UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Archive ouverte UNIGE
https://archive-ouverte.unige.ch

Thèse 2000

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Acidocétose diabétique et grossesse

Bessire, Nadia

How to cite

BESSIRE, Nadia. Acidocétose diabétique et grossesse. 2000. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:99

This publication URL: https://archive-ouverte.unige.ch//unige:99
Publication DOI: 10.13097/archive-ouverte/unige:99

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de Médecine interne
Division de Diabétologie et Endocrinologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Francis Waldvogel
Professeur Jacques Philippe

ACIDOCETOSE DIABETIQUE

ET

GROSSESSE

Thèse

présentée à la faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Nadia BESSIRE

de

Péry/BE

Thèse n° 10093

2000

TABLES DES MATIERES :

1. INTRODUCTION **4**
2. PRESENTATION DU CAS **4**
3. GENERALITES **6**
3.1. Critères diagnostiques du diabète **6**
3.2. Classification du diabète **7**
4. DIABETE DE TYPE 1 **8**
4.1. Epidémiologie **8**
4.2. Génétique **8**
4.3. Anomalies immunologiques **8**
4.4. Présentation clinique **9**
4.5. Décompensation acidocétosique **9**
4.5.1. Epidémiologie **9**
4.5.2. Définition **10**
4.5.3. Causes précipitantes **10**
4.5.4. Pathogénèse **10**
4.5.4.1. Hyperglycémie **10**
4.5.4.2. Cétogénèse **11**
5. DIABETE DE TYPE 2 **15**
5.1. Epidémiologie **15**
5.2. Présentation clinique **15**
5.3. Physiopathogénie **16**
5.3.1. Résistance à l'insuline **16**
5.3.2. Dysfonction de la cellule β **16**
5.3.3. Surproduction hépatique de glucose **18**
6. DIABETE et GROSSESSE **19**
6.1. Rappel physiologique de la grossesse **19**
6.1.1. Métabolisme de la grossesse **19**
6.1.2. Sensibilité à l'insuline et grossesse normale **20**
6.1.2.1. Résistance périphérique **20**
6.1.2.2. Résistance hépatique **21**
6.1.2.3. Mécanismes cellulaires **21**
6.1.3. Fonction des cellules β **22**
6.2. Diabète gestationnel **23**
6.2.1. Définition **23**
6.2.2. Epidémiologie **23**
6.2.3. Présentation clinique **23**
6.2.4. Critères diagnostiques **24**
6.2.4.1 Dépistage **24**
6.2.4.2. Diagnostic **25**
6.2.5. Physiopathogénie **25**
6.2.5.1. Sensibilité à l'insuline **25**
6.2.5.2. Dysfonction des cellules β **26**
6.2.6. Conséquences à court et long terme du diabète gestationnel **26**
6.2.6.1. Pour l'enfant **26**
6.2.6.2. Pour la mère **27**
6.2.7. Prise en charge clinique **28**

6.3. Diabète préexistant et grossesse **31**
6.3.1. Effet du diabète sur la grossesse **31**
6.3.2. Effet de la grossesse sur le diabète **31**
6.3.2.1. Insulinothérapie **31**
6.3.2.2. Rétinopathie diabétique **32**
6.3.2.3. Néphropathie diabétique **32**
6.3.3. Prise en charge des femmes diabétiques enceintes **32**
6.3.4. Acidocétose et grossesse **33**
6.3.4.1. Causes prédisposantes **33**
6.3.4.2. Risques pour le fœtus **34**
7. ACIDOCETOSE ET DIABETE GESTATIONNEL **35**
7.1. Discussion **35**
8. Bibliographie **39**

1. INTRODUCTION :

Le but de cette thèse est de présenter un cas de décompensation acidocétosique diabétique inaugurale survenant au cours d'un diabète gestationnel. Ce type de décompensation est à notre connaissance inhabituel raison pour laquelle nous avons fait une revue de la littérature afin de confirmer cette hypothèse. Nous avons également consulté les données des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) à la recherche des patientes ayant été hospitalisé pour une décompensation diabétique acidocétosique et/ou un diabète gestationnel.

Sur la base de l'épidémiologie, de la physiopathologie du diabète de type 1, de type 2 et du diabète gestationnel et des conséquences de la grossesse sur l'homéostasie du glucose, nous tentons de mieux cerner la particularité ce cas.

2. PRESENTATION DU CAS :

Il s'agit d'une patiente de 25 ans, d'origine mauricienne, d'une ethnie africaine, en bonne santé habituelle, enceinte pour la première fois, qui est hospitalisée à la 33ème semaine de grossesse, pour des vomissements, des vertiges, une polydipsie évaluée à 7 litres par jour, une polyurie et une perte pondérale de 5 kg évoluant depuis une semaine. Elle avait bénéficié une semaine avant son hospitalisation d'un test de dépistage de O'Sullivan avec une charge orale de 50 g de glucose. La glycémie était à 9 mmol/l à une heure, remplissant ainsi les critères pour un test positif. Elle n'a pas d'anamnèse familiale de diabète et à part des vitamines ne prend pas de médicaments. Elle ne consomme pas d'alcool.

A l'admission, son état général est conservé, elle est afébrile, anictérique, déshydratée, elle hyperventile à une fréquence respiratoire de 22 fois par minute, elle est hypotendue à 100/50 mmHg et tachycarde à 120 pulsations par minute. Son poids est de 76 kg pour une taille de 160 cm (avant la grossesse son BMI était de 26,9 kg/m2). Le reste du status est normal par rapport à l'âge gestationnel.

Les examens sanguins révèlent une glycémie à 23,7 mmol/l, une osmolalité à 292 mosm, une HbA1c à 8,5%, un Na+ à 130 mmol/l, un K+ à 4,8 mmol/l, une urée à 4,8 mmol/l, une créatinine à 88 µmol/l, 2+ de corps cétoniques, des lactates à 1,9 mmol/l. L'hémogramme est dans la norme avec une hémoglobine à 12,4 g/dl, des leucocytes à 6200/µl. La gazométrie montre un pH à 7,29, un pCO2 à 3,02 kPa, un pO2 14,87 kPa, des HCO3- à 10,7 mmol/l, un BE à –13,2, une saturation en O2 à 97,3%. Le sédiment urinaire met en évidence 4+ de glucose, 4+ de corps cétoniques, et 4 leucocytes par champs. La culture d'urine est négative, par contre le frottis du col utérin montre la présence de Candida albicans. L'ultrason pelvien est normal.

Le diagnostic de décompensation diabétique acidocétosique est posé. La patiente va bénéficier d'une hydratation par du NaCl 0,9%, d'un traitement d'Actrapid ainsi qu'une substitution de KCl intraveineux, ce qui va permettre une correction en 48 heures des troubles métaboliques. Malgré l'absence d'infection évidente, elle sera mise sous un traitement d'Augmentin 3 x 2,2 g/j intraveineux

Du point de vue obstétrical, le fœtus présente une tachycardie, sans décélérations. Les contractions utérines sont peu fréquentes. Le col utérin est mi-mou et perméable à la pulpe du doigt. A l'ultrason, l'image du fœtus et la quantité de liquide amniotique sont normales. Son poids présumé est estimé à 3750 g.

L'évolution à 48 heures est marquée par une correction de l'acidose, la disparition de la cétose, de la tachycardie maternelle et fœtale et des contractions utérines. Dès lors, la patiente sera traitée par une insulinothérapie sous-cutanée (Insulatard 16-0-0-10 U et Actrapid

16-6-10-0 U) jusqu'à la délivrance qui à lieu spontanément à la 37ème semaine 2/7 par voie basse. C'est un garçon en bonne santé de 4060 g qui verra le jour et ne présentera pas de complications néonatales.

Au cours du post-partum, on assiste à une normalisation des glycémies maternelles à jeun et post-prandiales permettant l'arrêt de l'insulinothérapie. Au neuvième mois du post-partum, un dosage des anticorps ICA et GAD est négatif. Un test oral d'hyperglycémie provoqué avec 75 g de glucose est compatible avec une intolérance au glucose : la glycémie à jeun est de 4,6 mmol/l, celle à 2 heures post-prandiale est à 8,1 mmol/l (norme <7,8 à 2 heures). Le dosage du C-peptide passe de 1,2 à 4,5 nmol/l pendant le test. La patiente ne prend aucune médication anti-diabétique, elle est donc neuf mois après le post-partum en rémission. Par la suite, malgré une tentative de suivi en ambulatoire, la patiente ne se présente pas aux consultations et ne donne plus de ces nouvelles.

En résumé, cette jeune patiente, qui n'était pas connue pour un diabète, a présenté une décompensation diabétique acidocétosique inaugurale sans facteur déclenchant identifié, de gravité moyenne, dans le cadre d'un diabète gestationnel. Ce type de décompensation est à notre connaissance particulier et rare et suscite de nombreuses questions :

1) quel est le type de diabète que présente notre jeune patiente ? S'agit-il d'un diabète gestationnel simple ? Dans ce cas la forme de décompensation est surprenante.
2) S'il ne s'agit pas d'un diabète gestationnel simple, mais d'une autre forme de diabète méconnue, est-ce que le type de décompensation ainsi que l'évolution peuvent-ils nous aider à déterminer de quel diabète il s'agit ?
3) Par ailleurs, quel que soit la forme diabète, est-il habituel de ne pas retrouver de facteur déclenchant ?
4) Enfin, y a-t-il des cas similaires décrits dans la littérature scientifique ?

Afin de répondre à ces questions, nous allons revoir l'épidémiologie, la physiopathologie de différents diabètes connus et leur association avec la grossesse. Une revue de la littérature nous permettra de vérifier si d'autres cas similaires à celui de notre patiente ont été récemment décrits et si cela nous aide à mieux définir quel type de diabète elle présente.

3. GENERALITES : Critères diagnostiques, classifications du diabète :

Le diabète est un syndrome clinique hétérogène caractérisé par des **désordres du métabolisme glucidique, lipidique et protéique** associé à un déficit en insuline relatif ou absolu. Les différents types de diabète se manifestent tous cliniquement par une **hyperglycémie,** mais vont différer dans leurs manifestations aiguës ou chroniques, par leur sévérité et leur âge d'apparition. Les différentes formes de diabète ont été classées récemment en quatre grands groupes (voir plus bas 2.2), dont les deux principaux sont les diabètes de type 1 et de type 2.

Le diabète de type 1 est caractérisé par son apparition principalement chez les enfants et les jeunes adultes, bien qu'il puisse se développer à tout âge ; il est d'origine immunologique, insulino-dépendant et peut se manifester cliniquement par une acidocétose.

Le diabète de type 2, qui représente la grande majorité des patients diabétiques, apparaît principalement chez l'adulte, en général obèse, et dont le mécanisme est une insulinorésistance associée à un déficit en insuline. Il n'est pas classiquement insulinodépendant et son mode de décompensation est de type hyperosmolaire.

A long terme, se développent dans ces différentes formes de diabète, des complications micro et macrovasculaires avec atteintes oculaires, vasculaires et neurologiques dont la sévérité et l'expression varient également.

3.1. Critères diagnostiques :

De nouveaux critères diagnostiques ont été établis par la Commission Experte pour le Diagnostic et la Classification du Diabète en 1997 (10), modifiants ceux qui étaient précédemment recommandés par le National Diabetes Data Group (NDDG) en 1979 et l'OMS en 1980 ; ces derniers ont été révisés en 1985 :

La commission propose trois méthodes ou critères permettant de diagnostiquer le diabète. Chacun des critères doit être confirmé par au moins un des trois autres. **Pratiquement c'est la glycémie à jeun qui est avant tout recommandée**, étant la plus rapide à effectuer, la plus commode pour les patients, la plus reproductible ainsi que la moins chère.

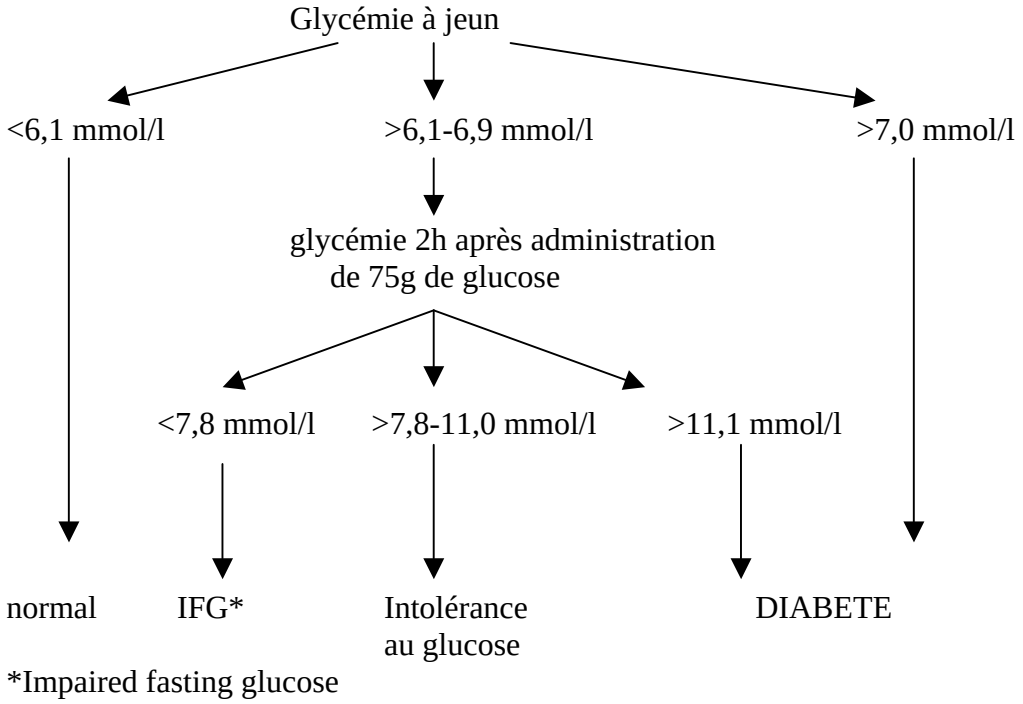
Il faut avoir :

1) les symptômes du diabète, et une glycémie supérieure à 11,1 mmol/l quel que soit le moment dans la journée. Les symptômes classiques du diabète sont définis par une polyurie, une polydipsie, et une perte inexpliquée de poids.

2) une glycémie à jeun (sans apports caloriques depuis au moins 8 heures) supérieure à 7,0 mmol/l.

3) une glycémie supérieure à 11.1 mmol/l après l'administration de 75 g de glucose par voie orale (OGTT test).

Schéma diagnostic :



3.2. Classification du diabète :

Selon l'étiologie et la physiopathologie, quatre grands groupes de diabète sont distingués selon la dernière révision de la classification du diabète en 1997 (10) :

- le diabète de type 1 (anciennement insulinodépendant), primairement lié à une destruction d'origine auto-immune ou d'origine inconnue des cellules β des îlots de Langerhans menant à une déficience absolue en insuline, ce qui prédispose à l'acidocétose. Son apparition se fait principalement chez l'enfant ou les jeunes adultes. On peut mettre en évidence des anticorps, entre autres des anticorps anti-îlots, anti-GAD, anti-IA2, anti-IA-2β et anti-insuline. Ce type de diabète représente moins du 10% des patients diabétiques (11).

- le diabète de type 2 (non-insulinodépendant), caractérisé par une résistance à l'insuline avec un défaut ou non de sécrétion, est associé le plus souvent à une obésité, et apparaît à l'âge adulte, voire avancé. Ce type de diabète représente presque les 90% restants des patients diabétiques (11).

- autres types de diabètes : secondaires à une pathologie pancréatique ; à une anomalie génétique des cellules β ou des récepteurs de l'insuline ; liés à une endocrinopathie ; à un syndrome génétique, etc…

- le diabète gestationnel, caractérisé par son apparition en cours de grossesse.

4. DIABETE DE TYPE 1 :

4.1. Epidémiologie :

La prévalence du diabète de type 1 est relativement basse par rapport à celle du diabète de type 2 ; elle varie énormément entre les pays et même au sein des différentes ethnies d'un même pays. Ce sont les pays scandinaves qui ont l'incidence la plus élevée ; la Finlande plafonne avec un maximum de presque 30 nouveaux cas par année et pour 100000 habitants. Par contre l'incidence de la maladie est basse en Asie (2 pour 100000 habitants au Japon), en Afrique, au sud de l'Europe et chez les Indiens d'Amérique (11). Aux USA, le diabète de type 1 affecte entre 300000 et 500000 personnes, dont 120000 ont moins de 19 ans. Chaque année environ 30000 nouveaux cas sont diagnostiqués (13 pour 100000 habitants) (11).

En Suisse la prévalence est de 0,2%o dans la population générale avec 500 nouveaux cas par année (environ 7 pour 100000 habitants) (14).

Le début de la maladie se fait à tout âge, mais l'incidence augmente fortement depuis le jeune âge, présente un pic à l'adolescence, puis décroît pour rester stable à partir de l'âge de 20 ans. Il existe une variation saisonnière, avec une incidence accrue pendant les mois d'hiver.

4.2. Génétique :

Le diabète de type 1 survient chez des personnes génétiquement prédisposées. Pourtant l'étude des jumeaux homozygotes montre une concordance qui est seulement de 30 à 50 %, ce qui indique que des facteurs environnementaux encore mal définis (viraux, toxiques, nutritionnels) ont un rôle important dans la survenue du diabète.

Actuellement, deux régions chromosomiques sont connues pour être associées avec le diabète de type 1 : la région codant pour le HLA sur le chromosome 6p21 (IDDM-1), et la région codant pour le gène de l'insuline qui se trouve sur le chromosome 11p15 (IDDM-2) (12).

Les types de HLA associés au diabète varient selon les populations étudiées. Par exemple, le risque de développer un diabète de type 1 est plus grand chez les Caucasiens s'ils sont porteurs du HLA-A8 et B15, tandis que chez les Japonais c'est l'association avec le HLA-B54 qui confère une plus grande susceptibilité de développer la maladie. Mais l'association la plus forte a été retrouvée avec les locus HLA-DR et HLA DQ. En effet un sujet qui possède l'allèle HLA-DR4 ou DR3 a trois ou quatre fois plus de chances de développer un diabète comparé à la population générale ; l'hétérozygotie HLA-DR3/4 est associé au risque le plus élevé (20 à 40 fois plus).

D'autres régions du génome ont été identifiées (IDDM-3 sur le chromosome 15q26, IDDM-4 sur le 11q13, etc.), mais la plupart de ces régions n'ont pas rempli les critères statistiques permettant de les lier clairement avec la maladie (12).

4.3. Anomalies immunologiques :

Bien que tous les mécanismes ne soient pas encore complètement élucidés, le diabète de type 1 est considéré actuellement comme résultant d'une destruction chronique des cellules β des îlots de Langerhans, d'origine autoimmune, ceci chez un individu génétiquement prédisposé et exposé à un agent environnemental. Le processus auto-immun anormal,

probablement favorisé par le type d'HLA de type II rencontré chez le patient, est médié par les macrophages, les lymphocytes T et les anticorps circulants contre des antigènes variés des cellules β. Les principaux anticorps, actuellement connus et utilisés en clinique, sont les anticorps anti-îlots (ICA : islet cell antibodies), les anticorps anti-insuline (IAA : insuline autoantibodies) et les anticorps anti-GAD (glutamic acid decarboxylase). Ces anticorps se retrouvent chez 80 % des patients au moment du diagnostic de diabète et disparaissent les années suivantes chez la majorité d'entre eux. Ils sont probablement le résultat du processus immun plus que sa cause première. Ces anticorps sont également retrouvés chez des patients non diabétiques et sont utiles pour évaluer le risque de développement de la maladie chez les individus à risque (parents de patients diabétiques, génétiquement prédisposés) ; leur valeur en tant que test de dépistage dans la population générale n'est cependant pas encore bien définie.

4.4. Présentation clinique :

Habituellement le diabète se déclare abruptement par une polyurie, polydipsie, des vomissements, des douleurs abdominales, une perte de poids, puis rapidement par une acidocétose. Du fait de ce début brutal, on a longtemps pensé que le processus menant à la maladie avérée, était aigu et n'avait lieu que peu de temps auparavant. En fait, il semble que le processus pathologique soit présent souvent plusieurs années avant que le diabète ne se manifeste cliniquement. Ces notions sont basées sur des études prospectives qui étudient la parenté de patients atteints d'un diabète de type 1.

L'histoire naturelle du diabète comporte généralement quatre étapes :

1) Une longue période pouvant aller de plusieurs mois à plusieurs années, au cours de laquelle on observe une réduction progressive de la fonction des cellules β résultant de leur destruction auto-immune. Les auto-anticorps sont en général déjà détectables pendant cette période.
2) Apparition clinique du diabète.
3) Rémission transitoire.
4) Diabète établi avec apparition des complications aiguës et chroniques.

4.5. Décompensation acidocétosique diabétique :

4.5.1. Epidémiologie :

La décompensation acidocétosique reste une cause importante de morbidité et de mortalité parmi les patients diabétiques, avec une mortalité estimée entre 6 à 10 % (8). La National Diabetes Data Group rapporte une incidence annuelle de 3 à 8 épisodes de décompensation acidocétosique pour 1000 patients diabétiques et il semble que le taux d'hospitalisations soit en augmentation depuis 20 ans (9).

4.5.2. Définition :

L'acidocétose diabétique est définie comme une décompensation métabolique sévère, caractérisée par une hyperglycémie pouvant varier de 11 mmol/l à des valeurs extrêmes, un pH artériel inférieur à 7,3, un taux de bicarbonates inférieur à 15 mmol/l et une cétonémie. L'acidocétose est caractérisée par une acidose métabolique à trou anionique augmenté.

4.5.3. Causes précipitantes :

Les causes les plus fréquentes de décompensation acidocétosique sont l'infection (30-35%) et l'arrêt ou le traitement inadéquat du diabète (15-30%). Dans 10-20% des cas d'acidocétose, des causes variées telles que l'abus d'alcool, l'embolie pulmonaire, la pancréatite, l'infarctus de myocarde, l'administration de glucocorticoides sont retrouvé. Dans 2 à 25 % des cas, selon la littérature, aucune cause n'est décelable. Enfin, dans environ 25% des cas, l'acidocétose est la première manifestation d'un diabète inaugural (9).

4.5.4. Pathogénèse de l'acidocétose :

Lorsque la sécrétion ou la fonction de l'insuline est compromise comme c'est le cas dans les deux formes de diabète de type 1 et de type 2 respectivement, les métabolismes glucidiques, lipidiques et protéiques sont altérés. Parmi les perturbations retrouvées dans le diabète type 1, deux sont d'une grande importance et sont liées à l'absence ou la quasi absence d'insuline et au rapport glucagon/insuline très augmenté au niveau de la veine porte (8) :

- l'altération de la production et de l'utilisation du glucose, conduisant à l'hyperglycémie, avec cliniquement comme conséquence une diurèse osmotique, puis une déshydratation.
- la cétogénèse accélérée, conduisant à une acidose métabolique.

Ces deux processus sont interdépendants, car le métabolisme des hydrates de carbones et des lipides est étroitement lié au niveau hépatique. Ces perturbations qui sont compensatoires dans l'état de jeûne, mais à des degrés moindres réalisent dans le diabète un état de «super-jeûne », conduisant à l'hyperglycémie et l'acidocétose.

4.5.4.1. Hyperglycémie :

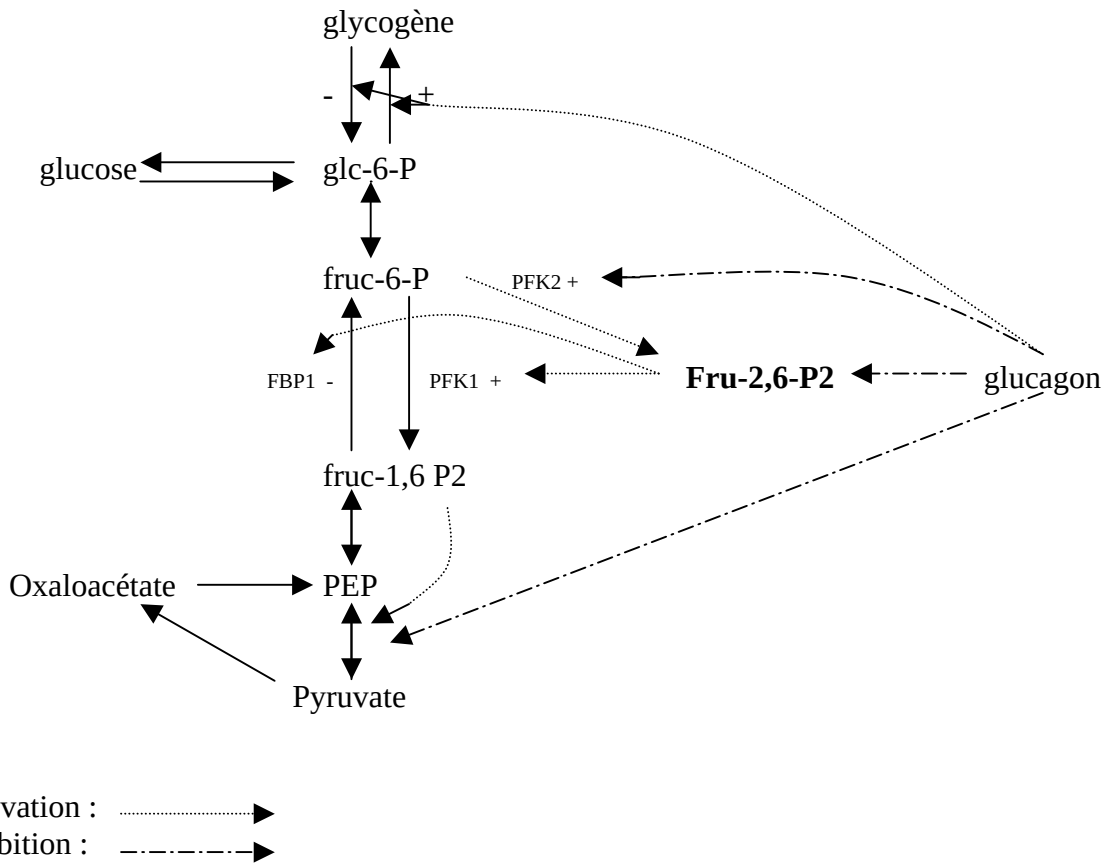
La diminution voire l'absence d'insuline conduisant à un rapport glucagon/insuline augmenté entraîne une augmentation des effets du glucagon. Ceux-ci sont la stimulation de la glycogénolyse hépatique, rénale et musculaire, l'inhibition de la glycogénèse, la stimulation de la néoglucogénèse et l'inhibition de la glycolyse. Tout ceci mène à une hyperglycémie encore aggravée par la réduction de la captation de glucose en périphérie, en relation avec le déficit insulinique.

La surproduction du glucose est surtout réalisée au niveau hépatique. Voyons quels sont les changements du métabolisme créés à ce niveau par le glucagon, qui favorise la néoglucogénèse en défaveur de la glycolyse.

Le facteur clé du contrôle du métabolisme glucidique sur lesquels le glucagon a une action, est le fructose 2,6-biphosphate (fru-2,6-P2) (8). Cette molécule intermédiaire a des effets profonds sur l'activité de deux enzymes hépatiques jouant un rôle important dans la régulation de la glycolyse et néoglucogénèse. Il s'agit de la phosphofructokinase1 (PFK1) et de la fructo-biphosphatase1 (FBP1). Le fru-2,6-P2 intervient sur la cascade de la glycolyse en

stimulant la PFK1 et en inhibant la FBP1. L'augmentation du taux de fru-2,6-P2 favorise donc la glycolyse hépatique. Le glucagon quand à lui diminue le taux de fru-2,6-P2, par l'inhibition de la PFK2 et l'activation de la FBP2, diminuant ainsi l'activité de la PFK1 et donc la glycolyse et stimulant par l'intermédiaire de la FBP1, la néoglucogénèse. De plus, le glucagon simultanément active la glycogénolyse et inhibe la glycogénèse. En outre, en inactivant la pyruvate kinase permettant la transformation du PEP (phosphoenolpyruvate) en pyruvate, le glucagon inhibe encore à ce niveau la glycolyse. Les catécholamines diminuent également le fruc-2,6-P2 au niveau hépatique, mais la baisse qu'elles génèrent est considérablement moins importante que celle du glucagon.

Voici un schéma simplifié de l'action du glucagon sur la régulation de la glycolyse et néoglucogénèse :



Activation :
Inhibition :

4.5.4.2. <u>La cétogénèse :</u>

L'activation de la cétogénèse requiert la mobilisation des acides gras des stocks lipidiques et un changement de métabolisme au niveau hépatique, qui provoque l'oxydation des acides gras libres en corps cétoniques, plutôt que leur réestérification pour former des triglycérides destinés à être transporté hors du foie sous forme de lipoprotéines VLDL. La production excessive et la mobilisation des acides gras libres sont due à la déficience en insuline et à l'action des catécholamines, tandis que la β-oxydation des acides gras est sous la

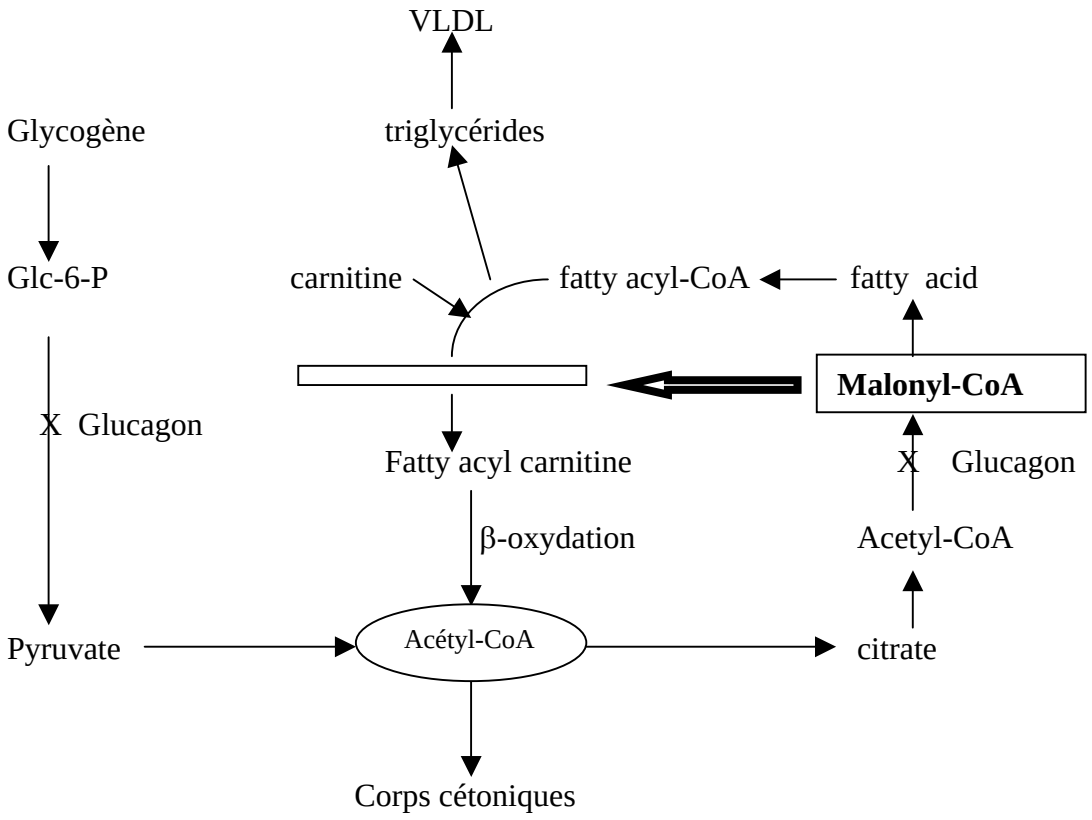
dépendance du rapport glucagon/insuline augmenté au niveau du sang portal. Au niveau hépatique l'excès du glucagon à deux fonctions importantes :

1) il augmente le taux de carnitine, molécule permettant le passage des fatty acyl-CoA dans la mitochondrie.
2) il diminue le taux de malonyl-CoA du cytoplasme, en bloquant la conversion du pyruvate en acétyl-CoA par le biais de l'inhibition de acétyl-CoA carboxylase de la membrane mitochondriale. Le malonyl-CoA étant un puissant inhibiteur de l'oxydation des acides gras, (inhibe la carnitine palmitoyl transferase I qui permet aux acides gras d'entrer dans la mitochondrie, leur lieu de métabolisation), sa baisse entraîne la désinhibition de l'oxydation des acides gras. De plus, le malonyl-CoA étant le premier intermédiaire de la synthèse des acides gras, la diminution de concentration provoque également une diminution de synthèse des acides gras (9).

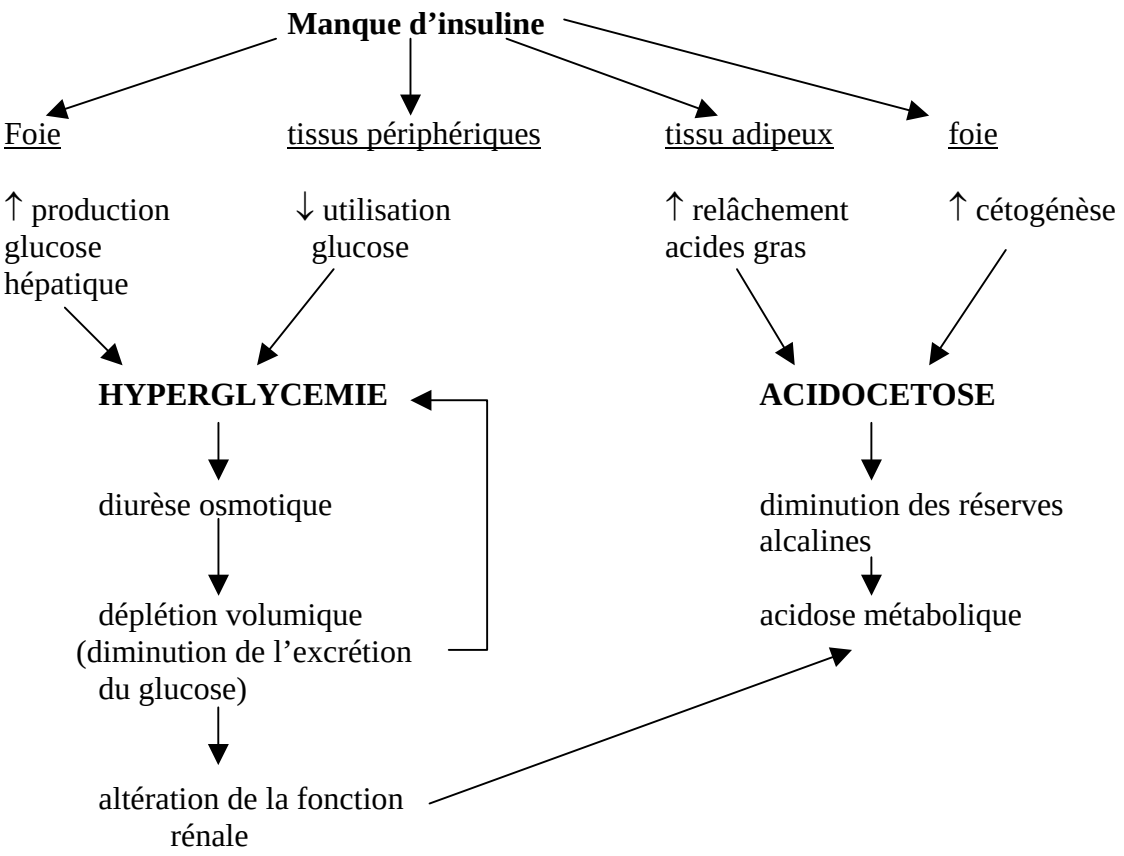
Ces deux changements métaboliques concourent donc à l'utilisation des acides gras dans la mitochondrie, lieu de formation des corps cétoniques. Une fois la cétose activée, le taux de formation des corps cétoniques est déterminé par la quantité d'acides gras atteignant le site d'oxydation, jusqu'à ce qu'un taux maximal soit atteint. Dans l'acidocétose diabétique, la concentration des acides gras est de 2 à 4 fois plus élevée que lors du jeûne, ceci à cause de l'absence du feed-back des corps cétoniques qui normalement induisent un relâchement d'insuline inhibant la lipolyse.

La β-oxydation des acides gras estérifiés en fatty acyl-CoA, se fait par étapes successives produisant de l'acétyl-CoA. Une petite portion est utilisée dans le Cycle de Krebs, l'autre portion est utilisée à la synthèse des corps cétoniques proprement dits, qui sont représentés par trois molécules différentes : l'acétoacétate, le β-hydroxybutyrate et l'acétone. Lorsque le taux des corps cétoniques circulants devient élevé, par un excès de production et une diminution de leur métabolisme, comme c'est le cas dans le diabète décompensé, ils sont excrétés dans l'urine sous forme neutre au prix d'une diminution des réserves alcalines du corps, menant à une acidose métabolique.

Relation entre la glycolyse et le métabolisme des lipides au niveau du foie :



Résumé de la pathogénèse de la décompensation acidocétosique diabétique (9) :



5. DIABETE DE TYPE 2 :

5.1. Epidémiologie :

Le diabète de type 2 est caractérisé par un début généralement à l'âge adulte, voire avancé, chez des individus obèses la plupart du temps ; c'est généralement le résultat d'une résistance à l'insuline associée à un **déficit relatif** de la sécrétion d'insuline. Le diabète de type 2 est la forme de diabète la plus répandue dans toutes les régions du globe. Comme il est fréquemment asymptomatique, on estime qu'il existe près de 50 % des cas qui ne sont pas diagnostiqués.

La prévalence du diabète de type 2 varie énormément entre les pays et les ethnies. Aux USA la prévalence moyenne est estimée à 6,6 % de la population entre 20 à 74 ans et varie entre la population blanche, afro-américaine, hispanique ou mexicaine. Ce sont les indiens Pima d'Arizona qui ont la prévalence la plus importante de diabète avec des taux huit fois plus élevés que ceux de la population générale des USA. En Suisse, la prévalence est d'environ 5 % dans la population. La prévalence du diabète de type 2 augmente avec l'âge jusque vers 70 ans. L'incidence quant à elle, augmente de façon linéaire avec l'augmentation du rapport taille-hanches et/ou le BMI (body mass index). Ce type de diabète survient plus fréquemment chez des femmes ayant eu précédemment un diabète gestationel et chez les individus présentant une hypertension artérielle, une dyslipidémie ou n'ayant pas d'activité physique. Il existe une prédisposition génétique de développer un diabète de type 2, qui est bien plus importante (concordance de 90% chez des jumeaux homozygotes) que dans le cas du diabète de type 1, mais la génétique en reste complexe et n'est pas clairement définie actuellement.

5.2. Présentation clinique :

Cette forme de diabète reste souvent non diagnostiquée pendant de nombreuses années, car l'hyperglycémie se développe progressivement et reste longtemps asymptomatique. Du fait qu'il est souvent ignoré, des complications chroniques micro et macrovasculaires peuvent déjà être mises évidence lors du diagnostic.

Au début de la maladie les individus, qui sont généralement obèses, peuvent être traités par un régime hypocalorique, l'exercice physique et par des anti-diabétiques oraux. L'insuline n'est à ce stade pas nécessaire à leur survie. Lorsque le déficit en insuline s'aggrave et que les anti-diabétiques oraux ne sont plus suffisants pour obtenir un bon contrôle glycémique, l'insulinothérapie devient nécessaire.

La décompensation du diabète de type 2 est classiquement de type hyperosmolaire, mais peut dans certaines circonstances être de type acidocétosique, lors par exemple d'un stress important (infection, infarctus etc.) ou l'arrêt de l'insulinothérapie (14).

Une nouvelle forme de décompensation de type acidocétosique a été plus récemment décrite par différents auteurs. Banerji en 94, puis Umperrez en 95, ont analysé les cas de patients afro-américains, qui ont présenté une **décompensation acidocétosique inaugurale**, puis une évolution ultérieure vers un diabète de type 2 avéré, ceci après un intervalle libre de parfois plusieurs années. Ces patients étaient des deux sexes, jeunes ou d'âge moyen et le plus souvent obèses. Aucun ne présentait des anticorps anti-ilôts ou anti-GAD. Par la suite cette forme de diabète a également été décrite par des auteurs japonais, par Yamada en 96 puis

Nagasaka en 98, chez des patients masculins, jeunes et obèses. Selon leur étude, la prévalence de cette forme de diabète est en augmentation progressive au Japon depuis le premier cas décrit en 82 et atteint 10,3 % entre 94 et 97. Cet accroissement est parallèle à une augmentation du BMI de la population masculine et de la consommation de boissons sucrées par le biais d'une généralisation des distributeurs automatiques (31). Il semble que certaines ethnies soient plus enclines à développer cette forme de diabète.

5.3. Physiopathogénie :

Il existe probablement plusieurs étiologies spécifiques au diabète de type 2, mais elles ne sont pas encore connues. Une étiologie autoimmune n'est pas retenue actuellement. Bien que la pathogénie ne soit pas complètement comprise, on admet que la transition entre une tolérance normale au glucose et le développement du diabète chez des individus génétiquement prédisposés s'effectue en plusieurs étapes qui sont : une résistance à l'insuline, une production hépatique de glucose déréglée, une tolérance au glucose diminué puis enfin une fonction déclinante des cellules β. C'est lorsque les cellules β ne peuvent plus compenser la résistance à l'insuline qu'apparaît l'hyperglycémie. Celle-ci va augmenter la dysfonction préexistante des cellules β et entraîne une aggravation du diabète.

5.3.1. Résistance à l'insuline :

La résistance à l'insuline peut être évaluée par la technique des «euglycemic hyperinsulinemic clamp », qui consiste à déterminer la quantité de glucose nécessaire à administrer en intra-veineux pour maintenir une euglycémie entre 4,4 à 5 mmol/l sous un régime continu d'insuline également administrée par voie veineuse.

La résistance à l'insuline est présente chez toute personne obèse, hypertendue ou diabétique de type 2. Cette résistance semble être un phénomène précoce dans l'évolution du diabète de type 2 (13). Les mécanismes actuellement reconnus à l'origine de la résistance à l'insuline sont, d'une part, la présence d'un défaut de phosphorylation de la tyrosine kinase du récepteur à l'insuline au niveau du foie, des muscles et du tissu adipeux et d'autre part, une altération du métabolisme du glucose par la voie oxydative et non oxydative au niveau de la cellule. Plus récemment le TNF α a été impliqué comme médiateur de l'insulino-résistance. Son expression est très augmentée chez les patients obèses qui présentent une résistance à l'insuline. De plus l'administration intra-veineuse de TNT α induit une résistance à l'insuline chez des individus normaux. Par contre, on n'a pas retrouvé de mutation au niveau du récepteur à l'insuline, ni du transporteur transmembranaire du glucose (GLUT 4) pour expliquer cette résistance chez les patients diabétiques de type 2 (13).

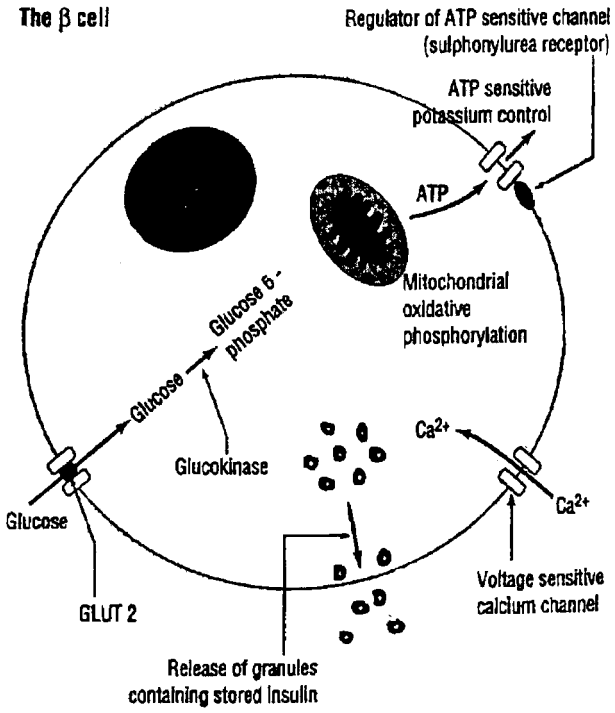
5.3.2. Dysfonction de la cellule β :

La sécrétion de l'insuline suite à une charge en glucose se fait en deux phases. La première phase, précoce, dure 10 minutes et la seconde phase, plus tardive, persiste toute la durée de la stimulation par le glucose. La première phase évite l'élévation de la glycémie post-prandiale; cette phase est précocement perdue chez le diabétique de type 2. Plus tard ce sont les deux phases qui sont altérées. La pathogénie de ces déficits n'est pas encore élucidée, mais une composante secondaire attribuable à la glucotoxicité semble participer au dysfonctionnement de la sécrétion d'insuline, puisqu'un bon contrôle glycémique peut en améliorer sa première phase (13).

Les produits normaux issus de la sécrétion de la cellule β comprennent outre l'insuline, la proinsuline et des produits intermédiaires de la conversion de la proinsuline en insuline. Chez les individus avec une tolérance au glucose normale le taux de la proinsuline et des produits intermédiaires est en faible proportion (environ 10%). Ce taux semble être plus élevé chez les personnes souffrant d'intolérance au glucose et de diabète de type 2. Des études ont montré qu'une proinsulinémie augmentée pourrait être un marqueur précoce d'une dysfonction de la cellule β et prédire l'apparition ultérieure d'un diabète (1).

Dans le cas de cette nouvelle forme de décompensation de type acidocétosique plus récemment décrite par différents auteurs comme Banerji en 94, puis Umperrez en 95, l'hypothèse récemment formulée par Lebovitz (32), est la présence d'une sécrétion d'insuline diminuée chez les diabétiques de type 2 d'origine afro-américaine et japonaise (33 et 34) en comparaison avec celle des populations diabétiques caucasiennes, ce qui entraînerait lors d'un stress aigu ou d'une augmentation de l'insulinorésistance, un **déséquilibre sévère** entre les besoins en insuline et les réserves disponibles conduisant à l'**acidocétose**.

Régulation de la sécrétion d'insuline par la cellule β en réponse au glucose :



5.3.3. Surproduction hépatique de glucose :

La production hépatique de glucose est augmentée chez les individus diabétiques de type 2 et de ceux qui souffrent d'intolérance au glucose, ce qui dénote une capacité réduite de l'insuline à supprimer la néoglucogénèse hépatique. On le traduit comme une résistance à l'insuline, et il a été associé à une diminution de l'activité de la glucokinase, enzyme spécifique des hépatocytes, dont l'activité permet l'utilisation du glucose intracellulaire grâce à une phosphorylation. Par contre, plusieurs études n'ont pas permis de monter d'anomalies au niveau des trois principales enzymes permettant la néoglucogénèse : la phosphoenolpyruvate carboxylase, la fructose 1,6-biphosphatase, et la glucose-6-phosphatase. De même, l'activité de la phosphofructokinase, de la pyruvate kinase et les taux de fructose 2,6,-biphosphate sont similaires chez les patients diabétique de type 2 et les individus non diabétiques (13).

6. DIABETE ET GROSSESSE :

6.1. Rappel physiologique de la grossesse :

6.1.1. Métabolisme de la grossesse :

Au cours de la grossesse, on assiste à des modifications métaboliques dont le but est de **préserver les besoins énergétiques de la mère et du fœtus**. Ces modifications métaboliques sont en relation avec des changements hormonaux liés à la présence du fœtus et du placenta, qui deviennent un site supplémentaire de production hormonale et de métabolisation des hormones maternelles. Ces modifications hormonales comportent une augmentation progressive en cours de grossesse des hormones hPL (human placental lactogen), de la progestérone, de la prolactine et du cortisol.

La hPL est une hormone polypeptidique, produite par les cellules du syncytiotrophoblaste placentaire. A partir de la 22ème semaine d'aménorrhée c'est elle qui reprend la relève du couple œstrogène-progestérone afin de maintenir la grossesse. Elle est apparentée à l'hormone de croissance (GH) avec laquelle elle partage 87 % des acides aminés et avec la prolactine avec laquelle elle partage 35 % des acides aminés. Avec l'augmentation du volume du placenta, la hPL s'élève pour atteindre un maximum à la 38ème semaine, puis diminue juste avant l'accouchement. **L'hPL a comme fonction d'augmenter la lipolyse** au cours du jeûne et ainsi la production d'acides gras libres, permettant à la mère de les utiliser comme source d'énergie, alors que le glucose et les acides aminés sont conservés pour les besoins du fœtus (2). Ceci explique qu'en cas de jeûne prolongé (12-16 h), du fait du passage transplacentaire facilité du glucose et des acides aminés, on assiste chez la mère à une **hypoglycémie**, une **hypoalaninémie** et (à cause de l'augmentation de la lipolyse) à une **hypercétonémie**. Cette triade d'altérations présente chez la femme enceinte lors du jeûne, a été appelé par Freikel et coll. «jeûne accéléré » (accelerate starvation) (2). A côté de ce mécanisme relativement défavorable pour l'économie énergétique de la mère, Freikel et coll. en ont décrit un autre, qui lui favorise la mère et qu'ils ont appelé «anabolisme facilité » (facilitated anabolism). En effet, selon ces auteurs, lorsque des femmes enceintes ingèrent 100g de glucose, on assiste à une augmentation des taux de glucose, d'insuline, des triglycérides ainsi qu'à une suppression de la sécrétion du glucagon. Ceci entraîne une augmentation du glucose disponible pour le fœtus, une augmentation des triglycérides pour la mère (car ils passent peu la barrière placentaire) et une diminution de la stimulation de la néoglucogénèse, de la glycogénolyse et de la cétogénèse. En outre, ils observent lors de la nutrition une diminution des taux de l'hPL permettant une réduction de la lipolyse.

En résumé, la grossesse, du fait de son status hormonal particulier, est caractérisée par la rapidité des séquences de mise en réserve et de mobilisation de ces réserves. Ceci se manifeste chez la femme enceinte par de plus grandes oscillations du taux de glucose et d'insuline. La glycémie à jeun est normalement plus basse qu'en dehors de la grossesse et est habituellement comprise en 3,3 et 3,9 mmol/l.

On constate que la première moitié de la grossesse est caractérisée par la prédominance de l'anabolisme : la mère stocke des nutriments. A partir de la 22ème semaine d'aménorrhée, c'est le catabolisme qui prédomine.

6.1.2. Sensibilité à l'insuline et grossesse normale :

La grossesse normale est caractérisée par le développement d'une résistance à l'insuline. En effet, de nombreuses investigations des taux circulants d'insuline et de glucose après une charge orale de glucose, ont montré que les femmes enceintes, non diabétiques, ont une sécrétion d'insuline, après ingestion de glucose, qui s'accroît au cours de leur grossesse avec parallèlement une légère diminution de la tolérance au glucose. Ryan et al. (15) et Catalano et al. (16) ont rapporté que la sensibilité à l'insuline mesurée par « hyperinsulinemic euglycemic clamps » était réduite de 33 à 56% chez les femmes non diabétiques au 3ème trimestre, comparativement à des femmes qui ne sont pas enceintes. Cette réduction de la sensibilité disparaît rapidement après l'accouchement. Ces données concordent avec l'évolution des besoins en insuline des femmes enceintes diabétiques, qui augmente en cours de grossesse. De nombreux arguments suggèrent que ce soient les changements hormonaux qui contribuent à la résistance à l'insuline pendant la grossesse :

1) La résistance à l'insuline augmente parallèlement à l'accroissement des concentrations des hormones maternelles : la hPL, la progestérone, la prolactine, le cortisol.
2) L'administration d'hPL, de progestérone, de glucocorticoides, de prolactine à des femmes qui ne sont pas enceintes induit des changements métaboliques indicateurs d'une insulino-résistance.
3) L'exposition in vitro de tissus adipeux et musculaires à ces hormones diminue la captation du glucose induite par l'insuline, particulièrement quand il y a combinaison de plusieurs hormones.

Les mécanismes à l'origine de la résistance à l'insuline ne sont pas complètement élucidés, mais des études sur des animaux suggèrent que la stimulation hormonale de la lipolyse par le hPL contribue au développement de la résistance à l'insuline. En effet, expérimentalement, la suppression de la lipolyse à permis de réduire partiellement cette résistance (1). L'augmentation du tissu adipeux et la diminution de l'activité physique en cours de grossesse peut également participer à l'augmentation de la résistance à l'insuline.

6.1.2.1. Résistance périphérique :

Beaucoup d'efforts ont été faits pour tenter de déterminer quels sont les tissus qui contribuent à l'insulinorésistance pendant la grossesse. Toutes les études effectuées chez l'animal confirment que c'est le muscle squelettique qui est l'organe principal à l'origine des manifestations de la résistance à l'insuline pendant la gestation, car il est le site majeur de captation du glucose de l'organisme. Il a aussi été démontré que la captation du glucose induite par l'insuline est diminuée au niveau du muscle cardiaque et au niveau des cellules adipeuses, mais cette réduction est bien moins marquée que dans le muscle squelettique (1).

6.1.2.2. Résistance hépatique :

Malgré de nombreuses études, l'altération de la sensibilité hépatique à l'insuline en cours de grossesse n'a pas pu être réellement prouvée (1). En effet, ces études ont indiqué qu'il existe une augmentation de la production basale hépatique de glucose pendant la grossesse, mais il n'a pas été possible de conclure si cela est le résultat d'une diminution de l'effet de l'insuline à ce niveau ou bien s'il représente une réponse normale appropriée à une augmentation de la masse corporelle et à une diminution de la glycémie à jeun.

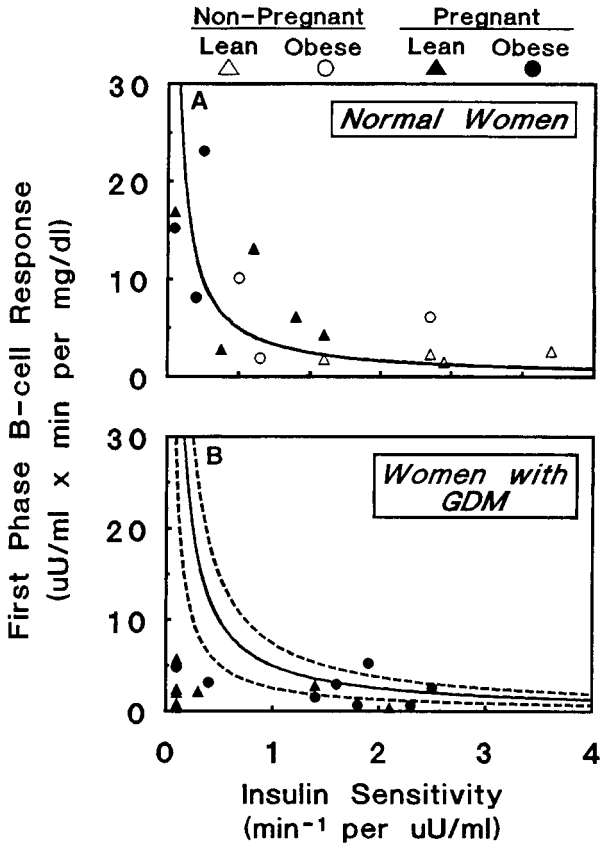
Chez la femme, Catalano et al. (18) ont trouvé que la production hépatique de glucose est similaire avant la conception et entre le début de la grossesse et sa fin, suggérant que la sensibilité à l'insuline soit constante au cours de la grossesse humaine. Cependant les doses d'insuline administrées étaient suffisantes pour produire une suppression de plus de 90% de la production du glucose hépatique dans les trois états (avant conception, début et fin de grossesse), ainsi toute la gamme de la sensibilité hépatique à l'insuline reste à déterminer (1). Chez les lapins, Haugel et al. (19), ont par contre rapporté que la sensibilité hépatique décline progressivement en cours de gestation.

6.1.2.3. Mécanismes cellulaires de la résistance à l'insuline :

Les mécanismes cellulaires qui sous-tendent la résistance à l'insuline pendant la grossesse ne sont que partiellement élucidés. Plusieurs groupes ont démontré une diminution de la liaison de l'insuline avec les adipocytes chez les femmes enceintes. Cette diminution ne peut pas à elle seule rendre compte de la totalité de l'insulinorésistance, car la liaison de l'insuline aux hépatocytes et au muscle squelettique, qui représentent les tissus responsables de la majorité de la captation du glucose induite par l'insuline, semble ne pas être différente pendant la grossesse. C'est pourquoi, il apparaît que la résistance à l'insuline doit être en relation avec des altérations du couplage récepteur à l'insuline/transporteur de glucose et son métabolisme, mais les étapes précises où l'action de l'insuline est affectée restent à déterminer.

6.1.3. Fonction des cellules β :

En dépit de l'augmentation importante de la résistance à l'insuline en cours de grossesse, la tolérance au glucose ne se détériore que très peu pendant la grossesse normale. Pour faire face à cette diminution de la sensibilité qui se fait selon une courbe hyperbolique, la sécrétion d'insuline augmente parallèlement (voir graphique ci-dessus). Le rapport entre la sécrétion d'insuline et de proinsuline est normal, ce qui indique une vraie hyperinsulinémie.



Les mécanismes qui conduisent à l'augmentation de la sécrétion de l'insuline ne sont pas complètement connus. Un accroissement de la masse des cellules β par le biais d'une hypertrophie et d'une hyperplasie a été démontré chez l'animal. L'hyperplasie a également été observée chez la femme enceinte. De plus, la réponse individuelle de chaque cellule β est probablement augmentée, car l'accroissement de la masse cellulaire de 10 à 15 % environ ne peut à elle seule rendre compte de l'accroissement de leur capacité de réponse. Expérimentalement, on a mis en évidence que les oestro-progestatifs contribuent à augmenter la fonction des cellules β en favorisant leur croissance et leurs capacités sécrétoires. Les mécanismes cellulaires responsables de ces modifications ne sont pas déterminés à l'heure actuelle.

6.2. Diabète gestationnel :

6.2.1. Définition :

Le diabète gestationnel est défini comme une intolérance au glucose de gravité variable caractérisé par l'apparition ou la mise en évidence au cours de la grossesse et la disparition après la naissance de l'enfant. Cette définition s'applique quel que soit le type de traitement instauré (insulinothérapie ou régime).

6.2.2. Epidémiologie :

Le diabète gestationnel représente presque 90 % des diabètes qui compliquent la grossesse (19). L'évaluation exacte de la prévalence du diabète gestationnel et la comparaison des valeurs obtenues dans les différents pays est difficile du fait de l'absence de consensus sur les critères diagnostiques en vigueur. Mais globalement, le diabète gestationnel complique en moyenne environ 4 % des grossesses aux USA. La prévalence peut aller de 1 à 14% des grossesses en fonction de la population étudiée. Chez les femmes australiennes la prévalence est de 4,3%, contre 15% chez les femmes nées dans le sous-continent indien. Une étude multicentrique européenne, utilisant les critères de l'OMS, révèle que plus de 10% des femmes enceintes présentent une valeur anormale de >8 mmol/l à 2 heures lors du test de tolérance avec 75 g de glucose. A Genève, la prévalence du diabète gestationnel est de 7,8% (20).

6.2.3. Présentation clinique :

Le diabète gestationnel est un désordre métabolique typique de la fin de grossesse. Il est la plupart du temps asymptomatique et se manifeste par différents degrés d'intolérance au glucose en fonction du degré de déficit en insuline (relatif ou non). Dans la forme la plus bénigne, la glycémie à jeun est normale, mais après une charge en hydrates de carbone, la glycémie s'élève au-dessus de la norme et indique une sous-utilisation du glucose en périphérie. Dans les formes plus sévères, la glycémie peut devenir également anormale à jeun, signifiant une surproduction hépatique. A l'extrême, un diabète de type 1 méconnu peut être transitoirement nommé diabète gestationnel, mais dans ce cas le déficit en insuline est absolu et le diagnostic pourra être étayé par la mise en évidence d'anticorps anti-îlots de Langerhans, ainsi qu'un C-peptique abaissé. Un diabète de type 2 peut également être momentanément méconnu. Dans ces deux cas le diabète ne disparaît pas en général après la grossesse. C'est pourquoi, six semaines après l'accouchement, un contrôle glycémique devra être effectué. Une normoglycémie signera la présence d'un diabète gestationnel «pur ». Des altérations de la glycémie préciseront l'existence d'un «impaired fasting glucose », d'une intolérance au glucose ou d'un diabète avéré.

En résumé, le diabète gestationnel est un trouble métabolique en **règle générale** de gravité modérée apparaissant en fin de grossesse en relation avec une résistance à l'insuline augmentée et/ou déficit de sécrétion d'insuline et qui disparaît à la naissance de l'enfant. Les facteurs de risque de développer un diabète gestationnel sont une anamnèse familiale de diabète, un âge maternel supérieur à 30 ans, une obésité, une hypertension, des antécédents obstétricaux évocateurs de diabète gestationnel ou une évolution anormale de la grossesse.

6.2.4. Critères diagnostiques :

Il est depuis longtemps connu qu'il existe une association entre l'intolérance maternelle au glucose et un risque de morbidité et de mortalité accrue chez la mère et le foetus, mais ce n'est qu'en 1964 que O'Sullivan et Mahan (23) proposent un test de dépistage et des critères diagnostiques du diabète gestationnel. Ceux-ci sont basés sur des données obtenues à partir d'OGTT effectués sur 752 femmes enceintes. Les valeurs de glycémies du test de dépistage ont été déterminées en fonction du risque ultérieur de développer un diabète et non en fonction du risque de morbidité foeto-maternel. Pendant de nombreuses années, il n'a pas existé de consensus international malgré les tentatives d'uniformiser le dépistage ainsi que les critères diagnostiques par la NDDG en 1979 (National Diabetes Data Group) puis par l'ADA (American Diabetes Association) et l'ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) en 1994. Récemment, la NDDG a encore modifié ces recommandations ; ce sont celles-ci qui vont être décrites dans ce travail.

6.2.4.1. Dépistage :

Dans le passé, la NDDG recommandait le dépistage du diabète gestationnel chez **toutes** les femmes enceintes entre la 24ème et 28ème semaine de gestation par un test de screening (test de O'Sullivan). Actuellement, le dernier rapport du comité expert pour le diagnostic et la classification du diabète (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus) ne recommande plus de tester les femmes à faible risque de développer un diabète gestationnel, du fait d'un mauvais rapport coût-bénéfice. Les femmes considérées comme à faible risque doivent remplir **tous** les critères suivants :

- avoir moins de 25 ans
- avoir un BMI normal
- ne pas avoir d'anamnèse familiale de diabète au premier degré
- ne pas faire partie d'une population à haute prévalence de diabète (population hispanique, indiens d'Amérique, asiatiques, afro-américain etc.)

Ce test de dépistage est considéré comme positif, si une heure après une charge de 50g de glucose, la glycémie est supérieure à 7,8 mmol/l. Le test peut être effectué à n'importe quel moment de la journée. Si le test s'avère être positif, la femme doit avoir alors un test diagnostique plus complet avec une charge de 100g de glucose, que nous décrirons dans le chapitre suivant.

En 1982, Carpenter et Coustan (21) ont montré que ce test de dépistage approche de 100% de sensibilité si l'on retient comme valeur seuil 7,3 mmol/l à la place de 7,8 mmol/l. On pourrait ainsi mieux diagnostiquer le diabète gestationnel et traiter davantage de femmes qui présentent également un excès de morbidité périnatale (22). En contrepartie, il faudrait tester plus de femmes par le test d'hyperglycémie provoquée avec 100g de glucose, car le test de dépistage devient moins spécifique.

6.2.4.2. Diagnostic du diabète gestationnel selon la NDDG :

Le comité expert recommande un test largement accepté aux USA, qui consiste à effectuer une hyperglycémie provoquée avec une charge orale de 100g de glucose à jeun, et d'évaluer les glycémies plasmatiques au temps zéro après une, deux et trois heures. Le diagnostic de diabète gestationnel est posé si **au moins deux** valeurs de glycémie sont **égales ou supérieures** aux normes suivantes :

T0 : 5,8 mmol/l
T1 : 10,6 mmol/l
T2 : 9,2 mmol/l
T3 : 8,1 mmol/l

Le comité expert a retenu ces critères qui sont depuis longtemps en vigueur aux USA, bien que certains auteurs comme Carpenter et Coustan (21) aient suggéré que lorsque la NDDG a converti en 1979 les valeurs de glycémie, proposées par O'Sullivan et Mahan (23), du sang complet en valeurs de glycémie plasmatiques, puis lorsque la méthode de la glucose oxydase a remplacé la méthode de Somojyi-Nelson, il en aurait résulté des valeurs trop élevées. En utilisant les critères de Carpenter et Coustan, il a été démontré dans trois études que l'on identifie plus de patientes présentant un diabète gestationnel et dont les enfants ont morbidité périnatale augmentée (10). D'autre part, le comité expert ne tient pas compte non plus, des moyens et critères diagnostiques édictés par l'OMS, qui propose un test oral d'hyperglycémie provoquée par 75g de glucose avec examen de la glycémie à jeun, puis après 2 heures. L'interprétation de ce test n'est pas modifiée par l'état gravidique. Cette approche conduirait au diagnostic d'un plus grand nombre de diabète gestationnel (10,19). Ce test est notamment largement utilisé en Europe et en France (19). A Genève, nous utilisons le test d'hyperglycémie provoqué avec 100g de glucose et les valeurs seuils données ci-dessus.

6.2.5. Physiopathogénie :

Le diabète gestationnel est caractérisé par un déficit de sécrétion d'insuline qui ne peut compenser la très forte augmentation de résistance à l'insuline présente pendant la grossesse.

6.2.5.1. Sensibilité à l'insuline :

Plusieurs études (Ryan et al. , Bachanan et al. , Catalano et al., Cousins et al.) ont comparé la sensibilité périphérique à l'insuline des femmes normales enceintes et des femmes présentant un diabète gestationnel. D'autres études ont comparé la sensibilité à l'insuline chez des femmes non diabétiques qui ne sont pas enceintes et des femmes ayant eu un diabète gestationnel dans le passé. Les résultats de toutes ces études ne sont pas toujours concordants et sont difficiles à interpréter, car souvent menées sur des petits groupes. Il en ressort globalement (mais ceci reste à confirmer par de plus grandes études) :

- que la sensibilité à l'insuline est abaissée chroniquement chez les femmes qui ont eu une histoire de diabète gestationnel
- qu'au 2ème trimestre de la grossesse il existe une sensibilité à l'insuline abaissée chez les femmes avec un diabète gestationnel comparativement à des femmes normales enceintes,
- qu'au 3ème trimestre la sensibilité à l'insuline s'égalise dans les deux groupes.

Dans une étude, Catalano et al. , ont étudié plus spécifiquement la **résistance hépatique** à l'insuline et ils observent qu'elle est significativement plus grande au 3ème trimestre chez les femmes présentant un diabète gestationnel par rapport aux femmes normales, mais que cette résistance n'a que peu d'impact sur la résistance totale (1).

En conclusion, les femmes qui présentent un diabète gestationnel ont deux types de résistance. La première est une résistance constitutionnelle, chronique, que l'on retrouve également chez les diabétiques de type 2, et qui a probablement une composante génétique et environnementale, et la deuxième qui est transitoire, « aiguë », physiologiquement acquise en cours de grossesse.

6.2.5.2. Dysfonction des cellules β :

Il a été démontré que les femmes ayant un diabète gestationnel ont une fonction anormale des cellules β pancréatiques. En effet, les résultats obtenus à partir d'OGTT ont montré qu'à 15-30 minutes après l'ingestion de glucose, la sécrétion précoce d'insuline est réduite chez les femmes avec un diabète gestationnel. Cette première phase de sécrétion a également été montrée comme étant réduite après administration de glucose par voie intra-veineuse. Le rapport proinsuline-insuline semble être augmenté chez les femmes avec un diabète gestationnel, mais toutes les études ne le confirment pas. Quant aux mécanismes qui sont à l'origine de ce déficit précoce de la sécrétion de l'insuline, ils ne sont pas encore connus, mais la résistance aiguë et chronique pourrait contribuer au déclin de la fonction des cellules β (1).

6.2.6. Conséquences à court et à long terme du diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel est habituellement considéré comme une entité clinique, transitoire, ayant des implications à court et à long terme pour la mère et l'enfant. Pour ces raisons il convient de le dépister et de le traiter. A plus long terme, il faut être attentif notamment à la possible apparition d'un diabète de type 2 chez la mère.

Approfondissons quelles sont les complications pour l'enfant puis pour la mère.

6.2.6.1. Complications pour l'enfant :

Lorsque le diabète se manifeste au 1er trimestre, il y a un risque d'augmentation de malformations (cardiaques et du système nerveux central) et de retard de croissance pour le fœtus. Au 2ème trimestre, période où le système nerveux se développe, des troubles comportementaux et intellectuels peuvent en résulter. Au 3ème trimestre c'est la prolifération des adipocytes, des cellules musculaires, des cellules β et neuroendocrines qui est favorisée, prédisposant l'enfant à plus long terme à l'obésité infantile et pubertaire ainsi qu'au diabète de type 2 plus tard dans sa vie (24).

A court terme, c'est la macrosomie, définie comme un poids de naissance supérieur à 4500 g et supérieur au 90ème percentile pour l'âge gestationnel, qui est la complication majeure du diabète gestationnel (voir 5.3.1. Effet du diabète sur la grossesse). La macrosomie à été mise en relation avec une augmentation des traumatismes obstétricaux (asphyxie, traumatismes neurologiques, dystocie des épaules). D'autres complications néonatales ont été observées, comme l'hypoglycémie, l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie. L'hyperinsulinisme fœtal, induit par le diabète de la mère, conduit à une diminution de la concentration artérielle

en oxygène avec comme conséquence une augmentation de l'érythropoiétine. Cette hypoxémie chronique pourrait expliquer des cas de morts intra-utérines, ainsi que de polycytémie et hyperbilirubinémie (24). Enfin, si la naissance survient avant la 38ème semaine, le fœtus a un risque augmenté de détresse respiratoire car 20% des fœtus de mère présentant un diabète gestationnel n'ont pas encore de maturité pulmonaire complète (20).

6.2.6.2. Complications pour la mère :

1) Conséquences à court terme :

Il est généralement admis que les femmes présentant un diabète gestationnel ont un plus grand taux de complications pendant leur grossesse. Ces complications peuvent être des pyélonéphrites, un hydramnios, une hypertension et un accouchement prématuré ; le taux de césarienne est augmenté de 27% en moyenne (24). L'accroissement du taux de césarienne est à mettre en relation avec la présence de la macrosomie du fœtus et les risques plus élevés de souffrance fœtale en cours de travail.

2) Conséquences à long terme :

Passés les risques immédiats du diabète gestationnel décrits ci-dessus, le risque majeur pour la santé de la femme est l'apparition ultérieure d'un diabète avéré. En effet, c'est dans les années qui suivent la grossesse, (chiffre déterminé aux USA selon les critères diagnostiques de la NDDG), que les femmes ayant eu un diabète gestationnel ont presque une chance sur deux de développer un diabète. Metzger et al. , ainsi que Kjos et al., (table 2, p 595, article 1) montrent que la moitié des femmes étudiées deviennent diabétiques au cours des cinq premières années. Dans ces deux études, 10 à 16% des femmes ayant eu un diabète gestationnel de gravité légère à moyenne, développent un diabète dans les 6 mois. Le reste des patientes développe un diabète avec les caractéristiques d'un diabète de type 2 à un taux de 5 à 10% par année. A Genève, une étude sur 79 femmes ayant développé un diabète gestationnel, a montré que 13 d'entre elles (16,5%) ont développé, entre le 2ème mois et les quatre premières années après leur grossesse, une intolérance au glucose (9%) ou un diabète de type 1 ou 2 (7,5%) (25). Ces chiffres nettement plus bas que ceux retrouvés dans la littérature américaine notamment, peuvent s'expliquer par des critères de dépistage et diagnostiques plus sévères (critères de Carpenter et Coustan) dans l'étude genevoise qui a permis de diagnostiquer davantage de diabètes gestationnels peu sévères et par conséquent des patientes ayant un risque ultérieur de développer un diabète moins élevé. Dans le même ordre d'idée, à Genève, le dépistage est effectué chez toutes les femmes enceintes et non uniquement chez les femmes à risques. Enfin, la population étudiée à Genève est essentiellement d'origine caucasienne, qui, on le sait, a une prévalence de diabète de type 2 moins grande que les populations hispano-américaines, amérindiennes ou afro-américaines.

Dans la majorité des cas, les patientes ayant eu un diabète gestationnel vont développer un diabète de type 2, qui est le résultat d'une défaillance relative de la sécrétion d'insuline qui ne peut plus compenser la résistance chronique. Il semble que se soient des mécanismes physiopathologiques similaires qui prévalent dans ces deux types de diabète (26). Toutefois une petite partie des patientes vont présenter un diabète de type 1, si l'apparition du diabète gestationnel est liée à une destruction auto-immune des cellules β. Celui-ci se manifeste rapidement après l'accouchement car malgré la disparition de la résistance

physiologique de l'insuline pendant la grossesse, la capacité de sécrétion du pancréas est déjà fortement effondrée.

Différentes études ont tenté de définir quels sont les facteurs de risques favorisant la survenue d'un diabète chez les femmes ayant eu un diabète gestationnel. Ceux couramment admis sont l'obésité avant et après la grossesse, la sévérité du diabète gestationnel avec une glycémie à jeun élevée et/ou la nécessité d'un traitement d'insuline (25). Il est recommandé chez ces femmes-là d'effectuer un test d'hyperglycémie provoquée à 6 semaines après l'accouchement afin de dépister la persistance d'un diabète ou d'une intolérance au glucose. Un suivi à plus long terme est également préconisé, ainsi que des mesures préventives, comme la perte de poids et l'activité physique.

6.2.7. Prise en charge du diabète gestationnel :

La prise en charge des patientes ayant un diabète gestationnel est multidisciplinaire et implique la collaboration étroite de l'obstétricien, du diabétologue, de la diététicienne et de l'infirmière de diabétologie. La surveillance des glycémies doit passer par l'apprentissage des auto-contrôles, permettant à la femme de contrôler ses glycémies quotidiennement, quatre fois pas jour, le matin à jeun, 1 ou 2 heures après le petit déjeuner, le dîner, et le souper. Le contrôle médical doit avoir lieu au moins une fois pas semaine, voire plus, en fonction du contrôle glycémique. Le traitement du diabète gestationnel est essentiellement basé sur le régime, qui va permettre de contrôler les glycémies de la majorité des patientes. Au cas où celui-ci s'avérerait inefficace pour maintenir des glycémies adéquates ou devient insuffisant en cours de grossesse, un traitement d'insuline doit être introduit. Les anti-diabétiques oraux sont contre-indiqués pendant la grossesse.

But thérapeutiques :

Le but des mesures diététiques est de maintenir des glycémies ne dépassant pas **5,8** mmol/l **à jeun** ; **7,8 mmol/l une heure post-prandiale** et **6,7 mmol/l deux heures post-prandial**. Si ces glycémies ne peuvent être maintenues, il est recommandé d'introduire une insulinothérapie. Certains auteurs (Jovanovic et coll.) proposent des valeurs encore plus sévères et passent à l'insuline avec deux glycémies au moins, **supérieures à 6,7 mmol/l une heure après le repas**, sur une période d'observation de une à deux semaines. La glycémie une heure post-prandiale correspond à l'acmé du pic hyperglycémique et semble un meilleur prédicteur du poids de l'enfant à la naissance (20).

Le régime :

Le régime doit apporter des nutriments et calories en quantité suffisante pour permettre le développement normal du fœtus et le maintien de la santé de la mère. Il doit permettre de normaliser ses glycémies et lui apporter suffisamment de calories pour que la prise pondérale soit adéquate et éviter la cétonurie. Ce dernier point reste actuellement controversé, mais certains travaux aurait montré une relation entre la cétonurie et le développement de déficits intellectuels.

La répartition des calories recommandée est relativement variable dans la littérature, elle peut être semblable à celles des diabétiques en général (en Suisse) : 40 à 50% des calories

sous forme de glucides, 20 à 25 % sous forme de protéines, 30 à 35 % sous forme de lipides poly- et mono-insaturés. Dans la littérature américaine, la répartition avantage la quantité des lipides (40%) au détriment des glucides (40%). En France, le pourcentage des glucides l'élève entre 50 à 55% avec une réduction des protéines entre 15 à 20%.

La glycémie post-prandiale étant dépendante de la quantité de glucides ingérés, il est recommandé de les répartir en trois repas, et trois voire quatre collations. Les glucides ne devraient pas excéder 45% des calories du petit déjeuner, 55% du dîner et 50% du souper.

En cas d'obésité chez la mère, un régime hypocalorique peut être prescrit tout en vérifiant l'absence de corps cétoniques dans les urines.

Activité physique :

Une autre modalité de traitement du diabète gestationnel a été étudiée. L'exercice physique étant connu pour réduire la résistance périphérique à l'insuline, Jovanovic et coll. ont démontré l'effet bénéfique d'une activité aérobique régulière sur le contrôle glycémique permettant dans certains cas d'éviter l'insulinothérapie. La bicyclette ergométrique en position couchée ou le pédalage avec les bras en position assise sont les activités physiques considérées sans risques pendant la grossesse, car elles ne provoquent pas de contractions utérines. C'est pourquoi, la «third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes » a recommandé comme l'une des modalités de traitement du diabète gestationnel, chez les femmes n'ayant pas de contre-indications, un programme d'activité physique en plus du régime.

Insulinothérapie et anti-diabétiques oraux :

Lorsque le régime ne parvient plus à maintenir les glycémies souhaitées (voir but thérapeutiques), l'insulinothérapie devient nécessaire. Elle sera souvent transitoire du fait de la disparition du diabète gestationnel après l'accouchement. La femme enceinte doit alors bénéficier d'un apprentissage et d'un enseignement concernant l'insulinothérapie, la technique d'injection, les risques et la prévention des hypoglycémies. Les besoins en insuline augmentant rapidement en cours de grossesse, l'adaptation quasi quotidienne des doses est nécessaire impliquant un suivi rapproché régulier. Il n'existe pas de schéma type d'insuline et le traitement devra être adapté en fonction des besoins de la mère et de ses glycémies.

Les anti-diabétiques oraux sont contre-indiqués du fait de leur passage transplacentaire et leur capacité à stimuler le pancréas du fœtus, aggravant chez lui l'hyperinsulinémie déjà présente.

Surveillance obstétricale :

La surveillance obstétricale des patientes présentant un diabète gestationnel ne fait pas l'objet de recommandations strictes. L'échographie, malgré ses limites connues, demeure le meilleur examen pour évaluer la macrosomie fœtale. Cet examen va déterminer la date et la voie de la délivrance. Lorsqu'il n'y a pas de macrosomie, le terme peut être attendu et le mode d'accouchement se fera selon la présentation du fœtus. En cas de macrosomie, l'ACOG (Américan College of Obstetricians and Gynecologists) recommande d'effectuer une césarienne en électif si le fœtus a un poids estimé supérieur à 4500 g. Dans certains centres, cette limite est abaissée à 4000 g. Au cas où la délivrance devrait avoir lieu avant la 39ème

semaine, il est recommandé de prouver la maturité pulmonaire par une amniocentèse (rapport lécithine-sphingomyéline), car Ojomo et Coustan ont démontré que 20% des fœtus de mère présentant un diabète gestationnel n'avaient pas atteint de maturité pulmonaire définitive à la 38ème semaine. Enfin, si la patiente nécessite une tocolyse, l'emploi du sulfate de magnésium est préféré aux β-mimétiques, ceux-ci ayant une action délétère sur le contrôle glycémique.

L'accouchement :

Un bon contrôle de la glycémie maternelle lors du travail et de l'accouchement est important, car il existe une corrélation avec l'euglycémie néonatale de l'enfant. C'est pourquoi il est recommandé d'éviter d'administrer une hydratation contenant du glucose risquant de provoquer une hyperglycémie maternelle. Lors du travail, la majorité des femmes n'auront plus besoin de l'insulinothérapie.

6.3. Diabète préexistant et grossesse :

Dans le chapitre précédent, nous avons discuté de la prise en charge des femmes présentant un diabète gestationnel qui, par définition, est étroitement lié à la grossesse et limité à celle-ci. Dans ce chapitre nous allons faire un survol rapide des relations entre le diabète et la grossesse chez des femmes qui sont préalablement diabétiques soit de type 1 soit de type 2. De nombreux aspects de la prise en charge du diabète et de ses répercussions sur la grossesse sont similaires à ceux du diabète gestationnel, mais il en existe de bien spécifiques.

6.3.1. Effet du diabète sur la grossesse :

Comme nous l'avons déjà vu dans le chapitre précédent, il a été reconnu que le diabète pouvait avoir une influence sur la morbidité et la mortalité du fœtus et de la mère. Cette influence est d'autant plus importante que le diabète est préexistant à la conception et présent également en début de grossesse, ce qui augmente notablement son action sur le développement du fœtus et le cours de la grossesse. Les effets délétères du diabète prégestationnel seront donc d'autant plus graves que le diabète est mal pris en charge. En effet, des études expérimentales, cliniques et épidémiologiques mettent en évidence une augmentation des risques de malformations et d'avortements spontanés, liés aux perturbations du métabolisme maternel autour de la période de la conception et du premier trimestre. Les complications liées à un mauvais contrôle glycémique plus tardivement au cours de la gestation sont les mêmes que celles retrouvées en cas de diabète gestationnel (voir 5.2.6.1. Complications pour le fœtus). La plus importante est la macrosomie due à une augmentation du tissu adipeux par une augmentation du nombre de cellules, de leur taille et de leur contenu en lipides. Les enfants des femmes diabétiques peuvent avoir jusqu'à deux fois plus de tissu adipeux que les enfants de femmes non diabétiques. Ces enfants macrosomes ont tendance à avoir plus d'adiposité au niveau des épaules et du tronc ce qui augmente le risque de dystocie des épaules et par conséquent de traumatismes obstétricaux, ainsi que la nécessité de procéder à une césarienne lors de l'accouchement. D'autres tissus sensibles à l'action de l'insuline comme le foie et le cœur peuvent être également de taille augmentée. La taille du squelette et du crâne est quant à elle peu influencée par le diabète maternel. Il en résulte habituellement une macrosomie décrite comme asymétrique, typique du diabète.

