

Université de Nantes

UFR de médecine

École de Sages-femmes

Diplôme d'État de Sage-femme



Implication du mode d'insulinothérapie dans le devenir de la grossesse chez une femme diabétique de type I

Mémoire présenté et soutenu par
Marie Bouvier

Née le 01 mars 1984

Directeur de mémoire : Docteur Agnès Colombel

Année universitaire 2007-2008

Sommaire

INTRODUCTION 2

I. GÉNÉRALITÉS..... 2

A. QUELQUES RAPPELS ET DÉFINITIONS 2

1) *Le diabète de type I -rappels-* 2

2) *Définitions* 2

B. ENJEUX DE LA GROSSESSE CHEZ UNE FEMME DIABÉTIQUE DE TYPE I 5

1) *Enjeux et risques maternels*..... 5

a) L'instabilité glycémique..... 5

b) Les complications du diabète..... 6

c) Risques obstétricaux 8

2) *Complications fœtales et néonatales*..... 9

a) Les malformations congénitales 9

b) La mortalité périnatale..... 10

c) La macrosomie 10

d) A la naissance... 12

C. FACTEURS INTERVENANT DANS LE PRONOSTIC MATERNEL ET FŒTAL 15

1) *Programmation de la grossesse*15

2) *objectifs glycémiques*.....16

3) *Prise en charge multidisciplinaire*16

D. QUELLE PLACE ACCORDÉE AU MODE D'INSULINOTHÉRAPIE DANS LA GESTION DE CES RISQUES?	18
---	----

1) <i>Les différents types d'insuline</i>	18
a) L'insuline dite humaine	18
b) Les analogues de l'insuline.....	20
2) <i>Les modes d'administration</i>	21
c) L'insulinothérapie conventionnelle	21
d) L'insulinothérapie intensive	21
e) L'insulinothérapie fonctionnelle	23
3) <i>Chez la patiente diabétique</i>	23

II. ÉTUDE CLINIQUE AU CHU DE NANTES..... 25

A. INTRODUCTION	25
B. MÉTHODOLOGIE	25

a) Type d'étude	25
b) Population étudiée.....	26
c) Le relevé des données, la méthode d'analyse	26

C. RÉSULTATS.....	27
-------------------	----

1) <i>Description générale de la population étudiée</i>	27
a) Le diabète	27
b) La grossesse.....	28
c) L'accouchement	30
d) Le nouveau-né.....	30

2) L'utilisation des insulines analogues rapides versus insulines humaines rapides.....	31
a) Le diabète.....	31
b) La grossesse.....	32
c) L'accouchement	34
d) Le nouveau-né.....	34
3) L'utilisation d'une pompe versus les multi-injections	36
4) L'utilisation d'une « pompe+analogue rapide » versus « injection+insuline humaine rapide »	38
5) Les patientes utilisant le schéma « pompe » avant la grossesse versus les patientes ayant eu recours à la pompe pendant la grossesse.	40

D. DISCUSSION	42
----------------------------	-----------

1) L'utilisation des insulines analogues rapides versus insulines humaines rapides.....	42
2) L'utilisation d'une pompe versus les multi-injections	46
3) Les autres facteurs influençant le pronostic : complications préexistantes, programmation de la grossesse.....	48
4) Conclusion	48

III. QUELLE PLACE POUR LA SAGE FEMME AUPRÈS DE CES PATIENTES ?.....	50
CONCLUSION.....	52
BIBLIOGRAPHIE	54

Abréviations

Hb_{A1c} : Hémoglobine glyquée ou glycosylée.

Hb_{A1c moy.} : Hémoglobine glyquée ou glycosylée moyenne au cours de la grossesse.

HTA : Hypertension artérielle

IGF1 : insulin growth factor 1

IMC : indice de masse corporelle

L'étude DCCT : L'étude « Diabetes control and complication trial »

NFS : Numération Formule Sanguine

RCIU : retard de croissance intra utérin

SA : Semaines d'aménorrhées

ALEFEDIAM : Association de Langue Française pour l'Étude du Diabète et des Maladies Métaboliques.

Introduction

Le diabète de type I est une maladie chronique. Il demande une éducation thérapeutique des patients afin d'acquérir un maximum d'autonomie et d'éviter de développer les complications les plus graves.

C'est une attention quotidienne que leur impose leur maladie à chaque repas, pour chaque activité de la vie quotidienne. Ils ne doivent pas oublier leurs insulines, leurs contrôles glycémiques, leurs repas, les horaires, au prix, sinon d'hypoglycémies, d'acidocétoses ou de complications à plus long terme.

Pour les femmes diabétiques, la grossesse est une période qui leur demande encore plus d'efforts : l'équilibre glycémique doit être parfait, les objectifs sont encore plus stricts pour améliorer le pronostic de leur grossesse. Or celle-ci, déstabilise leur diabète.

Chaque année, 2000 grossesses de femmes diabétiques de type I sont suivies en France (soit 0.3% des grossesses).

Il s'agit dans ce mémoire de savoir si l'insulinothérapie (c'est-à-dire l'insuline qu'utilise la patiente et le schéma qu'elle applique) à une place dans l'amélioration du pronostic de ces grossesses.

Nous commençons, dans ce mémoire, par quelques brefs rappels sur le diabète de type I, les particularités de la grossesse chez ces femmes et l'explication des principales caractéristiques des insulines et des schémas insuliniques. Nous présentons ensuite les résultats de notre étude clinique au CHU de Nantes et sa critique par rapport à la littérature. Enfin nous évoquons le rôle de la sage femme auprès de ces patientes.



Généralités

I. Généralités

A. Quelques rappels et définitions

1) Le diabète de type I -rappels-

Le diabète de type I est du à la destruction (d'origine auto immune) des cellules β du pancréas. Celle-ci conduit rapidement à une carence quasiment totale en insuline. Le recours à l'insulinothérapie est indispensable et définitive. (1)

Le patient diabétique pratique une auto surveillance quotidienne de ses taux de sucres sanguins (=glycémies). Il bénéficie d'une éducation spécialisée lui permettant de gérer lui-même son traitement. (apprentissage de l'adaptation des doses d'insulines et des injections).

➤ *Concernant la prédisposition génétique du diabète de type I*

Elle existe même si dans 95% des cas aucun antécédent familial n'est retrouvé.

Les seules données connues rapportent une transmission plus importante par le père que par la mère (4 à 6 fois plus et respectivement 6 et 1 à 2%)

Ces différences sont encore mal expliquées mais il semblerait que beaucoup de gènes soit impliqués. Certains jouent un rôle protecteur et d'autres prédisposent à la maladie. (2)

2) Définitions

Quelques définitions de termes utilisés fréquemment dans ce mémoire vont être rappelées ici :

➤ *Hypoglycémie*

Glycémie inférieure à 0.60g/l ou 3.3mmol/l. Elle nécessite un resucrage immédiat au risque que le patient perde connaissance (coma hypoglycémique)

➤ **Hyperglycémie**

Glycémie supérieure à 1,25 g/L après les repas, et à 1,00 g/L le reste du temps. Les risques liés à l'hyperglycémie se manifestent dans le long terme. (complications macro et micro angiopathiques)

➤ **Hémoglobine glyquée**

L'hémoglobine glycosylée ou glyquée (Hb_{A1C}) est une valeur biologique permettant de déterminer la moyenne des glycémies des trois derniers mois. Elle est le paramètre de référence dans la surveillance de l'équilibre glycémique des patients diabétiques. Son taux est significativement corrélé aux risques de complications macro et micro-angiopathiques. (3)

Sa valeur augmente lorsque les périodes d'hyperglycémie ont été fréquentes dans les 120 jours précédant le dosage. Elle diminue lorsque la glycémie a été correctement équilibrée. L'équilibre chronique d'un diabète se juge sur l'HbA1c et pas sur la glycémie, sauf au moment de l'adaptation du traitement ou lors de situations aiguës.

Un diabétique de type I est considéré comme équilibré pour une HbA1C entre 6 et 7 %. On recommande également de ne pas avoir une Hb_{A1c} trop basse chez un diabétique, car elle refléterait probablement la présence d'hypoglycémies trop fréquentes. Est considéré comme insuffisamment équilibré, imposant des changements thérapeutiques, une HbA1c supérieure à 8 %. Entre 7 et 8 %, le traitement doit être adapté au mieux des objectifs individuels.

Bien sûr, il existe une corrélation entre Hb_{A1c} et les glycémies. (*cf. annexe 1*)

Pendant la grossesse l'interprétation de l'Hb_{A1c} nécessite quelques prudenances. L'augmentation du volume sanguin, les nombreuses hypoglycémies qu'engendre un traitement intensif peuvent donner une fausse impression d'amélioration de l'équilibre glycémique.

➤ ***Glycémie à jeun***

La glycémie à jeun est le taux de sucre que mesure un diabétique avant le repas

➤ ***Glycémie en postprandiale***

La glycémie postprandiale est le taux de sucre que mesure un diabétique, 1h30 à 2h après le repas.

➤ ***L'acidocétose***

L'acidocétose est la conséquence d'une carence en insuline. Il n'y a plus de moyen pour le sucre de rentrer dans les cellules. Celles-ci vont alors utiliser d'autres métabolites (les graisses ou les acides aminés) comme « carburant » qui vont conduire à la production d'acétone. Celle-ci s'accompagne de déchets acides qui vont perturber le fonctionnement des cellules cérébrales avec un risque de coma.

➤ ***« Insulin- growth -factor » IGF1***

C'est une protéine qui ressemble structurellement à l'insuline. Elle joue un rôle important dans la croissance chez les enfants. Chez les adultes, elle continue à avoir un rôle anabolisant.

➤ ***Complications macro et micro angiopathiques***

Ce sont les complications chroniques du diabète dues à l'hyperglycémie chronique. Certaines sont spécifiques : ce sont les complications micro-angiopathiques ou micro vasculaires : la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie.

Les autres sont qualifiées de macro vasculaires : la cardiopathie et l'artériopathie du membre inférieur et des vaisseaux du cou.

L'ensemble de ces complications favorisent les infections et les amputations.

B. Enjeux de la grossesse chez une femme diabétique de type I

1) Enjeux et risques maternels

La présence d'un diabète préexistant de type I lors de la survenue d'une grossesse nécessite un encadrement de la patiente important et une surveillance rapprochée. La grossesse va majorer certains risques, ainsi que certaines complications de la maladie et déstabiliser l'équilibre glycémique.

Une certaine instabilité métabolique est observée. La grossesse, en effet, va perturber et augmenter les besoins en sucre de l'organisme. En découlent des besoins en insuline différents par rapport à ce que connaissait la patiente.

De plus, il est essentiel d'obtenir un contrôle glycémique optimal pour ces patientes afin de réduire les risques de malformations congénitales, de prématurité de l'enfant et ceci souvent au prix d'hypoglycémies. (4)

a) L'instabilité glycémique

➤ *Au 1^{er} trimestre*

Physiologiquement, les besoins en sucre du placenta vont être très importants au 1^{er} trimestre, son passage étant facilité par la sécrétion de progestérone. Le pancréas sain diminuera normalement sa sécrétion d'insuline. (5)

Chez une femme diabétique, on observera la survenue fréquente d'hypoglycémies. Le risque de celles-ci sont bien sûr la perte de connaissance et le coma. La patiente aura tendance à avoir des taux bas à jeun et élevé en postprandial. Il s'agira d'adapter les doses en conséquences et de les diminuer. De plus les nausées et vomissements physiologiques en début de grossesse vont accentuer le risque d'hypoglycémie.

➤ ***Au 2nd et 3^{eme} trimestre***

Pendant cette deuxième période, l'insulino-résistance est de plus en plus importante. L'augmentation des besoins en insuline est importante et la survenue d'hyperglycémies plus fréquente. Au dernier mois de la grossesse, une tendance à la diminution des besoins en insuline est observée, attribuée à un transfert du sucre de manière plus importante au fœtus (accélération de la croissance). (5)

b) Les complications du diabète

➤ ***La rétinopathie***

C'est une complication fréquente du diabète de type I. En effet, 95% des patients en seront atteint après 15 ans de diabète. Elle est le résultat d'une hyperglycémie chronique qui induit un épaissement de la membrane basale de la rétine. (1) Sa survenue est réduite par un contrôle optimal de la glycémie aidée par l'insulinothérapie intensive (3).

Pendant la grossesse, les changements biologiques, l'instabilité glycémique et l'élévation de l'insuline growth factor font augmenter le risque d'apparition de la rétinopathie diabétique. La prévalence de survenue de celle-ci pendant la grossesse est de 10 à 27%. (5).

De plus, des études ont montré que la réduction rapide de l'Hb_{A1C}, pendant les 14 premières semaines de gestation (nécessaire pour obtenir un équilibre optimal pour la grossesse), la durée du diabète, ou encore les glycémies mal contrôlées et l'existence d'une HTA chronique sont des facteurs de risques d'apparition d'une rétinopathie. Par contre la grossesse n'a pas d'effet à long terme sur la rétinopathie légère ou modérée. (6)

➤ ***L'hypertension***

Les femmes diabétiques ont plus de risques de développer une pré-éclampsie que les femmes enceintes non diabétiques. L'insuline, en effet, potentialise l'absorption du sodium par les reins. Ceux-ci pour maintenir un équilibre sodique vont augmenter la tension artérielle. L'insuline devient alors un agoniste du système sympathique.

Ainsi plus l'insulino-résistance est importante plus le risque d'HTA gravidique est élevé. Logiquement, la durée du diabète et un mauvais contrôle glycémique favorise l'apparition d'une HTA . (5)

➤ ***La néphropathie***

20% des dialysés en France sont des diabétiques dont 30% de type I. C'est donc une complication grave et préoccupante de ce diabète.

