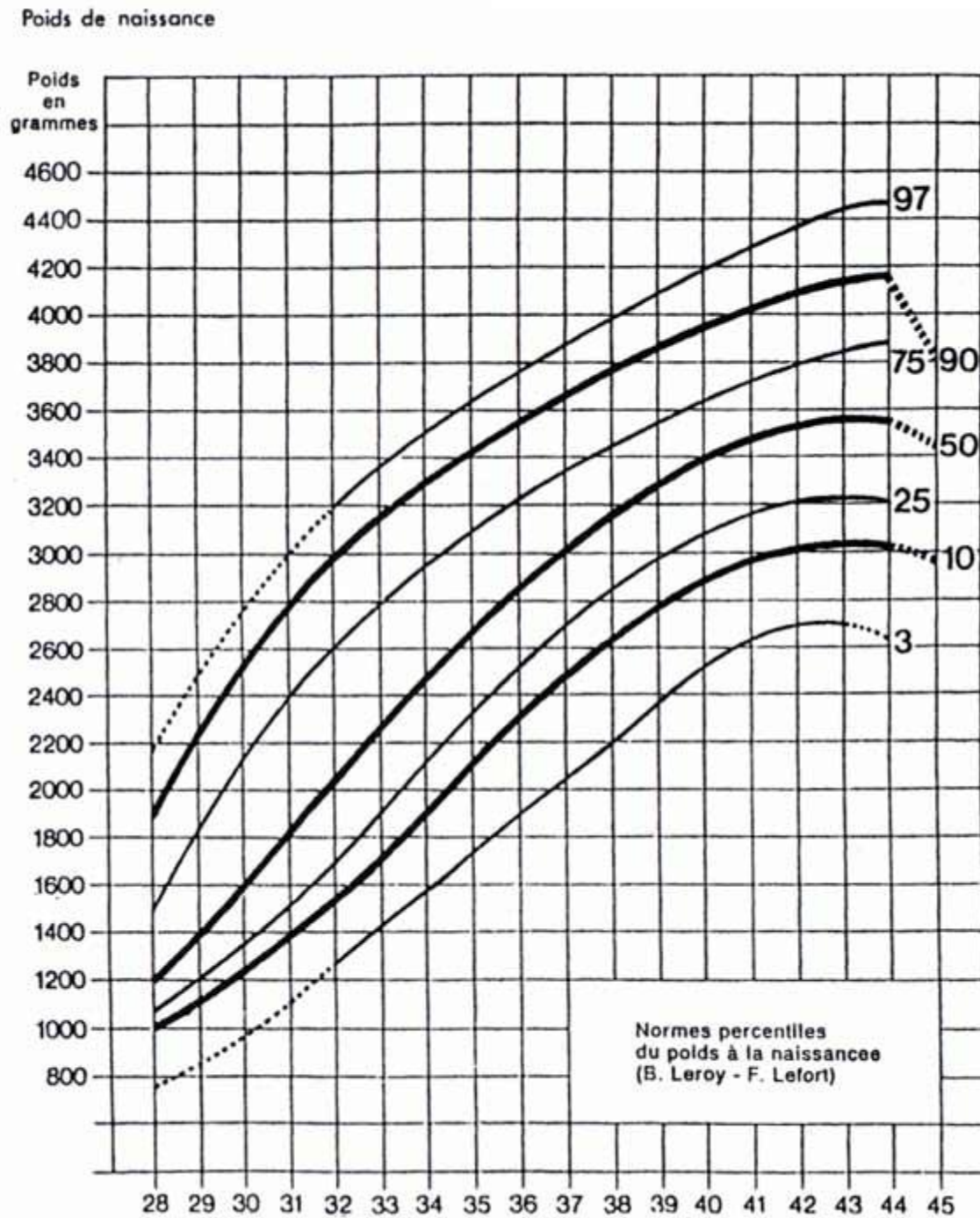
Syndrome de Albright : Maladie rare définie par une triade clinique comportant une dysplasie fibreuse des os, des taches cutanées "café au lait" et une puberté précoce. Une atteinte rénale est retrouvée chez 50 % des patients. La prévalence est estimée entre 1/100 000 et 1/1 000 000.

Syndrome polyuro-polydipsique : Syndrome caractérisé par une augmentation de la production d'urine (polyurie), accompagnée d'une soif excessive (polydipsie).