6.3.2. Effets de la grossesse sur le diabète :

6.3.2.1. Insulinothérapie :

Comme nous l'avons déjà vu, la grossesse normale est caractérisée par une augmentation progressive de la résistance à l'insuline à partir du 2ème trimestre en relation avec l'accroissement des hormones telles que l'hPL. Les besoins en insuline seront soumis aux variations de cette résistance au cours de la grossesse.

Chez les patientes diabétiques de type 1 et de type 2 traitées par insuline, le début de la grossesse est caractérisé par de faibles modifications des besoins en insuline voire même à la fin du premier trimestre à une légère réduction de ces besoins, ce qui peut engendrer des hypoglycémies plus fréquentes et plus sévères. Par la suite, les besoins en insuline vont progressivement s'élever. Entre la 20ème et 30ème semaine, l'augmentation des doses est marquée et la quantité d'insuline peut s'avérer être deux à trois fois plus élevée que celle nécessaire avant la conception. Les dernières semaines, entre la 32ème et 38ème, sont caractérisées par une relative stabilité des glycémies et ne nécessitent habituellement pas de

modification majeure des doses d'insuline. Dans les deux dernières semaines, de nombreuses patientes présentent des hypoglycémies fréquentes ce qui nécessite une baisse du traitement insulinique. Immédiatement après l'accouchement, la sensibilité à l'insuline redevient normale voire supranormale. La réduction des doses d'insuline peut être de 75 à 90% au cours des premiers jours suivant l'accouchement. Par la suite les besoins d'insuline vont progressivement redevenir identiques à ceux présents avant la conception.

Chez les femmes présentant un diabète de type 2, traité par anti-diabétiques oraux, le passage à une insulinothérapie est requis du fait de la contre-indication de ces classes de médicaments en cours de grossesse. L'évolution des besoins en insuline sera similaire à celle des patientes diabétiques de type 1.

6.3.2.2. Rétinopathie diabétique :

Il est généralement admis que la grossesse peut avoir une influence sur l'évolution de la rétinopathie diabétique. En l'absence d'atteinte préalable ou en cas de lésions minimes, la grossesse ne semble pas avoir d'effets délétères. Par contre, en cas de rétinopathie proliférative avérée, l'évolution peut être dramatique et menacer la vision. C'est pourquoi il est recommandé d'effectuer un bilan ophtalmologique avant la conception afin de traiter la rétinopathie, ce qui réduira les risques d'aggravation pendant la grossesse.

6.3.2.3. Néphropathie diabétique :

La présence d'une néphropathie diabétique avec diminution de la clearance de la créatinine augmente le risque de mortalité de la mère et du fœtus. Elle est souvent liée à l'apparition d'une hypertension artérielle ou à l'aggravation de celle-ci, d'un travail prématuré ou à la nécessité de l'induction précoce du travail, ce qui engendre une augmentation des complications secondaires à la prématurité. Il semble rare que la grossesse affecte gravement la fonction rénale de la mère de façon permanente. On a fréquemment constaté une augmentation de la protéinurie qui est doublée voire quadruplée au 3ème trimestre, mais qui retourne aux taux antérieurs dès la délivrance. Le taux de filtration glomérulaire semble rester stable chez la majorité des patientes, mais un déclin est observé dans 15 % des cas environ au 3ème trimestre. On ne sait si cette baisse du taux de filtration glomérulaire est permanente. Toutefois, chez certaines patientes, la détérioration se poursuit, mais on n'a pas encore déterminé par des études contrôlées s'il s'agit de l'évolution naturelle de la néphropathie ou bien si elle est liée à la grossesse.

6.3.3. Prise en charge des femmes diabétiques enceintes :

Compte tenu des complications connues de la grossesse sur le diabète et réciproquement, il est important d'insister sur la nécessité de planifier la conception. La raison principale est l'obtention d'un contrôle optimum des glycémies plusieurs mois avant la conception, réduisant ainsi le risque de malformation, qui devient alors similaire à celui de la population non diabétique.

D'un point de vue diététique, le régime alimentaire doit être adapté de la même façon que pour les patientes qui présentent un diabète gestationnel. Il doit permettre des apports suffisants pour une bonne croissance du fœtus, le maintien de la santé de la mère et un contrôle optimum du diabète. L'apport calorique sera réparti en trois repas principaux et trois

collations en essayant d'éviter des périodes de jeûne de plus de 4-5 heures pendant la journée et de prendre une collation le soir afin de raccourcir la période de jeûne durant la nuit, ceci dans le but d'éviter le «jeûne accéléré » auquel les femmes enceintes sont sujettes. La prise de poids idéale devrait être inversement proportionnelle au poids de la mère avant la conception et peut varier entre 7 kg pour une patiente très obèse, à 18 kg pour une femme dont le BMI est inférieur à 19 kg/m2.

Le schéma d'insuline préconisé aux diabétiques de type 1 est un traitement associant une insuline lente, basale, matin et soir, avec une insuline rapide avant chaque repas, afin d'obtenir des glycémies à jeun entre 3,6-4,7 mmol/l, une heure post-prandiale entre 7,7-8,3 mmol/l et deux heures post-prandiales entre 6,7-7,2 mmol/l. Chez les diabétiques de type 2, la présence d'une sécrétion d'insuline persistante rend le traitement plus simple et permet d'utiliser une insuline mixte avant le petit-déjeuner et le souper. L'adaptation des doses d'insuline devra être effectuée tout au long de la grossesse puis du post-partum.

6.3.4. Acidocétose pendant la grossesse :

L'acidocétose pendant la grossesse est une urgence métabolique obstétricale, qui peut mettre en danger aussi bien la mère que le fœtus. Les patientes atteintes d'un diabète de type 1 ont plus de risque de développer une acidocétose pendant leur grossesse que les patientes présentant un diabète de type 2 ou un diabète gestationnel (29). La fréquence de l'acidocétose survenant chez des femmes diabétiques enceintes varie de 2% à 25 % (27) selon les études. L'incidence semble pourtant être à la baisse, avec un chiffre rapporté de 25 % avant 1975, s'abaissant à 5-7 % vers les années 90, expliqué par une amélioration de la surveillance des femmes enceintes (4). La mortalité de l'acidocétose chez les patients diabétiques de type 1, en dehors de la grossesse est estimée entre 5 à 10%. Le taux de mortalité maternelle pendant la grossesse n'est pas connu, mais certains auteurs estiment qu'actuellement elle est très faible si la femme est adéquatement traitée (29). Par contre, la mortalité fœtale est estimée entre 40 à 100% dans la littérature (27-28-29) et semble corrélée à la gravité de la décompensation acidocétosique (taux de glucose élevé, présence d'un coma).

La grossesse prédispose les femmes diabétiques à l'acidocétose en raison d'une augmentation des besoins en insuline et le processus appelé par Freikel «jeûne accéléré » (voir 5.1.1. Métabolisme de la grossesse). La cétogénèse se développe rapidement, de même que l'acidose en raison de la diminution de l'effet tampon du sang maternel lié à la grossesse (27). L'acidocétose survient à des glycémies plus basses ; elles peuvent être en effet proches de la norme (3).

6.3.4.1. Causes prédisposantes :

Contrairement aux facteurs habituellement retrouvés à l'origine de l'acidocétose chez tout diabétique de type 1, qui sont avant tout l'infection ou une maladie aiguë, ce sont les vomissements liés ou non à une gastroparésie diabétique, l'utilisation de β-mimétiques (30) (ritodrine et terbutaline) associés ou non aux glucocorticoides et la non compliance des patientes au traitement voire l'erreur du médecin qui sont retrouvés comme facteurs favorisant l'acidocétose parmi les patientes diabétiques (4). L'utilisation d'une autre médication pour la tocolyse, comme le sulfate de magnesium, un meilleur suivi diabétologique, ainsi que la reconnaissance du risque présenté par des vomissements prolongés devrait permettre de réduire le taux d'acidocétose pendant la grossesse.

6.3.4.2. Risques pour le fœtus :

Le taux de mortalité du fœtus rapporté dans la littérature, après un épisode d'acidocétose maternel, est très variable et peut aller de 40 à 100% ! Les mécanismes par lesquels l'acidocétose affecte le fœtus ne sont pas complètement clairs ; plusieurs explications ont été avancées. L'une d'elles serait l'action de l'acidocétose sur l'oxygénation fœtale par une composante vasculaire, provoquant une réduction du flux sanguin utérin comme résultat de l'hypovolémie, de l'acidose et de l'augmentation du taux de catécholamines. Les corps cétoniques pourraient également être incriminés, car des études faites sur les animaux ont montré que l'hypercétonémie induit également une hypoxémie fœtale. De plus, l'hyperinsulinémie fœtale réactionnelle à l'hyperglycémie maternelle, augmente les besoins d'oxygène du fœtus par une augmentation de son métabolisme oxydatif. Enfin, l'hypophosphatémie maternelle aurait un rôle à jouer dans la réduction de la délivrance d'O2 au fœtus, par le déficit qu'elle entraîne de 2,3 diphosphoglycérate au niveau de l'hématie. L'hypokaliémie et l'hyperglycémie auraient, quant à elles, un effet sur la contractilité myocardique du fœtus, pouvant conduire à l'arrêt cardiaque.

Il a été démontré que l'acidocétose affecte à long terme le développement neuropsycholoqique du fœtus. En effet, il existerait une relation inversement proportionnelle entre le degré de cétonémie et le QI des enfants (29).

7. ACIDOCETOSE ET DIABETE GESTATIONNEL:

7.1. Discussion :

Cette jeune patiente, qui n'était donc pas connue pour un diabète, a présenté une décompensation diabétique acidocétosique inaugurale, sans facteur déclenchant identifié, au cours de sa grossesse. Le contexte retenu de cette décompensation a été un diabète gestationnel puisqu'un test de dépistage de O'Sullivan effectué une semaine auparavant avec une charge de 50 g de glucose est revenu positif et que cette anomalie survenait au cours de la grossesse. Pourtant ce type de décompensation est dans notre expérience particulière et rare. Nous allons discuter du contexte dans lequel l'acidocétose s'est développée chez notre patiente, ainsi que de la présence d'éventuels facteurs déclenchants.

La survenue d'une acidocétose peut faire évoquer en premier lieu la présence d'un diabète de type 1 méconnu, débutant et préexistant, décompensé par la grossesse. Mais l'absence de besoin en insuline au cours des 9 mois post-partum (nous n'avons malheureusement pas plus de recul), l'absence d'anticorps anti-îlots et anti-GAD à l'admission et à 9 mois, un C-peptide qui passe de 1,2 à 4,5 nmol/l après stimulation par 75 g de glucose, témoin d'une bonne réserve insulinique, nous permettent raisonnablement exclure la présence de ce type de diabète.

Il faut relever toutefois la présence d'un cas rapporté dans la littérature, qui concerne une adolescente de 14 ans chez laquelle un diabète de type 1 a été diagnostiqué. La décompensation initiale du diabète a été de type acidocétosique au cours de sa grossesse. Par la suite elle a pu se passer d'insuline pendant près de 11 mois en post-partum. Les anticorps anti-ilôts et anti-GAD étaient négatifs (comme chez notre patiente), par contre le dosage du C-peptide est très abaissé ; sa valeur atteignait 0,05 nmol/l (contre 1,2 à 4,5 nmol/l chez notre patiente). Ce dernier dosage ne peut toutefois pas être correctement interprété, car, effectué à l'admission de la patiente, il peut être le reflet d'une glucotoxicité importante au niveau du pancréas, secondaire à l'acidocétose.

En conclusion et sous réserve d'un suivi trop court chez notre patiente, **il est peu vraisemblable que celle-ci présente un diabète de type 1.**

Par contre, la présence d'un diabète de type 2 préexistant et méconnu est envisageable, malgré le jeune âge de notre patiente. Le type de décompensation et l'absence de traitement nécessaire dans le post-partum n'est pas incompatible avec ce diagnostic, comme nous allons le voir. En effet, ses origines mauricienne, mais d'une ethnie africaine nous permet de faire un parallèle entre son cas et ceux décrits par Banerji en 94, puis Umperrez en 95, de patients afro-américains, qui ont présenté une décompensation acidocétosique inaugurale, puis une évolution ultérieure vers un diabète de type 2 avéré, ceci après un intervalle libre de parfois plusieurs années. Ces patients étaient des deux sexes, jeunes ou d'âge moyen et le plus souvent obèses. Aucun ne présentait des anticorps anti-ilôts ou anti-GAD. Par la suite cette forme de diabète a également été décrite par des auteurs japonais, par Yamada en 96 puis Nagasaka en 98, chez des patients masculins, jeunes et obèses. Selon leur étude, la prévalence de cette forme de diabète est en augmentation progressive au Japon depuis le premier cas décrit en 82 et atteint 10,3 % entre 94 et 97. Cet accroissement est parallèle à une augmentation du BMI de la population masculine et de la consommation de boissons sucrées par le biais d'une généralisation des distributeurs automatiques (31). Il semble donc, que certaines ethnies soient plus enclines à développer cette forme de diabète. L'hypothèse récemment formulée par Lebovitz (32), est la présence d'une sécrétion d'insuline diminuée chez les diabétiques de type 2 d'origine afro-américaine

et japonaise (33 et 34) en comparaison avec celle des populations diabétiques caucasiennes, ce qui entraînerait lors d'un stress aigu ou d'une augmentation de l'insulinorésistance, un **déséquilibre sévère** entre les besoins en insuline et les réserves disponibles conduisant à l'**acidocétose**. L'origine ethnique de notre patiente et la présence d'une surcharge pondérale pourraient la faire entrer dans la catégorie des personnes décrites ci-dessus. Le facteur déclenchant le plus évident dans son cas, à l'origine d'une augmentation très importante de l'insulinorésistance, est bien sûr la grossesse. Elle a par ailleurs vraisemblablement présenté une hyperglycémie prolongée, vu une HbA1 à 8,5% à l'admission, qui de par son effet toxique sur les cellules β a pu engendrer une diminution sévère de la sécrétion d'insuline et faciliter l'apparition de l'acidocétose (14). L'apport de glucose lors de l'OGTT une semaine avant sa décompensation pourrait être un facteur aggravant. Enfin dernier facteur non négligeable, est la présence lors de la grossesse d'une lipolyse augmentée induite par l'hPL, qui en cas de jeune prolongé se manifeste par une cétonémie.

L'absence de traitement à 9 mois n'est pas incompatible avec ce diagnostic, car il s'avère que certains patients peuvent avoir une rémission de leur diabète pouvant aller jusqu'à cinq ans (32). Chez notre patiente, un OGTT effectué 9 mois post-partum avec 75 g de glucose revient discrètement pathologique. Il ne permet pas à ce moment là de poser le diagnostic d'intolérance au glucose, car la glycémie à jeun est normale. Seule la glycémie post-prandiale à 2 heures est supérieure à la norme et témoigne probablement d'un début d'altération de la 1ère phase de sécrétion d'insuline, phase qui s'altère rapidement en premier dans l'intolérance au glucose et le diabète de type 2.

La troisième hypothèse est que notre patiente ait développé une acidocétose dans le cadre un diabète gestationnel simple, mais cela serait plus inattendu, ce d'autant plus qu'aucun facteur déclenchant classique n'a pu être mis en évidence. Dans la littérature, nous avons retrouvé que deux cas d'acidocétose survenant chez des patientes présentant un diabète gestationnel, mais dans les deux situations un facteur favorisant a été retrouvé. Voici la description de ces deux cas.

Maislos et al. (6) décrivent le cas d'une femme bédouine de 40 ans, 11ème geste, 10ème pare, enceinte de 30-32 semaines, qui a été admise à l'hôpital avec de la fièvre, une dysurie et une dyspnée depuis 6 jours. Elle est en bonne santé habituelle et se sentait bien jusqu'au début de la maladie. Les auteurs disposent de peu d'informations concernant ses premières grossesses, car elle n'a pas eu de suivi médical. Ses 4 dernières grossesses ne présentent rien de remarquable hormis le poids de naissance des enfants qui est supérieure à 4 kg Quatre jours avant l'hospitalisation, la patiente a débuté un traitement oral d'amoxycilline. A l'admission, la patiente était pâle, transpirante, tachypnéique à 36 respirations par minute, hypotendue à 93/62 mmHg, tachycarde à 106 pulsations/minute. Le reste du status est dans la norme. L'ultrason abdominal révèle un polyhydramnios, un fœtus de 30 à 32 semaines, sans pouls. Une analyse d'urine révèle 4+ de corps cétonique, 4+ de glucose et de nombreux leucocytes, sans germes visibles. La chimie sanguine montre un glucose à 25,8 mmol/l, une Na+ 136 mmol/l, un K+ à 3,6 mmol/l, et 4+ de corps cétoniques. L'hématocrite est à 27,7 %, les leucocytes à 12200/µl avec une déviation gauche. Le pH sanguin est à 7,01, pCO2 à 13,3 mmHg, pO2 132 mmHg et bicarbonates à 9,1 mmol/l. Les diagnostics d'acidocétose diabétique et d'infection urinaire ont été posés. Quarante-huit heures de traitement classique ont permis de corriger les troubles métaboliques, puis l'induction de la délivrance du fœtus mort in utero a été effectuée. Avant sa sortie de l'hôpital, dix jours après son admission, le traitement d'insuline a été stoppé. Dans le suivi post-partum, les glycémies à jeun et post-pradiales sont normales. L'HbA1c un mois après l'accouchement est à 6,6%. Les anticorps anti-îlots sont négatifs. Neuf semaines après sa sortie de l'hôpital un OGTT avec 100g de glucose est normal. Le C-peptide l'élève de 0,27 à 1,11 nmol/l. Quatre mois après le post-

partum, la patiente est à nouveau enceinte et reste normoglycémique jusqu'à sa 20ème semaine de grossesse. L'HbA1c mesurées à la 8ème et 16ème semaines de gestation sont respectivement de 6,3% et de 6,6%. Un OGTT fait à la 14ème semaine est superposable au précédent. A la 20ème semaine un diabète gestationnel est diagnostiqué. Un traitement d'insuline est alors instauré qui peut être stoppé après l'accouchement de son 12ème enfant. Après dix-huit mois de suivi, la patiente présente, sans aucun traitement, des glycémies normales.

En conclusion, cette patiente souffre d'un diabète gestationnel, probablement récidivant, au vu des poids de naissance élevés de ses derniers enfants. Elle a développé lors de sa onzième grossesse une acidocétose à la faveur d'une infection urinaire, compliqué de la mort du fœtus in utero. A la connaissance des auteurs, c'est le seul cas décrit ayant présenté une acidocétose compliquant un diabète gestationnel (5).

Pourtant, un autre cas similaire a été décrit par Clark et al. (3), d'une femme de 34 ans, en bonne santé habituelle, admise à l'hôpital avec une histoire d'angine, de fièvre, avec dyspnée progressive, et des nausées-vomissements évoluant depuis une semaine. Le diagnostic de broncho-pneumonie est tout d'abord posé et elle reçoit de l'amoxicilline. Les examens sanguins révèlent une acidose métabolique avec un pH 7,13, une pO2 à 16,7 kPa, une pCO2 à 1,8 kPa, un BE à –21, une glycémie à 7,8 mmol/l, et présence d'une cétonémie importante >8 mmol/l. La fonction rénale est normale. On retrouve 2+ de corps cétoniques dans les urines. Malgré la glycémie dans la norme, une **acidocétose diabétique normoglycémique** est évoquée raison pour laquelle la patiente reçoit un traitement d'insuline, de glucose et K+ iv. Une césarienne est effectuée permettant la naissance d'un enfant macrosome. Celui-ci développe dans les premières vingt-quatre heures un épisode d'hypoglycémie. Après l'accouchement, la mère n'a pas eu besoin d'insuline et le test de tolérance au glucose est normal à 6 semaines du post-partum. Le dosage des **anticorps anti-îlots est négatif**, il n'y a pas d'histoire familiale de diabète et son BMI avant la grossesse était de 33 kg/m2. Le suivi de cette patiente est très court, mais le plus vraisemblable est qu'elle présente bien un diabète gestationnel et non un diabète de type 1. En effet, les anticorps anti-îlots sont négatifs et elle présente une obésité. Nous n'avons pas de dosage du C-peptide, qui aurait été le critère le plus fiable pour exclure un diabète de type 1.

Dans ce cas, les auteurs expliquent le développement de l'acidocétose normoglycémique par la présence de vomissements (secondaires à la décompensation diabétique ?) qui ont mené à un jeûne prolongé aggravant la cétose. La normoglycémie pourrait être expliquée par le manque d'apport en hydrates de carbones et par leur prélèvement continu de la part du fœtus.

Nous venons donc de décrire deux cas d'acidocétose survenant dans le cadre d'un diabète gestationnel. Ce type de décompensation semble donc rare. Dans le cas de notre patiente, aucun événement infectieux ou aigu n'a pu être mis en évidence.

A Genève, une revue des données concernant toutes les patientes hospitalisées à la Maternité et dans les services de médecine de l'Hôpital Cantonal ces quinze dernières années, n'a pu mettre en évidence d'autre cas de décompensation acidocétosique au cours d'un diabète gestationnel. Même les décompensations acidocétosiques chez des patientes diabétiques de type 1 sont à l'heure actuelle devenues plus rares du fait de la meilleure prise en charge du diabète ; mais nous n'avons pu obtenir de chiffres pouvant être donnés à l'appui de cette affirmation (manque de base de données).

En conclusion, après l'étude du cas de notre patiente et une revue de la littérature, il ressort qu'elle présente vraisemblablement cette forme particulière de diabète survenant chez des personnes d'origine africaine, dont la décompensation acidocétosique a été favorisée par la grossesse.

Nous ne pouvons donner de recommandations générales vu la rareté des cas de femmes qui ont présenté une acidocétose inaugurale au cours de leur grossesse. Par contre, nous aimerions souligner que vu la variété ethnique qui existe à Genève, il faudrait être sensibilisé à la plus grande propension des patientes d'origine africaine à développer une cétose et, plus rarement, une acidocétose. Dans ce cas ne obésité devrait être recherchée. Il serait recommandé de contrôler les glycémies chez ces patientes avant d'effectuer le test de screening afin d'éviter une surcharge en glucose inutile et probablement délétère pour la mère et le fœtus.

……..

Bibliographie :

1) Buchnan TA, Catalano PM: **The pathogenesis of GDM : implications for diabetes after pregnancy.** *Diabetes Reviews* 3:584-601, 1995

2) Hare JW, Brown MF : **Gestational diabetes.** 3-13, 1995

3) Clark JDA, McConnell A, Hartog M: **Normoglycaemic ketoacidosis in a woman with gestational diabetes**. *Diabetic medicine* 8:388-389, 1991

4) Rodgers BD, Rodgers DE: **Clinical variables associated with diabetic ketoacidosis during pregnancy**. *Journal of Reproductive Medicine* 36:797-800, 1991

5) Robertson G, Wheatley T, Robinson R : **Ketoacidosis in pregnancy : an unusual presentation of diabetes mellitus**. **Case reports.** *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 93:1088-1090, 1986

6) Maislos M,, Harman-Bohem I, Weitzman S : **Diabetic ketoacidosis, a rare complication of gestational diabetes.** *Diabetes care* 15: 668-970, 1992

7) Sills IN, Rapaport R : **New-Onset IDDM presenting with diabetic ketoacidosis in a pregnant adolescent.** *Diabetes care* 17:904-905, 1994

8) Forster DW, McGarry JD : **The metabolic derangements and treatement on diabetic ketoacidosis.** *Seminars in Medecine of Beth Israel Hospital Boston* 309:159-169, 1983

9) Umpierrez GE, Khajavi M, Kitabchi AE : **Review : Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome.** *The American Journal of the Medical Sciences* 311:225-233, 1996

9) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus : **Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.** *Diabetes Care* 20:1183-1197, 1997

11) Jiwa F : **Diabetes in the 1990s-an overview.** *Statistical Bulletin* Jan-Mar : 2-8, 1997

12) P.Frogel : **Genetics of type 1 insulin-dependent diabetes mellitus.** *Hormone Research* 48 (suppl):55-57, 1997

13) Dagogo-Jack S, Santiago JV : **Physiopathology of type 2 diabetes and modes of action of therapeutic interventions.** ***Arch intern med*** 157:1802-1817, 1997

14) Pitteloud N : **Acidocétose dans le diabète de type II.** *Thèse de la Faculté de Médecine de Genève* n°9916, 1997

15) O'Rahilly S : **Non-insulin dependent diabetes mellitus, the gathering strom.** *BMJ* 314:955-9, 1997

16) Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS : **Insuline action during pregnancy : studies with euglycemic glucose clamp technique.** *Diabetes* 34:380-389, 1985

17) Catalano PM, Tyzbir ED, Rokan NM, Amini SB, Sims EH : **Longitudinal changes in insuline release and insuline resistance in non obese pregnant women.** *Am J Obstet Gynecol* 165:1667-1672, 1991

18) Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Roman NM, amini SB, SIMS EAH : **Longitudinal changes in basal hepatic glucose production and supression during infusion in normal pregnant woman.** *Am J Obstet Gynecol* 167:913-919 1992

19) Seydoux J, Grimm JJ : **Le diabète gestationnel.** *Revue médicale de la suisse romande* 115:647-652, 1995

20) Lesluyes L, Vialettes B, : **Le diabète gestationnel.** *Diabetes & Metabolism* 22:359-363, 1996

21) Carpenter MW, Coustan DR : **Criteria for screening tests for gestational diabetes.** *Am J Obstet Gynecol* 144:768-773, 1982

22) Magge MS, Walden CE, Benedetti TJ, et al : **Influence of diagnosic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity**. *JAMA* 269: 609, 1993

23) O'Sullivan JB, Mahan CM : **Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy.** *Diabetes* 13 :278, 1964

24) Hod M, Rabinerson D, Peled Y : **Gestational diabetes mellitus : is it a clinical entity ?** *Diabetes reviews* 3:602-613, 1995

25) De Pree-Horvath MS : **Devenir des patientes ayant présenté un diabète gestationnel. Etude genevoise.** *Thèse de la faculté de médecine de Genève* n°9556, 1994

26) Pendergrass M, Fanzioni E, DeFronzo R : **Non-insulin-dependent diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus : same disease, another name ?** *Diabetes reviews* 3:566-583, 1995

27) Bertolino JG : **Diabetic ketoacidosis and pregnancy.** *J Am Board Fam Pract* 3:207-215, 1990

28) Kilvert JA, Nicholson HO, Wright AD : **Ketoacidosis in diabetic pregnancy.** *Diabetic medecine* 10:278-281, 1993

29) Zion JH : **Diabetic ketoacidosis in pregnancy : etiology, physiopathology and managment.** *Clinical Obstetrics and Gynecology* 37:39-49, 1994

30) Bernstein IM, Catalano PM : **Ketoacidosis in pregnancy associated with parenteral administration of terbutaline and bethametasone.** *Journal of reproductive medecine* 35:818-820, 1990

31) Nagasaka S, et al. : **Ketoacidosis-onset type 2 diabetes in japanese.** *Diabetes Care* 21:1376-1377, 1998

32) Lebovitz HE, McFarlane S, Banerji MA : **Ketoacidosis-onset type 2 diabetes, response to Nagasaka et al.** *Diabetes Care* 21:1377-1378, 1998

33) U.K. Prospective Diabetes Study XII : **Differences between asian, afro-caribbean and white caucasian type 2 diabetic patient at diagnosis of diabetes.** *Diabet Med* 11:670-677, 1994

34) Osei K, Gaillard T, Schuster DP : **Pathogenetic mechanism of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in african-americans : the significance of insuline secretion, insuline sensitivity, and glucose effectiveness.** *Diabetes Care* 20:396-404, 1997

35) Taniguchi A, Nakai Y, et coll : **Insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose effectiveness in subjects with impaired glucose tolerance : a minimal model analysis.** *Metabolism* 43:714-18, 1994