L'hyperglycémie chronique provoque une hypertrophie rénale et une hyperfiltration glomérulaire qui sont deux facteurs essentiels dans la genèse de la néphropathie diabétique. Elles permettront l'apparition d'une micro albuminurie ou d'une protéinurie. (7)

Tout comme la rétinopathie, l'étude DCCT a montré que l'insulinothérapie intensive par l'amélioration de l'hémoglobine glyquée et le meilleur contrôle glycémique permettait une diminution de l'incidence de cette complication. (3)

La grossesse n'aggrave pas une néphropathie préexistante. Par contre une micro albuminurie et une néphropathie patente sont associés à une hausse des complications chez la mère et son fœtus. (8). Le risque d'apparition d'hypertension artérielle gravidique est alors plus élevé.

➤ ***La neuropathie et la coronaropathie***

Comme toutes les complications micro et macro angiopathiques, c'est l'hyperglycémie chronique qui est à l'origine de ces complications.

La neuropathie diabétique se caractérise par une perte des sensibilités tactiles. Après 25 ans d'évolution de la maladie 50% des patients en sont atteints. Celle-ci n'est pas aggravée par la grossesse.

Quant à la coronaropathie diabétique, elle est exceptionnelle chez ces patientes diabétiques en âge d'avoir des enfants. Elle est par contre gravissime et contre indique parfois la grossesse. (8)

c) Risques obstétricaux

(a) Les fausses couches précoces

Leur taux est augmenté en cas de déséquilibre important des glycémies.

(b) Les infections

Les infections urinaires et vaginales sont plus fréquemment observées chez la femme enceinte diabétique. Le taux de sucre dans les sécrétions vaginales et les urines étant plus important, les mycoses et les bactériuries ont une incidence plus élevée. (9)

(c) L'hydramnios

Celui-ci se caractérise par un index amniotique de Phelan supérieur à 25. Il est plus souvent constaté pendant ces grossesses. L'augmentation des échanges mère-enfant, du fait de l'hypertrophie placentaire et de la polyurie osmotique du fœtus due à son hyperinsulinisme, expliquerait l'apparition d'un hydramnios. (10)

(d) Le risque d'accouchement prématuré

L'incidence des naissances prématurées est plus élevée dans cette population (30% des naissances contre 5%). Les complications maternelles telles que la prééclampsie, la progression de la néphropathie, la nulliparité, et une HbA1c > 7% sont des facteurs de risques d'accouchement prématuré chez la patiente diabétique. (11) (9) (12)

(e) L'accouchement

Les taux de césariennes et de déclenchement sont plus importants (entre 30 et 50% de césariennes suivant les études). Le déclenchement est souvent systématique à 38 SA pour diminuer le risque de mort fœtale in utero et la trop importante prise de poids du fœtus. L'accouchement voie basse peut être envisagé quand les conditions locales sont réunies (accord entre les biométries fœtales et l'examen clinique du bassin).

Il est essentiel de se souvenir qu'une fois la délivrance effectuée, les taux d'insuline sont à diviser par deux. (9)

2) Complications fœtales et néonatales

Le pronostic de l'enfant à naître dépend aujourd'hui essentiellement de l'équilibre glycémique de la période péri-conceptionnelle, jusqu'à la fin de la grossesse. L'existence de lésions vasculaires l'influence également.

En effet, lorsque la patiente présente une néphropathie (même débutante) le risque d'une hypertension gravidique est majoré tout comme celui de pré-éclampsie, de RCIU et de naissance prématurée (en France, 36.5% des naissances pour les patientes diabétiques sont prématurées) (13) (12). (14)

a) Les malformations congénitales

La fréquence des malformations congénitales est 4 à 6 fois plus élevée dans la population diabétique. Les taux varient de 3.4% à 9.7% dans les publications récentes (contre 3 à 5% dans la population générale) (12) (15) (13). Il a été largement démontré qu'une hémoglobine glyquée élevée est corrélée, en début de grossesse, à la fréquence des malformations congénitales. Le seuil critique et protecteur est encore mal connu. (Cf. figure 1) Une femme diabétique en collaboration avec son endocrinologue essaiera ainsi d'obtenir une $HbA_{1C} < 6.5\%$.

Ces malformations concernent essentiellement le cœur, (les cardiopathies sont multipliées par 5), le squelette, le système nerveux central et l'appareil uro-génital.

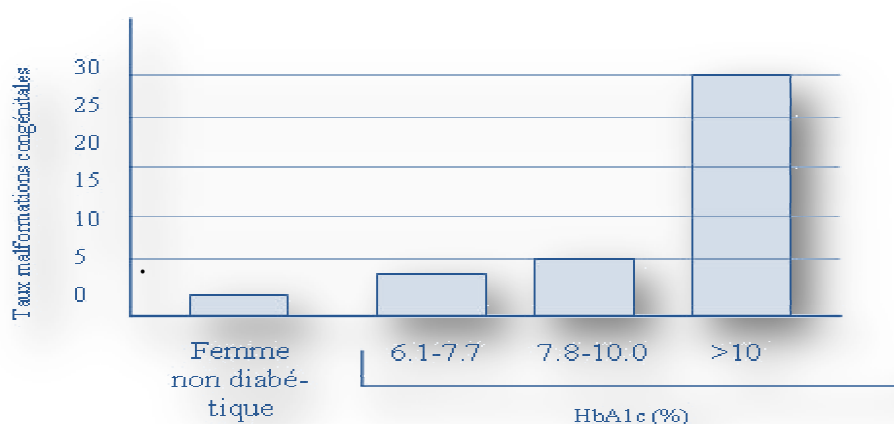


Figure 1 Taux de malformations en fonction HbA1c (16)

b) La mortalité périnatale

Depuis 30 ans, la mortalité périnatale pour les enfants de mère diabétiques de type I a beaucoup baissé. Cependant dans toutes les études récentes, les taux restent plus élevés que pour la population générale (2 à 3 fois plus voire 5 fois plus dans certaines études) (12) (13).

Ce taux s'explique essentiellement par les morts fœtales in utéro qui restent une préoccupation importante du suivi de ces grossesses. Les causes retrouvées étant essentiellement un diabète déséquilibré, un septum inter ventriculaire augmenté, la pré éclampsie et l'acidocétose diabétique.

La mortalité néonatale quand à elle a baissé grâce à une étroite collaboration endocrino, obstétrico et pédiatrique importante et adaptée. On atteint ainsi un taux comparable avec celui de la population générale.

c) La macrosomie

La définition de la macrosomie varie selon les auteurs. Le plus fréquemment un enfant macrosome a un poids de naissance à terme supérieur à 4000gr ou au 90^{ème} percentile, à âge gestationnel correspondant. Elle représente pour le fœtus la complication la plus fréquente. L'enfant macrosome de mère diabétique possède un physique assez caractéristique. Il a un périmètre abdominal supérieur au périmètre céphalique. Il est « bouffi » et hyperglobulique. (12)

Selon les études, 10 à 50% des enfants de mères diabétiques de type I sont macrosomes contre 10% dans la population générale (13) (12) (16)

Quel en est le mécanisme ?

Très longtemps, l'hyperglycémie maternelle seule par le biais de l'hyperinsulinisme fœtal permettait d'expliquer la macrosomie. Aujourd'hui d'autres facteurs semblent intervenir. Dans une étude récente, en comparant des femmes ayant le même statut diabétique et des glycémies moyennes (la glycémie moyenne de la patiente étant la moyenne de toutes les glycémies sur un temps donné) quasiment identiques, certaines donnaient naissance à des enfants macrosomes et d'autres non. (13) (12)

La glycémie moyenne de la patiente diabétique en est un. En effet, plus celle-ci est élevée plus l'incidence de la macrosomie l'est également.

Mais il semblerait aussi que des facteurs tels que l'IGF1 maternel ou fœtal, certains acides aminés comme la leptine ou encore l'IMC maternel pourraient avoir leur rôle dans la détermination du poids de naissance. (13) (12)

Quelles en sont les conséquences ?

Le périmètre abdominal étant plus important que le céphalique, les dystocies des épaules sont plus nombreuses lors d'un accouchement voie basse (3 à 9% de dystocie contre 2,8% dans la population générale). Les lésions du plexus brachial sont alors plus importantes.

Le déclenchement de l'accouchement se fera systématiquement aux alentours de 38SA pour éviter tout risque de dystocie et de mort fœtale in utéro.

La césarienne est plus souvent indiquée lorsqu'une macrosomie est détectée chez l'enfant.

Enfin de nombreux troubles métaboliques (hypoglycémie, hypocalcémie) liées à l'hyperinsulinisme fœtal, entre autres font de l'enfant macrosome un nouveau né à surveiller étroitement à la naissance (cf. paragraphe d) (12)

d) A la naissance...

Les enfants de mères diabétiques nécessitent une surveillance plus rapprochée.

Pour un nouveau né à terme, avec un diabète maternel bien équilibré, l'hospitalisation n'est pas systématique.

Les complications métaboliques et respiratoires sont plus fréquentes du fait du diabète maternel et des conséquences que celui-ci entraînent pour le nouveau né.

Les **détresses respiratoires** sont plus souvent observées dans cette population. L'insuline fœtale est en effet augmentée. Elle a une action inhibitrice sur le surfactant nécessaire pour la maturation pulmonaire. Les poumons d'un enfant de mère diabétique n'auront donc pas la maturité attendue pour le terme de la naissance. L'incidence des maladies des membranes hyalines augmente dans cette population même au-delà de 34SA. (14)

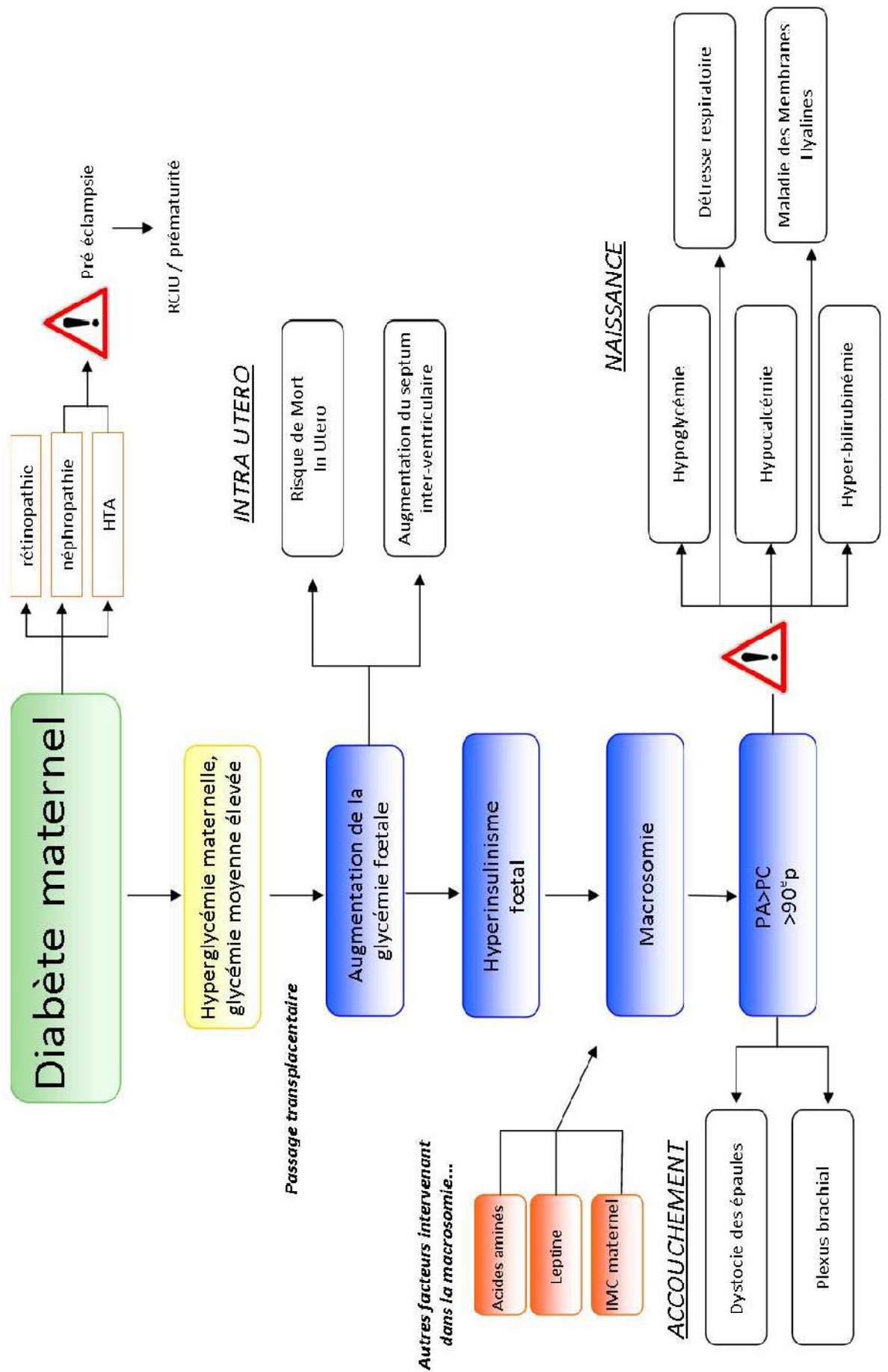
Les **complications métaboliques** sont également fréquentes. Les risques d'**hypoglycémies néonatales** sont à surveiller chez ces enfants ainsi que ceux d'**hypocalcémies**; l'étiologie de ces complications étant toujours l'hyperinsulinisme fœtal.

A la naissance l'enfant se retrouve avec moins d'apport de sucre et toujours une haute production d'insuline pendant au moins 24H. Chez un nouveau-né « normal », une contre régulation interviendrait pour augmenter l'apport de sucre (mobilisation du glucagon par exemple). Le mécanisme n'intervient pas ou tarde à intervenir chez le nouveau né de mère diabétique entraînant des hypoglycémies.

Le nouveau né « diabétique » présente également une **polyglobulie** dans 5 à 30% des cas. Elle est due à l'augmentation rapide de la croissance et des besoins métaboliques du fœtus notamment en oxygène, entraînant ainsi une augmentation de l'hémoglobine. La conséquence principale étant l'**hyper bilirubinémie**.

A la naissance la conduite à tenir recommandée pour un enfant à terme chez une maman diabétique de type I sans détresse respiratoire est une alimentation précoce (dans les deux premières heures de vie) et régulière. La surveillance glycémique est rapprochée : 1^{er} contrôle à une heure de vie et jusqu'à J3 si la glycémie est toujours supérieure à 2.5mmol/l. A ce moment là un contrôle de la calcémie est effectué avec éventuellement une NFS et une bilirubinémie suivant la clinique. La surveillance de l'apparition d'un ictère se fera quotidiennement. (12) (14)

Schéma récapitulatif des effets du diabète sur la grossesse et l'enfant à naître



C. Facteurs intervenant dans le pronostic maternel et foetal

Les principales complications des grossesses chez les femmes diabétiques s'expliquent par un déséquilibre (temporaire, aigu ou chronique) du diabète avec des glycémies mal contrôlées. Une observance du traitement est donc essentiel pour mener à bien ces grossesses. Cela passe par une programmation de la grossesse, des objectifs glycémiques stricts et une prise en charge pluridisciplinaire.

1) Programmation de la grossesse

La programmation de la grossesse consiste pour la patiente à obtenir « le feu vert de son diabétologue » pour débiter celle-ci. Il s'agit d'obtenir une HbA1c < 7%, même si on ne connaît pas encore le seuil protecteur pour d'éventuelles complications. Dans ce but, l'adaptation des doses d'insuline se fera par la patiente en étroite collaboration avec l'endocrinologue. Celle-ci doit être individuelle et quotidienne pour être efficace. Une adaptation diététique doit également être faite, toujours, afin d'obtenir un équilibre optimal pour la grossesse.

Un bilan des complications du diabète doit être fait. Il comporte un fond d'œil, le dosage de la micro albuminurie et un examen clinique complet (TA, artériopathie, neuropathie..). Les traitements d'une éventuelle néphropathie ou d'une HTA doivent être revus pour qu'ils soient compatibles avec un début de grossesse.

La prise d'acide folique dans le cadre de la planification de la grossesse doit également être envisagée pour diminuer les risques de malformations du tube neural (incidence augmentée lors d'un diabète chez la mère).

En effet, toutes les études s'accordent pour conclure qu'une grossesse programmée chez une femme diabétique de type I, s'associe à une diminution nette de l'incidence des malformations congénitales, une hémoglobine glyquée moyenne plus basse avec moins de complications de la grossesse (diminution des fausses couches, des pré éclampsies et d'évolution de la rétinopathie) (8) (15) (16) (4)

Aujourd'hui, les grossesses programmées sont de bien meilleur pronostic que celles découvertes fortuitement ou que la patiente entame sans l'aval de son endocrinologue. En France, seulement 50% des grossesses dans le cadre d'un diabète de type I sont programmées. (13)

2) objectifs glycémiques

Ils sont très stricts pendant cette période, toujours dans le but de diminuer les complications fœtales et maternelles. Chez ces femmes, le fait de chercher à toujours atteindre ces objectifs glycémiques, peut être associé à une hausse inacceptable du nombre d'hypoglycémies graves. Ces objectifs glycémiques doivent alors être individualisés. (8)

Tableau I Objectifs glycémiques recommandés avant la conception et pendant la grossesse (8)

Objectifs glycémiques	
<u>Avant la grossesse</u>	
Hb _{A1C} (%)	≤7.0
<u>Pendant la grossesse</u>	
Glycémies à jeun et préprandiale (mmol/l ; g/l)	≤3.5/5.5 ; (0.70 /1.00)
Glycémies postprandiale (mmol/l ;g/l)	≤5.0/6.6 ; (0.90/1.20)
Hb _{A1C} (%)	≤6.5

3) Prise en charge multidisciplinaire

L'éducation de patiente diabétique, son observance et sa compliance au traitement dépend énormément de l'équipe qui la prend en charge. La prise en charge multidisciplinaire est donc nécessaire pendant une grossesse.

Dès le début de la grossesse la prise en charge doit être double : tous les mois un suivi avec son endocrinologue (avec, pourquoi pas, coopération avec des infirmiers d'éducation pour la prise en charge intensive du diabète pendant cette période). Une consultation en alternance avec son obstétricien assure le suivi de la grossesse.

Lors de complications, l'un des deux praticiens peut servir de référent pour le suivi ophtalmologique et néphrologique de la patiente.

Pendant la grossesse, l'Hb_{A1c} peut être dosée mensuellement pour évaluer l'équilibre, sans bien sûr se substituer à l'auto contrôle glycémique. La tension artérielle sera prise à chaque consultation, la micro albuminurie dosée 2 à 3 fois au cours de la grossesse, et le fond d'œil effectué 1 à 2 fois. Tout ceci est adapté en fonction du statut du diabète de la patiente.

Au niveau obstétrical outre les consultations mensuelles, le suivi échographique sera renforcé (contrôle biométries, quantité de liquide, mesure du septum inter-ventriculaire)

En fin de grossesse, un suivi par une sage femme à domicile avec contrôle de la vitalité fœtale, surveillance de la tension et du suivi glycémique sera envisagé.

La décision du mode d'accouchement est prise en fonction de l'équilibre du diabète, des antécédents et des biométries fœtales.

Dans le post partum, les doses d'insuline doivent être divisées par 2. La motivation de la patiente pour le suivi de son diabète devra être restimulée car elle aura tendance à diminuer.

D. Quelle place accordée au mode d'insulinothérapie dans la gestion de ces risques?

1) Les différents types d'insuline

Au début des années 20, la découverte et l'utilisation de l'insuline a été une avancée remarquable dans le domaine du diabète et de l'endocrinologie. La recherche a pu mettre au point des insulines de plus en plus pures, extraites du porc et du bovin. Depuis, ces insulines sont obtenues par génie génétique. (17)

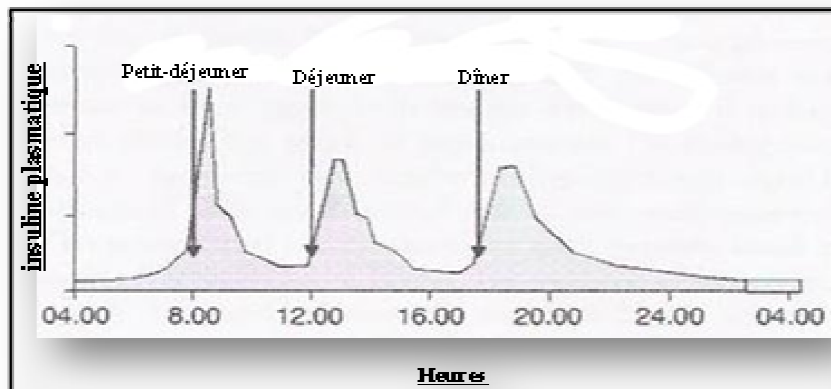


Figure 2 Sécrétion physiologique d'insuline d'un pancréas non malade (17)

Très récemment, afin de se rapprocher de la physiologie pancréatique, caractérisée par une faible imprégnation insulinaire basale inter prandiale et des pics précoces au moment des repas (*cf. figure 2*), les laboratoires pharmaceutiques ont légèrement modifié la structure chimique de ces insulines dans le but d'obtenir des insulines ultra rapides et ultra lentes : les analogues de l'insuline (*cf. figure 3*) (18)

a) L'insuline dite humaine

➤ Rapide (*ex : actrapid®*)

Cette insuline est structurellement identique à l'insuline humaine sécrétée par le pancréas. Elle a une action hypoglycémiante brève. Lors de son injection sous cutanée, elle se présente sous forme d'hexamère (seule forme où elle est stable).

Pour avoir son action hypoglycémiante, elle doit d'abord se dissocier en monomères pour traverser les membranes capillaires. Cette dissociation est relativement lente. D'où un pic d'activité qui n'intervient que 2 à 4 heures après l'injection.

L'insuline rapide doit donc être faite 30 à 60 minutes avant le repas pour essayer d'avoir une action sur l'hyperglycémie postprandiale (18). On observera ainsi des hypoglycémies dues à son absorption trop lente par rapport aux repas. De plus, suivant le site d'injection où l'insuline est administrée elle agira plus ou moins vite avec ainsi une grande variabilité interindividuelle. (19) (20)

Insuline	Début d'action	Pic	Durée d'action	Modifications structurelles
Analogues				
<i>1) Rapide</i>				
Lispro (Humalog®)	5 à 20 minutes	30 minutes	3 à 4 heures	Chaîne B de l'insuline Position 28 → proline à lysine Position 29 → lysine à proline
Aspart (Novrapid®)	5 à 20 minutes	30 minutes	3 à 4 heures	Chaîne B de l'insuline Position 28 → proline à acide aspartique.
<i>2) Lent</i>				
Détémir (Lévémir®)	120 à 240 minutes	/	20 heures	Chaîne B de l'insuline Position 30 → thréonine à acide myristique
Glargine (Lantus®)	180 à 240 minutes	/	20 à 24 heures	Chaîne A de l'insuline Position 21 → asparagine à glycine. Chaîne B de l'insuline. 2 arginines ajoutées à la partie C terminale.
Humaine				
Rapide	30 à 60 minutes	2 heures	8 heures	
NPH	2 à 4 heures	4 heures	12 heures	

Figure 3 les insulines humaines et analogues : durée d'action et structure (17)

➤ **Intermédiaire (ex : NPH®)**

Ces insulines sont utilisées pour reproduire le débit de base physiologique. Elles ont été mélangées avec de la protamine. Ce dérivé va leur servir à saturer les récepteurs des cellules à l'insuline. Ainsi l'insuline intermédiaire est résorbée plus lentement et son action est plus longue. Les insulines NPH ont un délai d'action d'une heure après l'injection et présentent un pic d'action au bout de huit heures. (19)

b) Les analogues de l'insuline

➤ Rapide (ex : humalog®)

Dans l'insuline humaine au niveau de la structure biochimique la proline est en position B28 et la lysine en B29. L'humalog®, par exemple, est un analogue de l'insuline qui possède l'inverse : une lysine en B29 et une proline en B28 *cf. figure 3* (tout comme l'IGF₁ un facteur de croissance qui circule sous forme monomérique dans le plasma).

Ainsi les analogues de l'insuline ont une forme monomérique stable qui permet donc une absorption plus rapide par les tissus. Elles possèdent les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques que l'insuline sécrétée physiologiquement par le pancréas. L'effet de ces insulines est quasiment immédiat (15 à 30 minutes après l'injection). Leurs pics d'action est atteint après 40 minutes et disparaît totalement au bout de 4 heures. (17) (18) (20)

L'insuline ainsi obtenue se cale sur les profils physiologiques avec une amélioration nette des glycémies postprandiales et une diminution des épisodes hypoglycémiques à distance des repas.

➤ Lent (lantus®/lévémir®)

La structure de l'insuline a été modifiée afin que celle-ci soit stable à pH acide (lors de son conditionnement) et précipite à un pH neutre (quand elle est injectée). Après son injection, elle forme alors des micros précipités libérant de petites quantités d'insuline en continu.

Elle met un peu plus d'une heure à agir après son injection. Son effet biologique est régulier sans pic et reproductible. Cette libération continue ressemble au débit basal physiologique. Le contrôle glycémique est donc meilleur et le risque d'hypoglycémies nocturnes réduit.

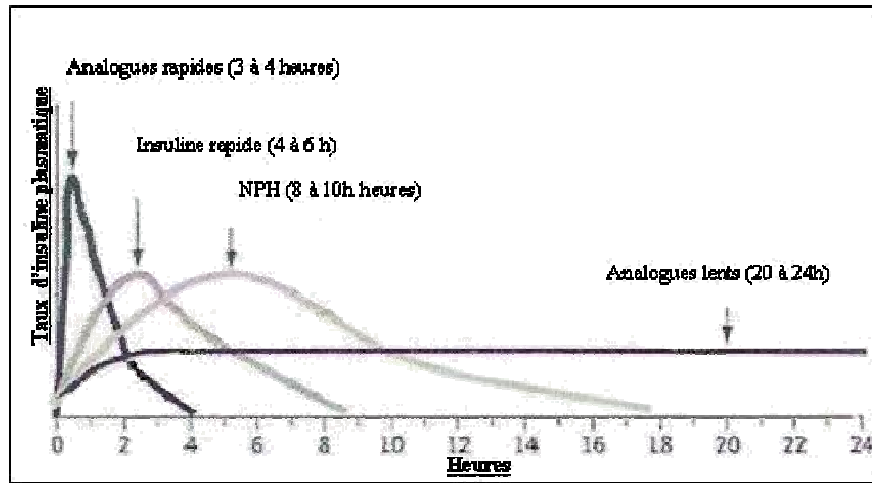


Figure 4 Profils cinétiques approximatifs des insulines humaines et analogues (18)

2) Les modes d'administration

c) L'insulinothérapie conventionnelle

Cette insulinothérapie n'a qu'un but à moyen (voir court) terme et ne peut en aucun cas être envisagée pendant la grossesse chez une diabétique de type I. Ce sont des schémas à une voir deux injections quotidiennes qui ne permettent pas un équilibre optimum du diabète.

d) L'insulinothérapie intensive

➤ Les multi-injections

Pour la grossesse, c'est le schéma à envisager. L'étude DCCT (6) à montrer qu'avec un tel schéma on observait une diminution et un contrôle plus strict de l' HbA_{1C} . Cette étude montre également une diminution des fausses couches spontanés et des malformations congénitales, avec des taux qui se rapprochent de la population non diabétique. De plus, ce type d'insulinothérapie permet une diminution de l'apparition de la rétinopathie diabétique et de toutes autres complications macro et micro angiopathiques. (3)

Ce sont des schémas à quatre, voir cinq injections appelé souvent basal-bolus. On essaye au plus de se rapprocher de la sécrétion physiologique d'insuline. (Cf. figure 5). Il y a une injection correspondant à chaque repas (analogue rapide) et une ou deux injection correspondant au taux basal d'insuline (analogues lents ou insuline intermédiaire) (20) (19)

L'adaptation des doses se fait en fonction des résultats glycémiques précédents. Le contrôle s'effectue avant chaque repas pour l'adaptation de l'insuline lente, et 2h après les repas pour l'insuline rapide, avec à ce moment là, une éventuelle compensation insulinaire si le résultat n'est pas correct. (dose compensatoire)

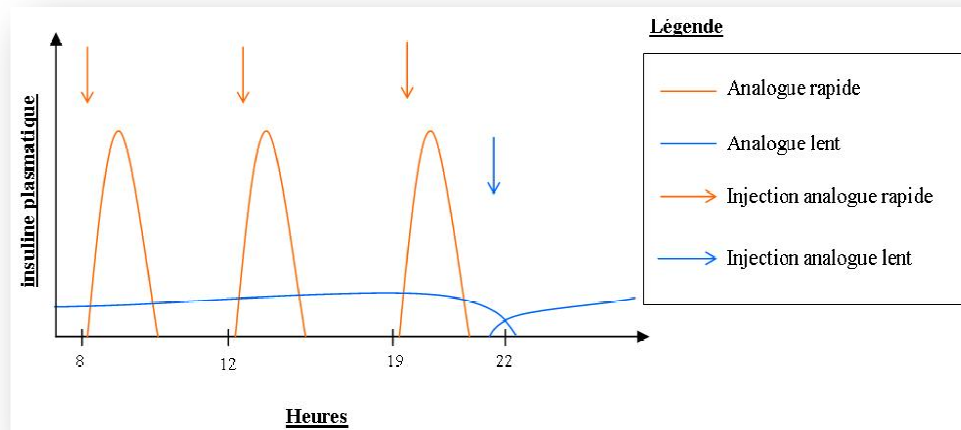


Figure 5 Schéma de l'insulinothérapie intensive

➤ *La pompe externe*

Ce mode d'insulinothérapie permet de mimer le fonctionnement du pancréas avec des débits basaux à adapter par tranche horaire et la possibilité de faire des bolus à chaque repas. Elle permet ainsi une grande flexibilité au niveau des horaires et des repas.

La pompe n'utilise qu'un seul type d'insuline : les analogues rapides. Le contrôle glycémique et l'adaptation des doses se font de la même manière que pour les multi-injections.

Celle-ci présente quelques inconvénients. Elle doit être parfaitement acceptée et comprise par la patiente. (En effet, une malposition par exemple du cathéter peut conduire rapidement à une acidocétose).

e) L'insulinothérapie fonctionnelle

Ce schéma diffère des précédents au niveau de l'adaptation des doses. Son but est d'imiter la physiologie de la sécrétion d'insuline, c'est-à-dire en fonction des repas et de leur index glycémique. Les doses, pour les « bolus-repas » sont adaptées en fonction de ceux-ci. Pour l'adaptation de l'insuline lente, le calcul des doses ne change pas.

En pratique, la patiente utilise un analogue lent pour le débit de base, un analogue rapide avant le repas en fonction de l'index glycémique de celui-ci, avec éventuellement une adaptation 3 à 4 heures après (dose compensatoire).

Ce schéma permet une plus grande flexibilité des repas et des horaires mais nécessite une éducation diététique et thérapeutique complète.

Ce type d'insulinothérapie est de plus en plus utilisée mais elle nécessite une responsabilité et une autonomie complète du patient. (19)

3) Chez la patiente diabétique

Le but chez une patiente diabétique, comme le demandait la déclaration de saint Vincent (21), est d'obtenir en terme de mortalité périnatale et de malformations sévères des taux comparables à la population générale. Les complications principales de la grossesse chez ces patientes sont directement liées à l'équilibre glycémique.

Ainsi, on souhaiterait un impact minime de la grossesse sur le diabète avec une qualité de vie acceptable qui permet une meilleure observance du traitement et donc un diabète mieux équilibré.

En quoi le type d'insulinothérapie et d'insuline peuvent-ils aider à atteindre ce résultat ?

- ✓ Les schémas à utiliser absolument sont les « basal-bolus ». Comme expliqué précédemment, ils diminuent les risques liés au diabète pendant la grossesse et sont les plus près de la physiologie.

- ✓ Ensuite la pompe semble être un élément de choix pour la grossesse mais celle-ci doit être parfaitement acceptée et comprise par la patiente au risque sinon de ne pas jouer son rôle.
- ✓ Les insulines analogues permettent d'obtenir une glycémie plus stable, des taux postprandiaux plus faibles et des hypoglycémies moins fréquentes. Grâce à leur profil cinétique, elles sont plus proches de la physiologie et permettent d'obtenir plus facilement et plus rapidement l'équilibre attendu. De plus, l'observance du traitement est plus importante chez les femmes ayant recours à ce type d'insuline. L'objectif d'une $Hb_{A1C} < 7\%$ est ainsi plus facile à atteindre.
- ✓ Ces insulines ont prouvé leur sûreté en terme de malformations, de fausses couches, les taux sont comparables aux grossesses sous insulines humaines. Il n'y a pas non plus d'augmentation des complications lors de la grossesse (en effet ces insulines semblent ne pas traverser la barrière placentaire). (22)
- ✓ Ceci n'est valable que pour les analogues rapides, les analogues lents n'ont pas prouvé leur sûreté en terme de malformations. Ces analogues lents stimulent en effet les récepteurs de l'IGF-1 un facteur de croissance qui pourrait altérer celle du fœtus. Ces insulines ne doivent donc pas être administrées pendant la grossesse tant que la question de leur innocuité n'est pas réglée (18) (8).
- ✓ Ainsi le traitement de choix pendant la grossesse semble être la pompe et les analogues rapides. A noter que seul le traitement choisi, compris et accepté par la patiente sera le traitement qui aura le plus d'efficacité. (22)



Etude clinique au CHU de Nantes

II. Étude clinique au CHU de Nantes

A. Introduction

Depuis quelques années, les insulines analogues sont présentes sur le marché et de plus en plus utilisées. Divers schémas sont à disposition des endocrinologues pour essayer d'obtenir un équilibre optimal du diabète pendant la grossesse chez une diabétique de type I, sachant que celui-ci est garant de moindre complication.

Une méta-analyse Cochrane a été publiée en 2006 (22). Elle avait pour objectif de comparer les 2 types d'insuline (analogue ou humaine) et les différents types de schémas (pompe ou injection). Cette étude conclue à une supériorité de manière significative des analogues en terme d' Hb_{A1C} (-0.1%), et d'hypoglycémies sévères par mois(-0.2%). La pompe associée aux analogues permet une diminution l' Hb_{A1C} (-0.2%).

Observe-t-on les mêmes avantages chez les patientes diabétiques de type I enceintes ?

L'objectif de cette étude est ainsi d'évaluer et de comparer l'implication de l'insulinothérapie (en terme de traitement et de schéma) dans le devenir des grossesses chez les patientes diabétiques de type I.

B. Méthodologie

a) Type d'étude

C'est une étude rétrospective cas-témoins. Elle compare les femmes ayant recourt à des insulines analogues et des femmes utilisant des insulines humaines. Le type de schéma qu'elles utilisent (pompe ou injection) est également comparé.

b) Population étudiée

Les dossiers retenus sont ceux des patientes diabétiques de type I ayant menée une grossesse > 22SA au CHU de Nantes sur les périodes du 1^{er} Janvier 1996 au 31 décembre 1999 et du 1^{er} Janvier 2003 au 31 décembre 2006. Ces dates ont été retenues car la généralisation des insulines analogues au cours de la grossesse date des années 2000.

Un relevé des cahiers d'accouchements a permis de retrouver les patientes correspondant aux critères de l'étude.

c) Le relevé des données, la méthode d'analyse

Le relevé s'est fait manuellement dans les dossiers d'obstétrique et d'endocrinologie sur une grille d'analyse personnelle. (Cf. annexe 2)

Quelques données doivent être précisées :

Macrosomie : celle-ci a été définie comme un poids de naissance supérieur au 90ème percentile à terme correspondant

Les complications obstétricales pendant la grossesse : sont pris en compte la prééclampsie la présence d'une protéinurie, l'aggravation de la néphropathie, la MAP, l'hydramnios et l'excès de liquide.

L'hospitalisation : toutes hospitalisations pendant la grossesse quelque soit le motif ; celui-ci étant précisé ensuite

Le logiciel épi-data-analysis a servi à l'analyse des données. Le test du Chi2 est utilisé pour les comparaisons de pourcentages. En cas d'échantillon peu important le test de Fischer prend sa place. Pour les comparaisons de moyennes, le test de Student est utilisé.

C. Résultats

Au total 71 dossiers ont été étudiés sur une période de 6 ans. Divers groupes ont été comparés :

- L'utilisation des insulines analogues rapides versus insuline humaine rapide
- L'utilisation d'une pompe versus les multi-injections
- L'utilisation d'une pompe+analogue rapide versus injection+insuline humaine rapide
- Les patientes utilisant le schéma « pompe » avant la grossesse versus les patientes ayant eu recours à la pompe pendant la grossesse.

1) Description générale de la population étudiée

Cette étude concerne 71 patientes diabétiques de type I, en majorité primipare (56%), d'âge moyen $29 \pm 4,54$ ans et de BMI moyen 23.16 ± 3.57 .

a) Le diabète

La durée moyenne d'évolution de leur diabète est de 13.89 ± 6.89 ans (avec minimum=1an et maximum 29 ans). Des complications liées à leur diabète sont retrouvées dans 14 cas. 7 patientes ne présentent qu'une rétinopathie en général stabilisée en début de grossesse. 6 de ces femmes ont une néphropathie en début de grossesse et 2 sont atteintes de neuropathie. (Cf. tableau II)

Si la classification de White est utilisée (Cf. annexe 5), dans notre étude il y a 25 patientes présentant un diabète de classe B, 24 ont un diabète classe C et 14 un classe D.(cf. tableau I)

Il est apparu logiquement dans notre étude une relation significative entre la durée du diabète des patientes et l'existence de complications préexistantes à la grossesse.(19 ± 3.4 ans max=24,min=12 versus $11,8 \pm 6,8$ max=29ans, min=2.9 p=0.0003).

Dans aucun des dossiers et pour aucune des patientes il n'a été relevé une aggravation de leur rétinopathie. Le statut de celle-ci restait identique tout au long de la grossesse lors des contrôles ophtalmologiques.

Tableau I classification de White et HbA1C moy

Classe diabète	Nombre	HbA1c moyenne pendant la
B	25	6,70
C	24	7,11
D	14	6,76
F	1	
G	4	7,58
H	0	0
R	3	7,23

b) La grossesse

➤ **La programmation**

Elle concerne 37 grossesses sur les 71 (52%). Dans ce cas, l'hémoglobine glyquée moyenne est significativement meilleure que pour les grossesses non programmées ($p=0.00045$). Aucune différence n'est observée au niveau des complications obstétricales (hydramnios, excès de liquide, RCIU ou pré éclampsie), du terme de l'accouchement, du poids de naissance, ou de macrosomie. (Cf. tableau II)

Tableau II Grossesses programmées

	Grossesses non programmées	Grossesses programmées	p
Nombre	33	37	
HbA1c conception	8,75±1,50	7,19±0,91	ns
HbA1c à l'accouchement	6,85±0,91	6,40±0,86	ns
HbA1c conception<7%	4(13,3%)	16(51,6%)	0,001
HbA1c à l'accouchement<7%	16(51,6%)	21(75%)	ns
HbA1c moyenne	7,21±0,79	6,66±0,71	0,0045
Durée du diabète	13,48±6,88	13,27±7	ns
Complication préexistantes	8(24,2%)	6(16,2%)	ns

➤ *L'équilibre glycémique*

Les glycémies des patientes n'ont pu être relevées car l'étude est basée sur une étude des dossiers et le relevé des glycémies n'y figurait pas. L'équilibre glycémique a été évalué grâce aux hémoglobines glyquées.

La moyenne des Hb_{A1C} des patientes sont de 6.93 ± 0.79 %.

62% des patientes ont à l'accouchement une Hb_{A1C} <7%.

Nous retrouvons une relation significative entre la présence de macrosomie à la naissance et la moyenne des Hb_{A1C} pendant la grossesse. Chez les patientes avec un enfant macrosome à la naissance leur Hb_{A1C moy} est de 7.30 ± 0.66 contre 6.64 ± 0.78 ($p=0.0004$).

De plus il y a 2.24 fois moins de chance pour qu'une patiente donne naissance à un enfant macrosome si son Hb_{A1C} à l'accouchement est inférieure à 7% ($p=0.0001$ OR=[1.42,4.24])

➤ *Les complications de la grossesse*

53.5% des grossesses se sont compliquées au niveau obstétrical. 70% des patientes incluses dans l'étude ont été hospitalisées pour une durée moyenne de séjour de 9.8 jours. 30% des patientes étaient hospitalisées pour une raison endocrinologique seule (mise en place d'une pompe, changement de schéma, éducation diabétique).

Nous ne retrouvons pas dans notre étude de relations entre la durée du diabète et les complications obstétricales ($p=0.12$) ou le développement d'une pré éclampsie ($p=0.13$).

Le taux de pré-éclampsie est de 15%. Nous retrouvons une relation entre la présence de complications avant la grossesse liée au diabète et le développement d'une pré-éclampsie ($p=0.03$ $RR=1.55$ avec $OR[0.90,2.69]$ IC 95%). Il est retrouvé, même si l'échantillon est petit, un risque plus important pour ces patientes d'accoucher prématurément quand elles ont une pré-éclampsie. ($p=0.035$ avec un $RR=1.91$ avec $OR [0.86-4.25]$ IC 95%)

c) L'accouchement

Le taux de césariennes est de 56% dont 37% avant le travail. 42% des patientes sont déclenchés. Une dystocie des épaules est retrouvée. 2 hémorragies de la délivrance ont été relevées soit 2.9%. En ce qui concerne l'accouchement voie basse, on peut noter 6 forceps (soit 17.5% des accouchements voie basse) et aucune ventouse. Le terme moyen de l'accouchement est de 36.62 SA.

d) Le nouveau-né

Le terme moyen de la naissance est de $36.63 \pm 2.43j$ avec un poids moyen pour ces nouveau-nés de $3283 \pm 766gr$.

35.2% des naissances sont prématurées. Il existe une relation significative entre la prématurité et l' $Hb_{A1C\ moy}$ ($p=0.02$) avec pour les naissances prématurées une $Hb_{A1C\ moy} = 7.23 \pm 0.68$ contre 6.78 ± 0.56 .

Dans 46.5% des cas, une macrosomie a été diagnostiquée. Logiquement il est retrouvé une relation significative entre la présence d'une macrosomie à la naissance et les complications néonatales ($p=0.02$) avec pour la population des macrosomes 1.72 fois plus de risques de développer des complications ($OR [1.05-2.84]$ avec IC à 95%). Comme on l'a vu précédemment plus l' $Hb_{A1C\ moy}$ est correcte moins le risque pour le nouveau né d'être macrosome à la naissance est important.

Le taux de malformations est de 7.5% (66 enfants, dont 5 sont porteurs d'une malformation : ont été décrits un syndrome de Prader Wili, un micro colon gauche, des héli vertèbres, une CIV avec un shunt droit-gauche, un pied bot).

À la naissance l'Apgar moyen est de respectivement 8.97 et 9.74 à une et cinq minutes de vie.

46.3% des enfants ont présenté des complications à la naissance d'ordre respiratoire pour 25% d'entre eux ou à type d'hypoglycémies pour 21% des enfants. A noter que 4 enfants avaient une cardiomyopathie ayant pour origine vraisemblablement leur hyperinsulinisme fœtal. En ce qui concerne les complications néonatales il existe une relation entre leur présence à la naissance et l'Hb_{A1C moy} pendant la grossesse ($p=0.018$ avec une $Hb_{A1C moy}=7.12\pm0.79$ contre 6.67 ± 0.69)

Le taux de transfert de ces enfants en néonatalogie, réanimation néonatale, ou soins intensifs est de 74% (61% des transferts se font sur des enfants à terme mais qui présentent à priori des complications liées au diabète de leur mère). La durée moyenne de séjour est de 9.1jours (ce chiffre incluant les transferts liés à la prématurité ou au diabète). Cf. tableau V

2) L'utilisation des insulines analogues rapides versus insulines humaines rapides

a) Le diabète

Les patientes sous insulines analogues rapides ont les mêmes caractéristiques que celles utilisant les insulines humaines rapides mais la durée d'évolution de leur diabète est significativement supérieur : 15.29 ± 8.04 versus 11.73 ± 5.47 ans chez les patientes qui ont recours aux insulines humaines. ($p=0.02$).

Nous notons également que la proportion des fumeuses est plus importante chez les patientes utilisant les insulines analogues ($p=0.04$).

Concernant la néphropathie l'échantillon est trop petit pour pouvoir véritablement conclure. (Cf. tableau III)

Tableau III Caractéristiques générales

Caractéristiques	Population générale	insuline analogue	insuline humaine	p
Nombre	71	31 (43,6%)	40 (54,34%)	
Age	29,75 ±4,54	30,42 ±4,10	29,23 ±5,04	ns
Tabac	13(18,3%)	9(29%)	4(10%)	0,04
Primipare	40(56%)	21 (67,7%)	19 (47,5%)	ns
Programmation	37(52%)	15(48,4%)	22(56,4%)	ns
IMC	23,16±3,57	23,26±3,99	23,08±3,25	ns
Durée du diabète	15,29±8,03	15,29±8,04	11,73±5,47	0,02
Complications liées au diabète	14(19,7%)	8(25,8%)	6(15%)	ns
rétinopathie	13(92%)	8(100%)	5(83%)	ns
néphropathie	6(8%)	1(3,2%)	5(12,5%)	0,04
neuropathie	2(2,8%)	1(3,2%)	1(2,5%)	ns

b) La grossesse

➤ **La programmation**

Nous n'avons relevé aucune différence en terme de programmation de grossesse entre ces deux populations

➤ **L'équilibre glycémique**

Dans cette étude l'équilibre glycémique est identique en terme d'hémoglobine glyquée entre ces deux échantillons. (Cf. tableau IV).

Le taux de patientes ayant présenté des hypoglycémies sévères est similaire dans les deux groupes.

Tableau IV Hémoglobine glyquée à la conception et pendant la grossesse

	<i>Population générale</i>	<i>insuline analogue</i>	<i>insuline humaine</i>	<i>p</i>
HbA1c conception	7,96±1,45	7,89±1,46	8,02±1,47	ns
HbA1c conception<7%	20 (32,7%)	10 (32,3%)	10 (33,3%)	ns
HbA1c à l'accouchement	6,64±0,91	6,6±0,75	6,67±1,03	ns
HbA1c à l'accouchement<7%	37(62,7%)	16	21	ns
HbA1c moyenne pendant la grossesse	6,93±0,79	6,89±0,72	6,97±0,86	ns
Patiente ayant signalé hypoglycémies sévères	39(56%)	17(55%)	22(56%)	ns

➤ **Complications obstétricales**

Il n'est relevé aucune différence significative en terme de complications de la grossesse entre les deux échantillons. (Cf. tableau V).

En ce qui concerne l'hydramnios, les deux échantillons à comparer sont petits et nous ne pouvons pas conclure de manière certaine (OR=4.29 [0.89-23.34])

Tableau V Complications pendant la grossesse

	<i>Population générale</i>	<i>insuline analogue</i>	<i>insuline humaine</i>	<i>p</i>
Complications obstétricales	38 (53,5%)	17(54,8%)	5(12,8%)	ns
préclampsie	11(15,7%)	6(19,4%)	21(52,5%)	ns
hydramnios	11(15,5%)	8(25,8%)	3(7%)	0,05
hospitalisation pendant la grossesse	49 (69%)	22(71%)	27(67,5%)	ns
Hospitalisation pour raison obstétricale	34(66,7%)	12(54,5%)	22(75,9%)	ns

c) L'accouchement

Il n'est pas relevé de différence notable entre ces deux populations au niveau de l'accouchement. Les taux de césariennes et d'accouchements voie basse sont similaires. (cf. tableau VI)

Tableau VI Déroulement de la naissance

	<i>Population</i>	<i>insuline analogue</i>	<i>insuline humaine</i>	<i>p</i>
taux césarienne avant travail	26(37,4%)	13(41,9%)	13(33,3%)	ns
taux de césarienne	36 (51%)	15(48%)	21(52%)	ns
taux de voie basse	34(49%)	16(52%)	18(48%)	ns
Taux de déclenchement	30(42%)	14(45,2%)	16(41%)	ns

d) Le nouveau-né

Les deux populations de nouveau-nés sont identiques. A noter cependant une diminution des transferts dans la population « insuline analogue » de manière significative $p=0.01$ avec 58% de transfert contre 87% pour la population insuline humaine. (Cf. tableau VI)

Tableau VII conséquences néonatales

	<i>Population générale</i>	<i>insuline analogue</i>	<i>insuline humaine</i>	<i>p</i>
Age gestationnel (semaine)	36,62±2,43	36,77±2,01	36,50±7,49	ns
naissance avant 37SA	25(35,21%)	11(35,48%)	14(35%)	ns
<i>Poids de naissance</i>	3283±766 gr	3230±602 gr	3325±877 gr	ns
>4000gr	9(12,7%)	1 (3,2%)	8(20%)	ns
<2500gr	12(16%)	6 (19,3%)	6(15%)	ns
macrosomie	33(46,5%)	12(38,7%)	21(52,5%)	ns
<i>Score d'apgar</i>				
1min	8,97±2,14	9,10±2,02	9,10±1,75	ns
5min	9,74±0,89	9,60±1,25	9,85±0,48	ns
ph artériel	7,20±0,08	7,18±0,08	7,21±0,08	ns
malformations congénitales	5 (7,2%)	1(2,6%)	4(12,9%)	ns
Complications néonatales	31(46,27%)	14(45,2%)	17(47,2%)	ns
Détresse respiratoire	17(25%)	7 (22,%)	10 (25%)	ns
Hypocalcémie	11(17%)	6 (19,3%)	5 (12,5%)	ns
hypoglycémie néonatale	14(21%)	7(22,6%)	7(19,4%)	ns
hyperbilirubinémie	10(14,7%)	7(22,6%)	3(8,3%)	ns
MMH	8(11,7%)	3(10%)	5(14%)	ns
transfert	52(74%)	18(58%)	34(87%)	0,01

3) L'utilisation d'une pompe versus les multi-injections

Il a été ici comparé les patientes ayant recours à une pompe avec n'importe quelle insuline (analogue ou humaine) avec les patientes ayant recours à un schéma multi-injections.

➤ *Données générales*

Ces deux populations sont quasiment identiques. À noter que les patientes sous pompe ont à priori un IMC plus important.

➤ *L'équilibre glycémique*

Aucune différence n'est relevé sur le plan de l'équilibre du diabète et des hémoglobines glyquée. À noter cependant une tendance pour les patientes sous pompe à avoir une $Hb_{A1C} < 7\%$ à l'accouchement. ($p=0.07$ avec 71% des patientes sous pompe ayant une $Hb_{A1C} < 7\%$ contre 47% pour les injections). Il n'y pas non plus de différence en terme de survenue d'hypoglycémies graves ou d'acidocétoses.

➤ *La grossesse et l'accouchement*

Il n'est noté aucune différence au niveau du déroulement de la grossesse et de l'accouchement entre ces deux populations.

➤ *Le nouveau né*

En terme de complications néonatales, de transfert, de malformations congénitales il n'est noté aucune différence entre ces deux populations.

Tableau VIII résultats de la comparaison « pompe et injection »

Données	Pompe	Injection	p
Nombre	41(57,7%)	30(42,2%)	
Age	30,02±4,72	29,37±4,33	ns
Tabac	8(19,5%)	5(16,7%)	ns
Primipare	24 (58,5%)	16(53,3%)	ns
Programmation	24(58,5%)	13 (44%)	ns
IMC	23,86±3,98	22,19±2,68	0,05
Concernant le diabète			
Durée du diabète	14,66±7,15	11,40±6,13	ns
Complications liées au diabète	8(19,5%)	6(20%)	ns
HbA1c à l'accouchement	6,61±0,67	6,69±1,16	ns
HbA1c conception	7,89±1,75	8,07±2,85	ns
HbA1c conception<7%	13(33%)	7(31%)	ns
HbA1c à l'accouchement<7%	27(71%)	10(47%)	0,07
hypoglycémies sévères	26(66,7%)	15(48,4%)	ns
L'enfant			
Age gestationnel (semaine)	36,34±2,57	37,0±2,22	ns
naissance avant 37SA	16(39%)	9(30%)	ns
Poids de naissance	3311,71±851	3245,80±645	ns
macrosome	17 (41%)	16 (53%)	ns
complications néonatales	20 (50%)	11(40%)	ns

4) L'utilisation d'une « pompe+analogue rapide » versus « injection+insuline humaine rapide »

Ces résultats présentent la comparaison entre l'utilisation par les patientes d'une pompe et d'un analogue rapide de l'insuline versus multi-injection et insuline humaine rapide.

➤ Données générales

Les patientes sous pompe et analogue rapide ont une durée de leur diabète qui est significativement plus importante (15.56 ans $\pm$ 8.19 versus 10.75 ans $\pm$ 4.77). Sur les autres critères les deux populations ne diffèrent pas.

➤ L'équilibre glycémique

Il n'est retrouvé aucune différence concernant l'équilibre glycémique de ces patientes ni au niveau des hypoglycémies ou acidocétose.

➤ La grossesse et l'accouchement

Il n'est noté aucune différence au niveau du déroulement de la grossesse et de l'accouchement entre ces deux populations.

➤ Le nouveau né

On pourra noter que le taux des macrosomes à la naissance a tendance à être moins important dans le groupe « pompe et analogue rapide » ($p=0.06$). Le taux de transfert est quand à lui significativement moins important dans le groupe des « pompe-analogue » ($p=0.03$).

Tableau IX résultats de la comparaison « pompe-analogue et injection-humaine »

Données	insuline analogue et pompe	insuline humaine et injection	p
Nombre	25	20	
Age	30,20±5,04	28,65±3,86	ns
Tabac	7(28%)	2(10%)	ns
Primipare	17(63%)	10(37%)	ns
Programmation	14 (56%)	9(47%)	ns
IMC	23,64±4,03	22,10±2,43	ns
Concernant le diabète			
Durée du diabète	15,56±8,19	10,75±4,77	0,02
Complications liées au diabète	5(20%)	3(15%)	ns
hypoglycémie sévère	15(65,2%)	8(34,8%)	ns
HbA1c à l'accouchement	6,50±0,74	6,68±1,25	ns
HbA1c conception	7,80±1,94	8,11±3,73	ns
HbA1c conception<7%	9(35%)	5(41%)	ns
HbA1c à l'accouchement<7%	16(72%)	6(46%)	ns
L'enfant			
Age gestationnel (semaine)	36,42±2,27	36,77±2,53	ns
naissance avant 37SA	11(61,1%)	7(38,9%)	ns
Poids de naissance	3156±643	3229±657	ns
macrosome	7(28%)	11(55%)	0,06
complications néonatales	13(52%)	8(47%)	ns
transfert	16(64%)	18(94%)	0,03

5) Les patientes utilisant le schéma « pompe » avant la grossesse versus les patientes ayant eu recours à la pompe pendant la grossesse.

Au vu de tous nos résultats précédents, il nous a paru intéressant de comparer ses deux groupes pour savoir si la pompe pouvait avoir un réel impact en terme d'équilibre rapide

19 patientes ont été amenées à changer de traitement en cours de grossesse, souvent pour des problèmes d'équilibre de leur diabète. Cela représente 26% des patientes et 46% des patientes sous pompe.

Il a été noté que les patientes ayant opté avant leur grossesse pour la pompe ont une durée de diabète significativement supérieur ($17,4\text{ans} \pm 6.6$ max=29ans mini=7ans versus $11.5\text{ans} \pm 6.6$ max=25ans min=4ans) $p=0.007$. Ces patientes programment également plus souvent leur grossesse ($p=0.008$).

Pour tous les autres critères retenus dans notre étude il n'est noté aucune différence en terme de complications de la grossesse. fœtales ou néonatales.

Les patientes sous pompe avant la grossesse ayant un diabète plus ancien même en programmant leur grossesse semblent s'aligner en terme de risques sur celles ayant recouru à une pompe pour un diabète déséquilibré.

Tableau X : résultats de la comparaison pompe avant grossesse et pompe en cours de grossesse

Données	grossesse commencée sous pompe	Patientes ayant eu recours à la pompe en cours de grossesse	p
Nombre	22	19	
Age	30.1±4.21	29±5.17	ns
Tabac	3 (13.6%)	5 (26.3%)	ns
Primipare	12 (54.5%)	12 (63.2%)	ns
Programmation	17 (77.3%)	7 (36.8%)	0.009
IMC	23.6±2.8	24.1±5	ns
Concernant le diabète			
Durée du diabète	17,3±6.6	11.5±6.5	0,007
Complications liées au diabète	5(22,7%)	3(15,8%)	ns
HbA1c à l'accouchement	6,70±0,74	6,52±0,90	ns
HbA1c conception	7,61±1,18	8,25±1,45	ns
HbA1c conception<7%	9(40,9%)	4(23,5%)	ns
HbA1c à l'accouchement<7%	5(26,3%)	6(31,6%)	ns
HbA1c moyenne	6,8±0,61	6,98±0,85	ns
L'enfant			
Age gestationnel (semaine)	36,26±2,88	36,43±2,24	ns
naissance avant 37SA	7 (31,8%)	10 (52,6%)	ns
Poids de naissance	3358,2±908	3257,9±801	ns
macrosome	9 (40,9%)	8(42,1%)	ns
complications néonatales	11 (50%)	9 (47,4%)	ns
transfert	17 (77,3%)	13 (68,4%)	ns

D. Discussion

L'utilisation des analogues a commencé à se généraliser dans les années 2000. Chez les patients diabétiques de type I, elles ont prouvé leur efficacité et leur sûreté en terme de diminution des glycémies postprandiales et du nombre d'hypoglycémies sévères essentiellement nocturnes. Qu'en est il chez la patiente diabétique de type I enceinte ?

Chez ces patientes, en effet, le pronostic dépend surtout de l'équilibre glycémique qui doit être parfait en pré-conceptionnel et optimal pendant la grossesse.

Les insulines et le schéma insulinique sont-ils des facteurs qui peuvent influencer cet équilibre ?

Si non quels autres facteurs peuvent influencer le pronostic ?

1) L'utilisation des insulines analogues rapides versus insulines humaines rapides

● Caractéristiques de la population étudiée

Les patientes sous insulines analogues ont une durée de leur diabète significativement plus longue que les patientes sous insulines humaines. De même, les patientes sous analogues ont une part plus importante de fumeuses. Ces caractéristiques ne sont retrouvées dans aucune autre étude similaire.

● L'équilibre glycémique

Dans notre étude, nous n'avons pas démontré que l'utilisation des analogues améliore l'équilibre glycémique pendant la grossesse.

En effet, celui-ci est similaire en terme d'Hb_{A1C}, pendant toute la grossesse, entre les deux groupes (analogue et humaine). La comparaison des glycémies postprandiales n'a pas pu être faite car l'étude est rétrospective et basée sur l'étude de dossiers. Le relevé des glycémies, qui aurait pu être intéressant, n'y figure que rarement.

Dans la littérature, les études sont essentiellement rétrospectives et ont de faibles échantillons (la population de diabétique de type I est peu nombreuse et celle des femmes enceintes encore plus.) Cependant, Persson and al en 2002 dans une étude prospective et randomisée avec une trentaine de patientes, a montré une diminution significative des glycémies post prandiales après le déjeuner ($p < 0.01$). (23). De même que Loukovaara and al dans une des seules études prospectives en 2003 sur 69 patientes diabétiques de type I a également montré cette diminution. Récemment une étude randomisée rétrospective et multicentrique (322 patientes) de Mathiesen and al a aussi montré l'efficacité des insulines analogues sur les glycémies post prandiales ($p < 0.004$). (24) Cependant ces trois études n'ont pas retrouvé une amélioration significative de l' Hb_{A1C} . L'analyse récente de la littérature par Gamson K and al, et Jovanovic L datant de 2007 confirme ses données. (5) (25)

Seule la méta –analyse Cochrane en 2006 retrouvait une diminution de l' Hb_{A1C} de 0.1%. Doit-on parler d'amélioration réelle ? Quelle est en effet la valeur d'une différence même significative de 0.1% pour l' Hb_{A1C} ? Il existe pour cette mesure une certaine variabilité. Cette différence pourrait correspondre alors à celle-ci sans véritablement signifier une diminution en faveur des analogues. Il n'est à ce jour pas possible de conclure à l'efficacité des analogues en terme de diminution de l' Hb_{A1C} au vue de la littérature.

● Les hypoglycémies

Les études qui comparent ces deux insulines chez les patients diabétiques démontrent qu'il existe une diminution des épisodes d'hypoglycémies sévères ainsi que des hypoglycémies nocturnes de manière significative (étude Cochrane -0.2% pour les insulines analogues)

Dans notre étude, aucune différence en terme d'hypoglycémie n'a été relevé. Ceci peut s'expliquer du fait de l'étude des dossiers : seules les hypoglycémies citées par les patientes ou constatées par les praticiens ont été relevées. Elles ont donc sûrement été sous évaluées et ne sont basées que sur des critères cliniques.

En ce qui concerne les études sur les femmes enceintes, Persson and al démontrent une diminution des hypoglycémies graves mais une part plus importante d'hypoglycémies modérées ($<3\text{mmol/l}$ 0.60g/l) avec les insulines analogues. L'étude de Mathiesen and al indique une diminution nette également des hypoglycémies sévères sans impact sur les hypoglycémies modérées ou nocturnes.

● Les effets fœtaux néonataux et maternels

Dans notre étude le taux de malformations congénitales entre les deux populations est identique. Il n'est retrouvé aucune différence significative entre les effets fœtaux ou néonataux.

Il existe cependant dans notre étude un taux de transfert moins important en faveur des insulines analogues. Ceci semble au vue des résultats de la littérature, s'expliquer par une évolution de la prise en charge. Les pédiatres ne transfèrent plus systématiquement les enfants de mères diabétiques mais seulement ceux ayant besoin de soins rapprochés. (14)

Mathiesen and al et Persson ne retrouvent aucune différence entre les nouveau-nés ou les conséquences maternelles de la grossesse (taux de césarienne identique, taux de pré éclampsie similaire poids des nouveau-nés identiques..).

L'étude Cochrane et les différentes méta-analyses ne reportent aucune incidence fœtal en terme de malformation pour les insulines analogues comparées aux insulines humaines. Toutes concluent à une sureté des ces insulines sur le plan fœtal. (5) (24) (22) (25).

● La rétinopathie

Un des inconvénients au début de l'utilisation plus large (et donc aux femmes enceintes) des analogues était semble-t-il la découverte plus fréquente de rétinopathie pendant la grossesse ou la progression de celle-ci.

Dans notre étude le taux de rétinopathie est de 18%. Seule une patiente n'avait pas stabilisée celle-ci avant la conception (découverte fortuite de la grossesse). Aucune rétinopathie n'a été dans notre étude découverte pendant la grossesse et toutes sont restées stables.

Dans l'étude de Persson and al 50% des patientes présentent une rétinopathie. Ce taux paraît élevé comparé à notre étude mais son échantillon est petit. Mathiesen and al ont eue un taux de 27% ce qui paraît plus proche de la réalité.

Il n'a dans ces deux études aucune différence entre les deux groupes en terme de progression de cette complication pendant la grossesse ou d'apparition de rétinopathie qui pourrait être incombé aux insulines analogues.

La satisfaction des patientes

Par manque de temps il n'a pas été possible dans notre étude de relever l'impact des insulines analogues en terme de satisfaction des patientes.

Pour un diabétique l'observance du traitement est essentiel pour obtenir un équilibre optimal surtout pendant la grossesse.

Un questionnaire « Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) » permet une évaluation initiale du patient sur différents aspects de son traitement : satisfaction, confort, connaissance de sa pathologie, survenue d'hypo- et d'hyperglycémies. Ce questionnaire comporte 8 items avec des scores variant de 0 à 6.

Ce questionnaire est utilisé à chaque fois que l'on souhaite évaluer la satisfaction d'un patient diabétique au sujet de son traitement.

Mathiesen and al dans leur étude ont retrouvé un score nettement meilleur pour les insulines analogues (87.6 ± 12 contre 83.4 ± 15.3 avec $p=0.031$) ainsi que Bhattacharyya and al (26.3 ± 2.3 versus 18 ± 8.9 avec $p=0.0005$) La méta-analyse Cochrane arrive également à cette conclusion pour quatre de ces études dont celles concernant les femmes enceintes. Le critère qui ressort le plus est la notion de flexibilité des repas possible avec les insulines analogues. (24) (26) (22)

Les analogues rapides ne permettent donc pas à eux seuls d'améliorer l'équilibre global du diabète pendant la grossesse mais ils semblent améliorer l'observance du traitement par leur flexibilité d'utilisation.

2) L'utilisation d'une pompe versus les multi-injections

Au vu des ces résultats, nous avons été amené à comparer les patientes sous pompe et sous injections en émettant l'hypothèse que le schéma « pompe » permettait un meilleur équilibre du diabète.

La pompe est en effet utilisée pour équilibrer rapidement un diabète et dans notre étude un grand nombre de patientes ont été amenées à changer leur traitement pour passer sous pompe. Aucune différence significative cependant n'a pu être mise en évidence.

Une récente méta-analyse Cochrane a traité de cette comparaison : leur conclusion ne permettait pas comme dans notre étude de mettre en évidence la supériorité de la pompe sur les injections. En effet, il existe à ce jour très peu d'essais contrôlés randomisés comparant les pompes aux traitements intensifs par injection pour les femmes enceintes. (27)

Une étude française rétrospective, de 1999 à 2003 de Hiéronimus and al, à comparé ces deux traitements : l'équilibre glycémique, les conséquences fœtales et néonatales ainsi que les complications de la grossesse sont identiques dans leur deux groupes. Ils retrouvent cependant une augmentation des césariennes dans leur étude (ce qui est expliqué par le fait que leurs patientes sous pompe ont un diabète plus ancien et plus compliqué). (28) Cependant, l'équilibre du diabète est identique dans ces deux groupes. Pourtant, le traitement par pompe est réservé aux patientes avec un diabète ancien ou mal équilibré à un moment donné. Or, il n'est retrouvé aucune différence en terme de complications néonatales fœtales ou de la grossesse. Ces résultats suggèrent que la pompe ne présente pas d'avantage à être utilisée à titre systématique. Elle pourrait permettre, (quand elle est utilisée pour « rattraper » un équilibre, ou chez une patiente avec un diabète compliqué) de s'aligner en terme de risque sur les autres patientes. Ceci est confirmé en partie par notre étude.

Nous avons, en effet, poursuivi notre analyse au sujet des pompes en comparant les patientes ayant recours à ce type de schéma en début de grossesse par rapport à celles qui l'utilisent en cours de grossesse. Le but, de changer le schéma insulinaire dans ce sens, est d'obtenir rapidement un équilibre glycémique correct. Cette comparaison est limitée : elle ne prend pas en compte le terme de la grossesse auquel le changement a eu lieu, ni la rapidité avec laquelle l'équilibre a été atteint. Cependant les patientes, dans notre étude, qui ont commencé leur diabète sous pompe ont un diabète plus ancien et programment de façon significative plus souvent leur grossesse. Il n'est retrouvé, ensuite aucune autre différence entre les deux groupes (complications néonatales, de la grossesse, ou de l'accouchement). Cela confirme notre hypothèse : la pompe peut être intéressante pour rattraper un équilibre mais pas à titre systématique. Ainsi pour pouvoir véritablement conclure sur la supériorité d'un tel traitement, il serait nécessaire d'avoir une étude comparant le schéma pompe versus multi-injections sans le changer pendant la grossesse. Mais cela reste très difficile en pratique sachant que le pronostic fœtal maternel et néonatal dépendent essentiellement de l'équilibre glycémique qu'il faut obtenir à tout prix pendant la grossesse.

Par ailleurs, la méta analyse Cochrane démontre une petite amélioration (à interpréter avec prudence) de l'Hb_{a1c} quand la pompe est associée aux analogues. ($p=0.05$ -0.2% pour cette association). Dans notre étude nous avons comparé le schéma pompe-analogue versus injections-humaine. Nous ne retrouvons pas cette différence. Notre échantillon, cependant, est petit. Aucune étude de ce type n'a été menée jusqu'ici dans la littérature chez la femme enceinte.

3) Les autres facteurs influençant le pronostic : complications préexistantes, programmation de la grossesse

Dans notre étude il n'est retrouvé aucune relation entre la durée du diabète et le développement de complications fœtales néonatales ou maternelles. Par contre nous avons retrouvé une relation significative entre le développement d'une pré éclampsie, de complications néonatales et la notion de complications préexistantes à la grossesse.

Au niveau de l'équilibre glycémique, notre analyse conclu a un meilleur pronostic lors d'une programmation de la grossesse et d'un bon équilibre pendant celle-ci. Or la programmation n'est dans notre étude que de 52% ce chiffre étant conforme aux autres études concernant cette population. (55% pour Hiéronimus and al, 43% pour l'enquête multicentrique française commandée par l'ALFEDIAM). (13) (28) De plus, la macrosomie, dans notre étude, est par exemple moins présente chez les femmes qui ont programmé leur grossesse ou qui arrive au 9^{ème} mois avec une Hb_{A1c} <7%.

Il apparaît donc, que les patientes diabétiques les plus à même de développer des complications, sont celles qui n'ont pas programmé leur grossesse, qui ont des complications pré existantes à celle-ci et qui n'obtiennent pas un équilibre correct pendant cette période.

Les patientes qui à priori n'ont pas de complications préexistantes même avec une durée de diabète importante si elles ont programmé leur grossesse n'ont pas plus de risque de développer des complications.

4) Conclusion

Au vue de tous ces résultats et des données scientifiques que nous avons pu réunir, il semblerait que les insulines analogues possèdent un avantage en terme de glycémie post prandiale et de satisfaction des patientes tout en assurant la sureté pour la future mère et son enfant. Chez une patiente diabétique, l'observance du traitement est primordial ; ces insulines analogues semblent donc être un traitement de choix pendant la grossesse car elle garantissent une qualité de vie plus facile pour les patientes.

La pompe, quant à elle, n'a pas démontré sa supériorité en première intention. Quand le diabète est mal équilibré ou quand l'équilibre n'est pas satisfaisant avec les multi-injections, elle garde toute sa place.

De plus, dans notre étude nous avons réussi à démontrer de manière significative que la programmation de la grossesse était un facteur essentiel dans l'issue de celle-ci. En effet, elle garantit un équilibre optimal en pré-conceptionnel, un taux de macrosome moins important à la naissance et des complications moindre pour ces enfants.

Notre étude ne vient que confirmer des données déjà mis en avant dans la littérature. Le Canada et les Etat-Unis en se basant sur des multiples données ont déjà émis des recommandations et des lignes directrices pour leur praticiens. La programmation de la grossesse reçoit la preuve de niveau C en terme de protection pour les complications de cette grossesse. (8) (29)

En France pour atteindre les objectifs de la déclaration de saint Vincent, la totalité des femmes diabétiques devraient programmer leur grossesse.

Quelle place pour la sage-femme
auprès des patientes
diabétiques de type I ?



III. Quelle place pour la sage femme auprès de ces patientes ?

Chez une diabétique de type I la grossesse présente des risques. Le suivi doit donc être fait par un obstétricien en collaboration avec un endocrinologue. La sage femme trouve sa place dans la surveillance de fin de grossesse. En effet, il est nécessaire pour ces femmes à ce moment de la grossesse d'avoir un ERCF 2 fois par semaine, une surveillance de la tension et des MAF également à ce moment là. La sage femme prend alors toute sa place en surveillant les glycémies maternelles et participe ainsi à la collaboration entre les différents acteurs de cette grossesse. Elle aura aussi une place de choix pendant cette surveillance, pour encourager la patiente et valoriser les efforts qu'elle peut faire au quotidien pour maintenir l'équilibre glycémique.

Au moment de l'accouchement la sage femme veille au déroulement correct du travail. La surveillance de celui-ci est identique à celui de tout autre patiente mais la sage femme saura être plus vigilante à une stagnation du travail ou à une non progression du mobile fœtal. Au moment de la naissance il sera nécessaire que l'obstétricien soit présent. Le risque majeur pour l'enfant est la dystocie des épaules. Ces patientes plus à risque d'hémorragie de la délivrance (utérus plus distendu du fait d'un éventuel hydramnios ou macrosome) bénéficieront d'une délivrance dirigée.

La sage femme devra également gérer le jeûne de la patiente diabétique en mettant en place le protocole préparé par l'endocrinologue et en faisant vérifier à la patiente sa glycémie toutes les heures. Il sera également nécessaire de rappeler à celle-ci de diviser ces doses d'insulines par deux après la naissance.

L'enfant de mère diabétique étant sujet aux hypoglycémies il faudra veiller à une alimentation précoce. La sage femme sera vigilante à la naissance à l'adaptation de cet enfant à la vie extra utérine plus particulièrement au niveau respiratoire (plus d'immaturité pulmonaire).

En suites de couches, la sage-femme aura un rôle de prévention au sujet de la nécessité d'un suivi endocrinologique régulier et par la mise en place d'une contraception efficace et adéquate. Elle rappellera à la patiente la nécessité d'un bon équilibre glycémique et les bénéfices de la programmation d'une future grossesse.

Conclusion

Il n'est pas retrouvé de différence clinique pertinente entre les analogues rapides et les insulines humaines au cours de la grossesse. Elles ne semblent donc pas être un facteur intervenant dans le pronostic fœtal ou maternel. Leur impact paraît minime au niveau de l'équilibre du diabète pendant la grossesse (diminution des glycémies postprandiales). Les analogues rapides ont prouvé leur sûreté en terme de malformations fœtales, néonatales même si le recul (une dizaine d'années) paraît encore pour certains minime. On retiendra, malgré tout, l'avantage des analogues rapides de permettre aux patientes de se libérer de quelques contraintes liées à leur maladie, encore plus importantes pendant la grossesse. A ce titre, ils gardent alors toute leur place.

Aucun schéma ne semble préférable pendant la grossesse. La pompe peut être utilisée pour équilibrer rapidement un diabète pendant la grossesse mais elle ne semble pas avoir davantage à être utilisée de manière systématique. Il serait à ce titre, peut être intéressant d'évaluer l'impact réel des pompes et des mises sous pompe pendant la grossesse avec une étude des glycémies des patientes, des HbA1C, des conséquences fœtales et néonatales de manière prospective en les comparant aux femmes qui restent sous injections pendant la grossesse.

Aujourd'hui, le traitement de choix, pendant la grossesse est donc un analogue rapide avec une pompe ou un analogue rapide associé à des injections d'NPH. En effet, même si l'on commence de plus en plus à utiliser les analogues lents ils sont encore à manipuler avec prudence pendant la grossesse car on ne connaît pas leurs effets à long terme.

La programmation de la grossesse, un équilibre optimal, et une coordination entre les différents praticiens, qui prennent en charge ces femmes, sont les critères qui permettent à ce jour d'améliorer le pronostic de la grossesse chez une femme diabétique de type I et ce malgré l'ancienneté du diabète ou les complications présentes.

Enfin, les femmes diabétiques vivent le plus souvent, depuis longtemps, avec leur diabète. La grossesse est un moment où elles doivent fournir un maximum d'efforts pour contrôler leur maladie. L'analyse des déséquilibres glycémiques est parfois plus compliqué, la grossesse accentuant la variabilité glycémique (trouver la cause d'hyperglycémies et l'adaptation des doses peuvent être de véritables casses-tête). Il s'agit donc d'accompagner ces femmes en évitant le plus possible de les culpabiliser au risque qu'elle perdent tout intérêt à gérer leur diabète correctement.

Bibliographie

1. **Timsit J, Larger E, Boitard C.** *Etiologie et physiopathologie du diabète de type 1.* Paris : Elsevier, 1996. pp. 10-366-C-10,11p. Vol. Endocrinologie-nutrition.
2. **De Hertogh, R.** Grossesse et diabète. *Louvain Med.* 2000, Vol. 119, pp. S267-S272.
3. **Research, Diabetes Control and Complications Trial.** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993, Vol. 329, pp. 977-86.
4. **Nielsen LR, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Johansen M, Damm P, Mathiesen ER.** Hypoglycemia in pregnant women with type 1 diabetes: predictors and role of metabolic control. *Diabetes Care.* 2007 Oct 1, Vol. Oct 1.
5. **Gamson K, Chia S, Jovanovic L.** The safety and efficacy of insulin analogs in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004 Jan, Vol. 15(1), pp. 26-34.
6. **Research, The Diabete Control and Complication Trial.** Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabete Control and Complication Trial. *Diabete care.* 2000, Vol. 23, pp. 1084-1091.
7. **Hannedouche, thierry.** néphropathie diabétique : physiopathologie et traitement. *nephrohus.org*. [En ligne] 17 octobre 2007. [Citation : 18 février 2007.] <http://www.nephrohus.org/s/spip.php?article383>.
8. **Association canadienne du diabète, comité d'expert des lignes directrices de pratique clinique.** www.diabetes.ca/2007/files/report-2007-french.pdf . *diabetes.ca*. [En ligne] 2003. [Citation : 04 mars 2008.]
9. **Fénichel P, Hiéronimus S, Gillet JY et Harter M.** diabète et grossesse. *Encycl Méd Chir endocrinologie-nutrition.* Paris : Elsevier, 1998, pp. 10-366-G-10 7p.
10. **Rabille, annne.** *Grossesse et diabete de type 1 valeur pronostique de l'épaisseur du septum inter-ventriculaire foetal.* Nantes : Mémoire, 2007. p. 65.

11. **Lepercq J, Dubois-Laforgue D, Coste J, Theau M, Timsit J.** Factors Associated With Preterm delivery in in Women With Type 1 diabetes a cohorte study. *Diabetes care*. 2004, 27, pp. 2824–2828.
12. **Jordan I, Andra P, Putet G.** Nouveau-nés de mère diabétique. *Encycl Méd Chir pédiatrie*. Paris : elsevier, 2007, pp. 4-002-S-50, 20p.
13. **Lepercq, J.** La femme enceinte diabétique. *annale d'endocrinologie*. Masso, 2003, Vol. 64, suppl au n°3.
14. **LaugierJ, Rozé J-C, Siméoni U., Saliba E.** Soins aux nouveau nés : Avant, pendant et après la naissance. 2e édition. Paris : Masson, 2006. p. 839.
15. **Gunnar I. Nielsen, margurethe Moller, Henrik T.Sorensen.** HbA1C in early Diabtic pregancy and Pregnancy Outcomes. *American diabetes association Diabetes care*. 2006 décembre, Vol. 29, 12.
16. **Roy taylor, John Davison.** Type 1 diabetes and pregnancy. *BMJ*. 2007, Vol. 334, 7 avril.
17. **Krzentowski, G.** les nouvelles insulines. *Rev Med Brux*. 2005 sept, Vol. Sep;26(4), pp. S241-5.
18. **IB, Hirsch.** Insulin Analogues. *N Engl J Med*. 2005, 352, pp. 174-83.
19. **Carles, Déborah.** Implications respectives de la programmation et du mode d'insulinothérapie dans le contrôle glycémique et la survenue de malformations foetales au cours de la grossesse dans le diabète de type I. Montpellier : Th: Pharm, 2006. p. 150p.
20. **Colombel, Agnès.** l'analogue lispro dans un schéma basal bolus d'insulinothérapie intensive. Nantes : Th : Méd, 2000. p. 108.
21. **OMS, déclaration de saint vincent.**
http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/36_diabet7.htm. *sante.gouv*. [En ligne] 12 octobre 1989. [Citation : 18 février 2007.]

22. **Siebenhofer A, Plank , Bertghod A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR.** Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus (review). *the cochrane library*. Willey, 2006, 19 avril.
23. **Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, Hanson U, Nord E, Nordlander E, Hansson LO.** Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002, Vol. Nov, 58(2), pp. 115-21.
24. **Mathiesen E, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, Bellaire S, Raben A.** The Insulin Aspart Pregnancy Study Group: Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetes pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care*. 2007, 30, pp. 771–776.
25. **Singh C, Jovanovic L.** Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007, Vol. Juin, 34(2), pp. 275-91.
26. **Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, Vice PA.** insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *QJM*. 2001, Vol. May, 94(5), pp. 255-60.
27. **Farrar D, Tuffnell DJ, West J.** Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes.Review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007, Vol. Jul, 18;(3).
28. **Hieronimus S, Cupelli C, Bongain A, Durand-Reville M, Berthier F, FenichelP.** [Grossesse et diabète de type 1 : pompe à insuline versus traitement intensifié conventionnel. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005, Vol. Jun, 33(6), pp. 389-94.
29. **American, diabetes association.** Standards of medical care in diabetes–2006 (Position Statement). *Diabetes Care*. 2006, Vol. 29, (Suppl. 1):S4–S42.
30. **Rohfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE.** Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2002, Vol. 25, pp. 275-8.
31. **White, patricia.** Classification of obstetric diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1978, 130, pp. 228-30

Annexes

Annexe1

CORRÉLATION ENTRE LES GLYCÉMIES MOYENNES ET L'Hb_{A1C}(30)

HbA1c (%)	Glycémie plasmatique moyenne (g/L)	Glycémie plasmatique moyenne (mmol/L)
6	1,35	7,5
7	1,70	9,5
8	2,05	11,5
9	2,40	13,5
10	2,75	15,5
11	3,10	17,5
12	3,45	19,5

Annexe 2

Questionnaire

Évaluer et comparer le devenir des grossesses chez une femme diabétique de type I traitées ou non par insulines analogues

Généralités

Date de naissance de la patiente : Age : Tabac (oui /non) :
Poids avant la grossesse : Taille :
BMI : Prise de poids :

Concernant le diabète de la patiente :

Année de découverte du diabète : Durée du diabète :

Complications liées au diabète :

Complications préexistantes à la Grossesse (oui/non) :

Néphropathie(oui/non) : Si oui : albuminurie (30-300mg/24h ou >300mg/24h) :

Créatininémie (normale/ anormale) :

Hypertension(oui/non) :

Rétinopathie(oui/non) :

Si oui, statut de la rétinopathie :

(background/ischémique/préproliférante/
proliférante/ maculaire)

Stabilisée par laser avant la grossesse (oui/non) :

Complication cardiovasculaire(oui/non) :

Complication neuropathique (oui/non) :

Insulinothérapie pendant la grossesse :

Mode de traitement à la conception (multi-injection ou pompe) :

Type d'insuline rapide (analogue rapide /insuline humaine) :

Type d'insuline lente (analogue lent / insuline humaine) :

Changement de traitement (oui/non) :

Mode de traitement au changement (multi-injection ou pompe) :

Type d'insuline rapide (analogue rapide /insuline humaine) :

Type d'insuline lente (analogue lent / insuline humaine) :

Hémoglobine glycosylée au cours de la grossesse :

Hb_{A1C} initiale (%) : Hb_{A1C} 14SA. : Hb_{A1C} 20SA :

Hb_{A1C} 24SA : Hb_{A1C} 28SA : Hb_{A1C} 32SA :

Hb_{A1C} 36SA : Hb_{A1C} avant la naissance :

Hb_{A1C} moy :

Taux d'insuline

Taux insuline (UI/Kg)T1 : Taux insuline (UI/Kg)T 2 :

Taux insuline (UI/Kg)T3 :

Concernant la grossesse

Date d'accouchement : Programmation de la grossesse

Date de début de grossesse : Gestité (FC IVG IMG GEU) : Parité :

Complications maternelles pendant la grossesse liées au diabète :

Hypoglycémie sévère (absente/ inférieure à10/ supérieure à 10) :

Acidocétose (oui/non) : Aggravation rétinopathie(oui/non) :

Aggravation néphropathie(oui/non) : Infections urinaires (oui/non) :

Albuminurie (30-300mg/24h ; >300mg/24h) : nombre :

Créatininémie (normale/anormale) :

Complications obstétricales (oui/non) :

Hospitalisation pendant la grossesse (oui/non) : Nombre d'hospitalisation :

Raison (équilibre du diabète/raison obstétricales/ les deux) :

Raison précise :

Date d'entrée : Date de sortie : Durée d'hospitalisation :
Pré éclampsie/éclampsie (oui/non) : Excès liquide(oui/non) :
Épaisseur du placenta (normal/épais) : Hydramnios(oui/non) :
Hypertrophie placentaire (oui/non) : Ponction liquide(oui/non) :
Terme mesure : Mesure :
Amniocentèse (oui/non) : Raison(maturité pulmonaire/autre) :

Complications fœtales

MFIU(pour la grossesse actuelle oui /non) : SIV (normal=1 anormal=2)
Terme anomalie :
Taille du septum inter ventriculaire :

Accouchement

HU à l'accouchement : Percentile HU :
Début du travail (spontané /déclenché/ mûré/césarienne avant W) :
Mode d'accouchement (spontané/forceps/ventouse/césarienne) :
Motif césarienne : Motif déclenchement :
ERCF pendant l'accouchement (normal/présentait des anomalies) :
Dystocie des épaules : Plexus brachial :
Hémorragie de la délivrance : Poids du placenta : Percentile poids placenta :

Le bébé

Terme de l'accouchement : Age gestationnel :
Sexe : Poids du bébé : Percentile poids de naissance :
Ph artériel : Ph veineux : Apgar à 1minute de vie :
Apgar à 5 min : Macrosomie : RCIU :
Transfert du nouveau-né (Réanimation/soins intensifs/néonatalogie/ non) :
Motif transfert (prématurité/ lié au diabète) :
Date du transfert : Date de retour : Durée du transfert :
Complications néonatales (oui/non) :
Hypoglycémie néonatale (entre 4H-6H de vie) : Hypocalcémie néonatale (oui/non):
Hyper bilirubinémie(oui/non) :

Détresse respiratoire (oui/non) :

MM H (oui/non) :

Cardiomyopathie(oui/non) :

Malformations congénitales : (non/cardiaque/squelette/SNC/génito-urinaire/digestive/
diverses)

Précision malformation :

Polycythémie/hyperviscosité :

Annexe 3

Caractérisation des variables utilisées dans l'étude

Age maternel : celui de l'année d'accouchement

Tabac : consommation qualitative pendant la grossesse

Prise de poids : dernier poids noté dans le dossier pris comme poids final

Changement de traitement : si oui ou non la patiente à changer d'insulinothérapie au cours de sa grossesse.

Hb_{A1C} initiale : Hb_{A1C} au moment de la conception

Hb_{A1C} moy : moyenne de toutes les Hb_{A1C} relevées.

Taux d'insuline (non exploitées dans l'étude manque de données) : moyenne des doses d'insulines au trimestre correspondant.

Programmation de la grossesse : grossesse débutée avec le feu vert de l'endocrinologue

Parité : la grossesse en cours est comptée

Complications préexistantes à la grossesse : toutes complications liées au diabète

Hypoglycémie sévère : toutes hypoglycémies signalées par la patiente

Terme de l'accouchement : terme au jour près

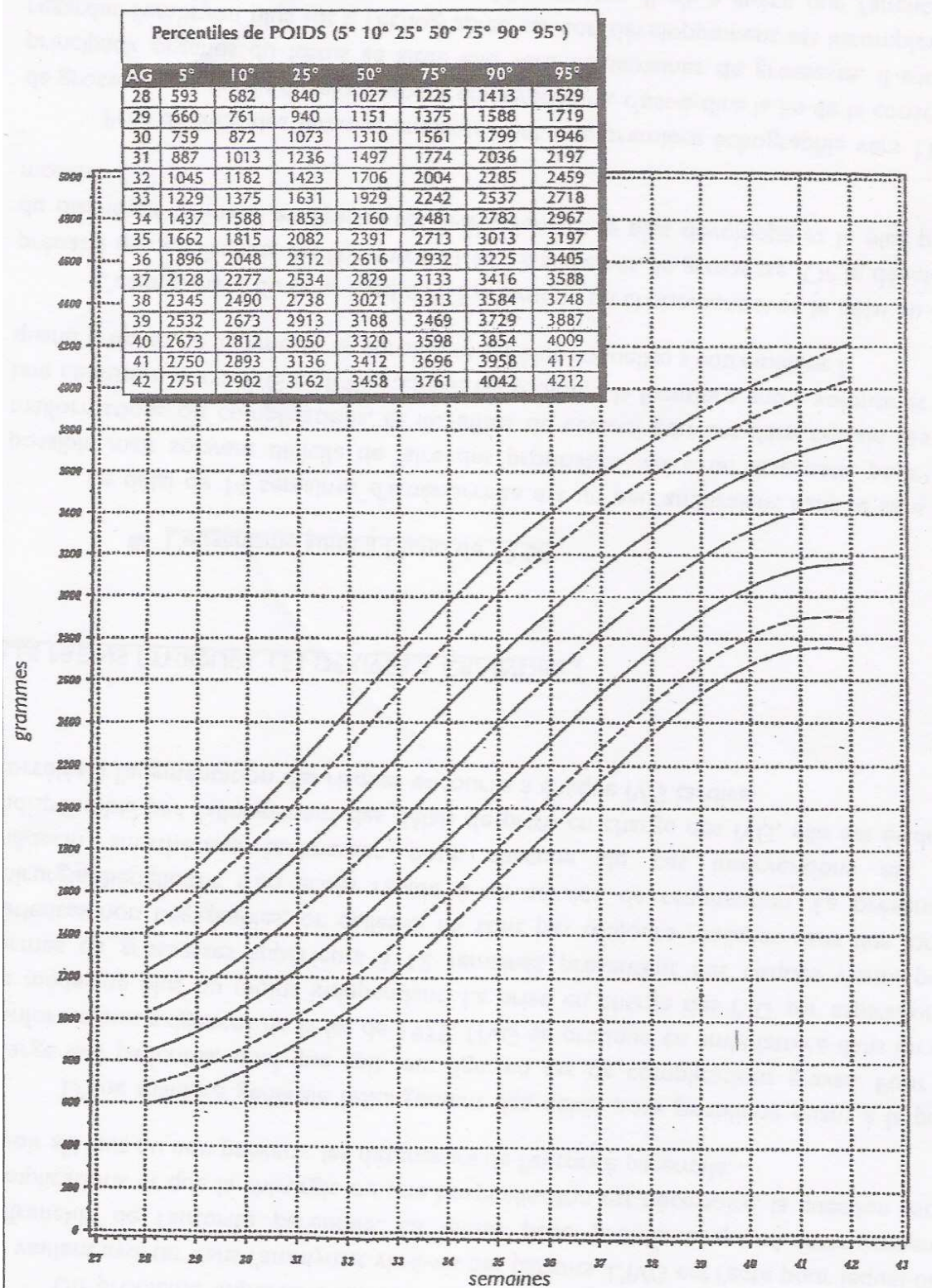
Age gestationnel : terme de la naissance en tenant compte juste de la semaine en cours

Poids de naissance : interprétation suivant l'âge gestationnel et le sexe à l'aide des courbes audipog filles et garçons de 1998 (cf. annexe 4). La macrosomie a été caractérisée par un poids de naissance supérieur au 90^{ème} percentile et l'hypotrophie par un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile.

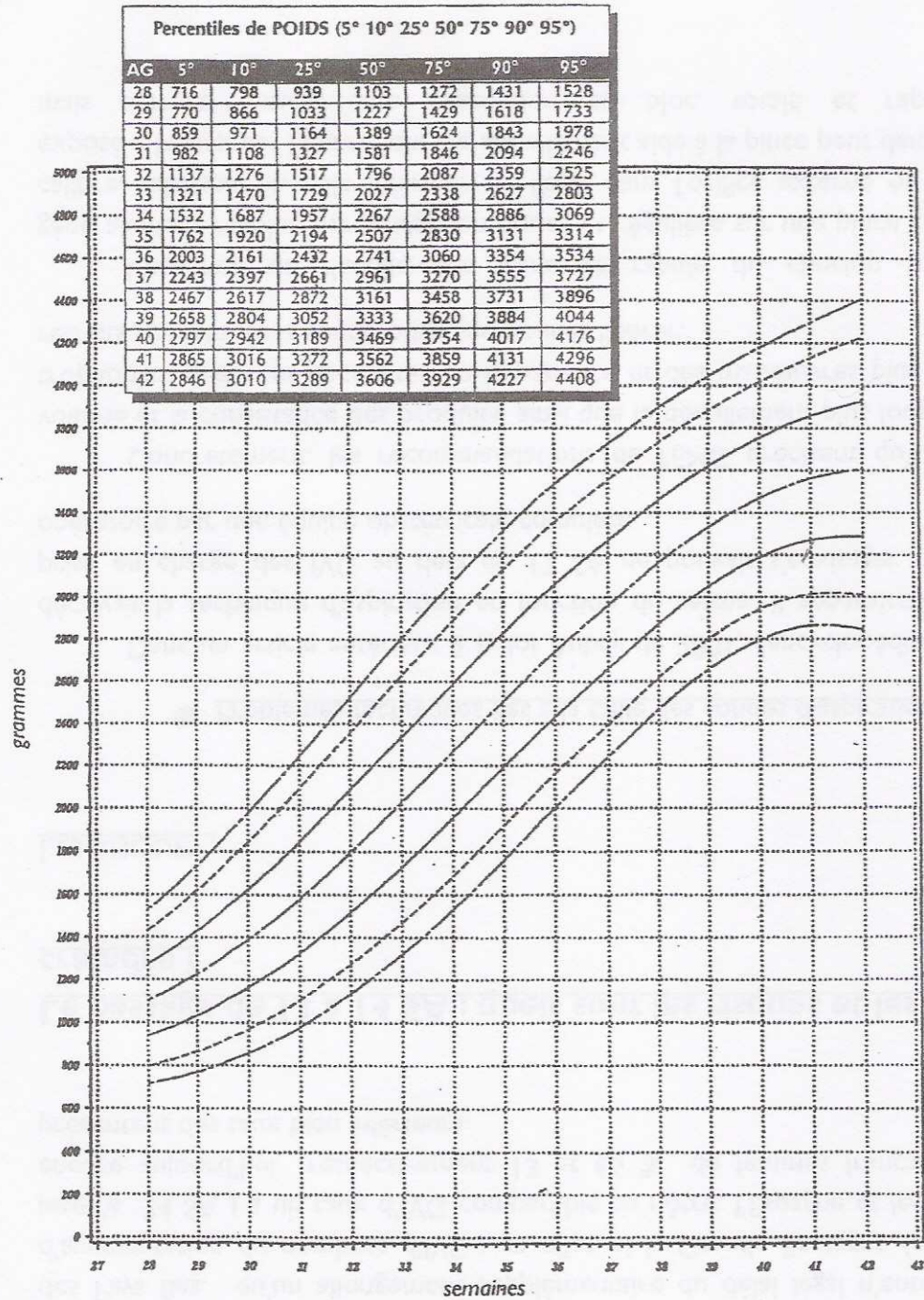
Annexe 4

Courbes de référence AUDIPOG 1998

COURBES DE POIDS DE NAISSANCE FILLES



COURBES DE POIDS DE NAISSANCE GARÇONS



Courbes de référence AUDIPOG
XVIII^e Journées Nationales de Médecine Périnatale 1998

Annexe 5

Classification de White (31)

Classe A		Diabète chimique ou diabète gestationnel
Sous-classes ajoutées par Tyson et Felig [18] en 1971	A ₁	glycosurie + insulinopénie + test de tolérance au glucose normal
	A ₂	test de tolérance au glucose anormal + hyperinsulinisme
	A ₃	test de tolérance au glucose anormal + insulinopénie + obésité
Classe B		début du diabète après l'âge de 20 ans durée d'évolution de la maladie < 10 ans absence de lésions vasculaires
Classe C : absence de lésions vasculaires	C ₁	début du diabète entre l'âge de 10 et 19 ans
	C ₂	durée d'évolution de la maladie comprise entre 10 et 19 ans
Classe D	D ₁	début du diabète avant l'âge de 10 ans
	D ₂	durée d'évolution du diabète > 20 ans
	D ₃	rétinopathie bénigne
	D ₄	calcifications des vaisseaux sanguins des jambes
	D ₅	hypertension artérielle
Classe F		néphropathie
Classe G		lésions multiples
Classe H		cardiopathie
Classe R		rétinopathie proliférante
Classe T (ajoutée par Tagatz [18] en 1975)		transplantation rénale

Résumé

Objectif : Évaluer et comparer l'implication de l'insulinothérapie (en terme de traitement et de schéma) dans le devenir des grossesses, chez les patientes diabétiques de type I.

Méthode : Une étude rétrospective cas-témoin parmi les patientes diabétiques de type I ayant mené une grossesse >22SA au CHU de Nantes sur les périodes du 1^{er} Janvier 1996 au 31 décembre 1999 et du 1^{er} Janvier 2003 au 31 décembre 2006.

Résultats : il n'existe pas de différence clinique pertinente entre les analogues insuliniques rapides et les insulines humaines pour l'équilibre glycémique pendant la grossesse. Le mode d'administration de l'insuline n'a pas d'influence majeure sur le pronostic de la grossesse. La programmation de la grossesse semble être un des facteurs principal qui influence celui-ci.

Mots clés : insuline analogue, insuline humaine, pompe, multi-injections, diabète de type I, grossesse pronostics obstétrical et néonatal, programmation de la grossesse.