Syndrome des ovaires polykystiques (autrement appelé Syndrome de Stein Leventhal) : Ensemble de symptômes cliniques rassemblant l'anovulation chronique, l'hyperandrogénisme (acné, hirsutisme) et l'observation d'ovaires polykystiques à l'échographie. Ce syndrome touche 5 à 10 % des femmes en âge de procréer ; il est généralement accompagné d'un syndrome métabolique : obésité (dans 50 % des cas), diabète, hypertension, dyslipidémie.

## ANNEXES

Annexe 1 : Abaque permettant la détermination des normes percentiles du poids à la naissance par B. Leroy et F. Lefort.



Etude n°

**Questionnaire : Diabète de type 2 et grossesse**

**DOSSIER PATIENT**

CARACTERISTIQUES MATERNELLES	
Année de naissance:	Origine Ethnique:
Année diagnostique du DT2:	Age au moment du diagnostique:
Date début de grossesse:	Age au moment de la grossesse:
1ère grossesse diabétique: OUI NON	Ancienneté du diabète:
Antécédents obstétricaux: -1ère G -2ème G -3ème G ->ou=4ème G -IVG -mort in utéro -fausse couche -autre:.....	Type de contraception : -pilule oestroprogestative -stérilet -pilule progestative -implant -autre:.....
Poids:.....kg Taille:.....cm IMC:.....kg/m2	Niveau d'étude: -<ou= collège -lycée -études supérieures
Tabagisme actif: OUI NON Ethylisme: OUI NON Dyslipidémie: OUI NON Hypertension: OUI NON	Si oui arrêt pendant la grossesse: OUI NON Si oui arrêt pendant la grossesse: OUI NON
SUIVI DU DIABETE	
Diabète pris en charge par: -médecin traitant -diabétologue -autre:.....	Complications éventuelles du diabète avant la grossesse: OUI NON Si oui lesquelles: .....
Bilan annuel réalisé chaque année: OUI NON	
PRISE EN CHARGE PRE-CONCEPTIONNELLE	
Grossesse prévue: OUI NON	
Prise en charge pré-conceptionnelle: OUI NON -Si OUI: ..... mois avant la conception -MHD renforcées -Mise en place autosurveillance: nb glycémies par jour: -insulinothérapie pré-conceptionnelle -Non renseigné -Si NON: Instauration à la ..... SA	Prise en charge pré-conceptionnelle par qui? -médecin traitant -seule -diabétologue -autre:.....

SUIVI DE LA GROSSESSE	
Date prise en charge en diabétologie:..... Soit: .....SA	Adressé par: -médecin traitant -gynécologue -autre: .....
Nombre moyen de glycémies par jour:	Dernière HbA1c avant conception:
Poids début grossesse: Poids fin de grossesse: Soit une prise de poids de: .....kg	Nombre de visites à la MRN pendant la grossesse:
ACCOUCHEMENT	
Terme: Sexe: M F Poids du bébé: Macrosomie: OUI NON Croissance abdominale > au 95ème percentile: OUI NON	Type accouchement: -par voie naturelle -césarienne : - programmée - en urgence -motif: .....  -déclenchement -forceps
COMPLICATION	
Chez la mère: OUI NON  <u>Apparition et/ou aggravation des complications du diabète :</u> -néphropathie diabétique (=microalbuminurie) -IR -rétinopathie -autre:.....  <u>Liées à la grossesse :</u> -néphropathie gravidique= toxémie gravidique= pré éclampsie (HTA+ protéinurie, œdème) -éclampsie (convulsions) -hémorragie du post-partum -hydramnios -mort fœtale in utero -autre:.....	Chez le bébé: OUI NON  -hypoglycémie -hypocalcémie -hyperbilirubinémie, ictère: Traitement par photothérapie? OUI NON -détresse respiratoire : liée à la prématurité liée au diabète  -néonatalogie, durée :..... motif:.....  -malformation:.....

TRAITEMENT		
	Traitement antidiabétique	Autre traitement
Avant la grossesse		-antihypertenseur -hypocholestérolémiant -acide folique -autre:
Insulinothérapie pré-conceptionnelle: OUI NON Date 1ère prescription insuline:..... soit ..... SA		
Pendant la grossesse		-antihypertenseur -hypocholestérolémiant -acide folique -antibiotique -autre:
Allaitement maternel: OUI NON		
Pendant l'allaitement		
Après l'allaitement		

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5	Visite 6	Visite 7	Visite 8	Dernière visite
Date									
SA									
HbA1c									
Dose basale									
Dose bolus/jr									
Dose totale/jr									
HTA									
Changement éventuel de TTT ?									



Annexe 3 : Tableau utilisé pour classer les dossiers exclus de l'étude.

Numéro des dossiers exclus de l'étude :	Raison de l'exclusion :

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 10 juin 2014

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

présenté par : Elise QUANTIN

Sujet : PRISE EN CHARGE ET ISSUE DES GROSSESSES  
CHEZ LES FEMMES DIABETIQUES DE TYPE 2 A LA  
MATERNITE REGIONALE DE NANCY - ETUDE DU  
TRAITEMENT HYPOGLYCEMIANT AVANT, PENDANT  
ET APRES LA GROSSESSE.

Jury :

Président : M. François BONNEAUX, Maître de Conférences  
Directeur : Mme Marie SOCHA, Maître de Conférences -  
Pharmacien Hospitalier


Juges : Mme Michèle FLORIOT, Diabétologue  
Mme Maud BARDOT, Sage-Femme

Vu,

Nancy, le 6105/14

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

*M. François BONNEAUX**Mme Marie SOCHA*

Vu et approuvé,

Nancy, le 15.05.2014

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le

23 MAI 2014

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pour le Président et par délégation  
Le Vice-Président



Martial DELIGNON

*Pierre MUTZENHARDT*

N° d'enregistrement : 6531.

N° d'identification :

**TITRE**

**PRISE EN CHARGE ET ISSUE DES GROSSESSES CHEZ LES FEMMES DIABETIQUES DE TYPE 2  
A LA MATERNITE REGIONALE DE NANCY - ETUDE DU TRAITEMENT HYPOGLYCEMIANT  
AVANT, PENDANT ET APRES LA GROSSESSE.**

Thèse soutenue le 10 juin 2014

Par Elise QUANTIN

**RESUME :**

Au 21<sup>ème</sup> siècle dans les pays développés, alors que bon nombre de maladies ont été éradiquées ou ont largement régressé, les maladies métaboliques telles que le diabète de type 2 et l'obésité sont en pleine expansion. De plus, l'évolution de la société et de ses modèles familiaux est responsable d'une élévation de l'âge maternel. Tout cela conduit à une augmentation du nombre de femmes enceintes atteintes de diabète de type 2.

La grossesse chez la femme diabétique de type 2 est une grossesse à haut risque en raison des complications maternelles et fœtales qui lui sont inhérentes. Ces grossesses doivent donc être strictement encadrées et préparées afin d'assurer le bon déroulement de celles-ci.

Ce travail est à la fois bibliographique et expérimental. La partie expérimentale a pour but de rapporter l'expérience de la Maternité Régionale de Nancy où sont prises en charge la majorité des grossesses diabétiques de Lorraine. Pour cela, la grossesse menée par 34 patientes diabétiques de type 2 entre 2006 et 2012 a été étudiée. Nous avons souhaité faire un état des lieux de la prise en charge et de l'issue de ces grossesses. Nous nous sommes également intéressés au traitement hypoglycémiant utilisé par ces patientes avant la grossesse ainsi qu'à son évolution au cours de la grossesse et après l'accouchement.

Concernant la prise en charge de la grossesse, nos résultats sont en accord avec les données actuelles à ce sujet : seulement 20,6 % des patientes ont bénéficié d'une prise en charge pré-conceptionnelle, ce qui est très insuffisant. Hélas, certaines complications maternelles et fœtales en sont la conséquence : progression des rétinopathies diabétiques, néphropathies diabétiques et apparition de malformations fœtales par exemple.

L'étude de l'évolution du traitement antidiabétique avant, pendant et après la grossesse, a confirmé un abandon des antidiabétiques oraux chez toutes les patientes pendant la période gestationnelle. Un traitement par insuline ou par mesures hygiéno-diététiques a alors été mis en place. Au fil des mois de grossesse, afin de compenser les modifications métaboliques maternelles, une complexification des schémas insuliniques et une réévaluation quotidienne des doses d'insuline ont été nécessaires.

Que cela concerne la prévention, l'information ou l'éducation, nous verrons quelle est la place du pharmacien d'officine dans cette prise en charge pluridisciplinaire.

**MOTS CLES** : Diabète de type 2, grossesse, enquête, prise en charge, traitement, insuline, antidiabétiques oraux, prévention, complications.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Marie SOCHA	EA 3452 – CITHEFOR Pharmacie clinique	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/>
		Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème 6

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle