

Extrait de l'argumentaire scientifique de la RBP : « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 »

Chapitre : Stratégie médicamenteuse – patientes enceintes ou envisageant de l'être

Table des matières

1	Efficacité et tolérance des médicaments chez les patientes atteintes d'un diabète de type 2 et enceintes	2
1.1	Recommandations internationales	2
1.2	Recommandations françaises	4
1.3	Données nouvelles	5
2	Avis du groupe de travail	5
3	Recommandations	6
	Références	7

1 Efficacité et tolérance des médicaments chez les patientes atteintes d'un diabète de type 2 et enceintes

Cette partie ne contient que des données nouvelles.

Un diabète non contrôlé durant la grossesse est associé à une augmentation du risque d'issues défavorables à la fois maternelles et fœtales. Les complications néonatales, associées à une exposition à l'hyperglycémie incluent anomalies congénitales, macrosomie, détresse respiratoire et hypoglycémie. Les risques de complications maternelles et fœtales peuvent être réduites, en optimisant le contrôle glycémique tout au long de la grossesse (1).

1.1 Recommandations internationales

Les recommandations du Nice de 2008 (2) indique sur la sécurité des médicaments avant et durant la grossesse que :

- les femmes diabétiques pourraient être invitées à utiliser la metformine comme traitement d'appoint ou comme alternative à l'insuline dans la période de la préconception et pendant la grossesse, quand les avantages probables de l'amélioration du contrôle glycémique dépasseront le potentiel de nuisance ;
- tous les autres antidiabétiques oraux doivent être interrompus avant la grossesse et l'insuline substituée ;
- les professionnels de santé doivent être conscients que les données provenant d'essais cliniques et d'autres sources ne suggèrent pas que les analogues de l'insuline à action rapide (aspart et lispro) nuisent à la grossesse ou à la santé du fœtus ou nouveau-né ;
- les femmes atteintes de diabète insulino-traité qui envisagent de devenir enceintes devraient être informées que les preuves sont insuffisantes quant à l'utilisation des analogues de l'insuline à action prolongée pendant la grossesse. Par conséquent, l'insuline isophane (aussi connu comme l'insuline NPH) reste le premier choix comme insuline à action prolongée pendant la grossesse.

Pour le NICE, des études bien contrôlées doivent être réalisées avant de recommander la metformine et le glibenclamide durant la grossesse. Ces médicaments ont de nombreux avantages potentiels par rapport à l'insuline pour le traitement du diabète de type 2 durant la grossesse et pour le traitement du diabète gestationnel.

Les recommandations du Nice de 2008 (2) indique sur le management du diabète durant la grossesse que :

- les professionnels de santé doivent être conscients que les analogues de l'insuline à action rapide (aspart et lispro) ont des avantages sur l'insuline humaine durant la grossesse et devraient envisager leur utilisation ;
- les femmes avec un diabète insulino-traité doivent être informées des risques d'hypoglycémie et hypoglycémies non ressenties pendant la grossesse, en particulier dans le premier trimestre ;
- pendant la grossesse, les femmes avec un diabète insulino-traité doivent être munies d'une solution concentrée en glucose, et les femmes avec diabète de type 1 devraient également avoir du glucagon, les femmes et leurs partenaires ou autres membres de famille doivent être formés à leur utilisation ;
- pendant la grossesse, la perfusion continue d'insuline sous-cutanée (CSII ou la thérapie par pompe à insuline) devrait être proposée aux femmes avec un diabète insulino-traité si un contrôle glycémique adéquat n'est pas obtenu par de multiples injections quotidiennes d'insuline sans hypoglycémie invalidante significative.

La recommandation du SIGN (3) indique que, dans la période prégrossesse, la metformine et les sulfamides hypoglycémiantes ne sont pas associés à une augmentation des malformations congénitales ou des fausses couches précoces. Des revues systématiques d'études observationnelles sur l'utilisation des hypoglycémiantes oraux (incluant la metformine et le glibenclamide), chez des femmes avec diabète en début de grossesse n'indiquent pas d'augmentation de fausse couche ou d'anomalie congénitale.

Les femmes, avec un diabète initialement traité en début de grossesse par de la metformine ou des sulfamides hypoglycémiantes, doivent être averties que ces médicaments ne semblent pas réaliser de risque supplémentaire tératogène ou de fausses couches précoces.

Le SIGN recommande sur l'insulinothérapie que :

- le choix de l'insulinothérapie doit être discuté idéalement dans le cadre des conseils pré-grossesse (accord d'expert) ;
- les analogues de l'insuline d'action rapide (aspart et lispro) apparaissent certains durant la grossesse et peuvent être considérés chez les patients individuels où l'hypoglycémie est une problématique (grade B) ;
- la NPH doit rester l'insuline basale de choix durant la grossesse à moins que le bénéfice clinique soit démontré sur une base individuelle (accord d'expert) ;
- les femmes doivent être informées tandis que les insulines régulières humaines le plus couramment utilisées sont autorisées durant la grossesse, les autres insulines et les agents oraux hypoglycémiantes (metformine, glibenclamide, autres sulfamides et détémir) ne le sont pas (accord d'expert).

Les recommandations de l'ADA sur le management d'un diabète préexistant durant la grossesse de 2008 (4) indiquent :

sur l'insulinothérapie :

- pour un contrôle optimal de la glycémie pendant la grossesse chez les femmes souffrant de diabète préexistant, la satisfaction des besoins en insuline basale et prandiale avec des schémas d'insuline intensifiée (schémas de doses multiples de sous-cutanée à long et à courte durée d'action insulines ou perfusion continue sous-cutanée d'insuline [CSII]) donne généralement les meilleurs résultats (grade E) ;
- les patientes qui prennent de l'insuline détémir ou glargine doivent être passées à l'insuline NPH deux à trois fois par jour, préférentiellement avant la grossesse ou à la première visite prénatale en attendant que les essais cliniques prouvent l'efficacité et la sécurité avec ces analogues ;
- adapter les doses d'insuline prandiale aux apports glucidiques, au glucose dans le sang avant le repas et à l'activité prévue ;
- les analogues de l'insuline à action rapide tels que lispro ou aspart peuvent produire un meilleur contrôle postprandial avec moins d'hypoglycémie par rapport à l'utilisation de l'insuline régulière avant les repas ;
- les injections doivent être données dans l'abdomen ou les hanches pour l'uniformité de l'absorption ;
- en raison de l'aggravation des risques d'acétonémie dans la grossesse, les patients traités par CSII doivent être bien formés à la détection et le traitement de l'hyperglycémie inexplicite due à l'insuline sous-livraison (pompe ou des problèmes au site d'injection).

sur les antidiabétiques oraux pour le diabète de type 2 :

- les médicaments oraux pour le traitement du diabète de type 2 doivent être arrêtés, et l'insuline commencée et titrée pour atteindre le contrôle glycémique acceptable avant la conception ;
- les femmes qui deviennent enceintes pendant la prise de médicaments par voie orale devraient commencer l'insuline dès que possible. Il peut être déduit du peu de données du premier trimestre que la metformine et le glyburide peuvent être poursuivis jusqu'à l'instauration de l'insuline, afin d'éviter une hyperglycémie sévère, un tératogène connu ;

- des essais contrôlés sont nécessaires pour déterminer si un traitement par glyburide des femmes diabétiques de type 2 (seul ou en association avec l'insuline) est sûre en début de grossesse ou efficace plus tard dans la gestation ;
- la metformine doit être utilisée uniquement dans le cadre d'essais correctement contrôlés au cours de la grossesse, afin d'obtenir des preuves de son efficacité et de sa sécurité. Ces essais devraient inclure un accent sur le développement à long terme et la fonction métabolique du nourrisson.

1.2 Recommandations françaises

► CNGOF sur le diabète gestationnel (2010)

L'insuline doit être envisagée si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints après 7 à 10 jours de règles hygiéno-diététiques (grade A). Le schéma d'insulinothérapie sera adapté en fonction des profils glycémiques. Il n'existe pas de données évaluant la pompe à infusion sous-cutanée d'insuline dans le traitement du DG. Les données disponibles sont rassurantes concernant la sécurité et l'efficacité durant la grossesse des analogues rapides de l'insuline Lispro et Aspart (grade B). Il n'existe pas de données pour la Glulisine. Si une insuline d'action lente est nécessaire, il faut privilégier la NPH (accord professionnel). Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour une utilisation en routine des analogues lents de l'insuline (5).

Les antidiabétiques oraux n'ont pas l'AMM pendant la grossesse, et ne sont pas recommandés (grade C). Les données concernant le glibenclamide et la metformine semblent rassurantes, cependant des études complémentaires sont nécessaires avant d'envisager leur utilisation en routine pendant la grossesse (5).

► Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1 (référentiel de la société francophone de diabétologie) (2010)

Les analogues de l'insuline, très utilisés pour la prise en charge des patients DT1, soulèvent des inquiétudes quant à leur innocuité en raison de leur affinité pour le récepteur à l'IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), et donc leur pouvoir mitogène (6).

L'insuline lispro pionnière a montré, dans des études *in vitro* et *in vivo*, l'absence de toxicité et de tératogénicité chez l'animal. Une étude rétrospective multicentrique réalisée chez 496 diabétiques, traitées par lispro, n'a pas mis en évidence d'augmentation du taux de malformations congénitales comparativement aux patientes traitées par insuline rapide. Le taux de malformations congénitales majeur était corrélé à l'HbA1c du premier trimestre. De plus, il n'a pas été détecté d'insuline lispro dans le sang de cordon chez des patientes traitées durant le travail, argument en faveur de l'absence de passage transplacentaire de cet analogue rapide.

L'insuline asparte a été évaluée lors d'études prospectives. Ces études attestent d'un bénéfice en terme de pronostic obstétrical, pédiatrique et même de coût relatif : moins de fausses couches, moins d'accouchement prématurés, meilleur contrôle glycémique. Une étude internationale, prospective randomisée, portant sur 322 femmes enceintes DT1, comparant l'efficacité et la sécurité d'utilisation de l'insuline asparte et de l'insuline humaine en multi-injections, a permis la levée de la précaution d'emploi dans les mentions légales. En effet, cette étude a montré que le taux de malformations néonatales était similaire dans le groupe de femmes traitées par asparte comparativement au groupe traité par insuline ordinaire. Il n'a pas été non plus mis en évidence de passage transplacentaire avec l'insuline asparte. L'asparte peut donc être utilisée chez les femmes enceintes (niveau A).

L'insuline glulisine n'a pas été étudiée chez la femme enceinte (et l'animal), et ne doit donc pas être utilisée.

L'insuline glargine est plus affine pour le récepteur de l'IGF-1 et huit fois plus mitogène sur cellules d'ostéosarcome en culture. Des études *in vivo* chez les rats et lapins ont montré une augmentation des avortements et des morts intra-utérines, mais ceci a été rapporté aux fortes doses d'insuline utilisées. Les études chez l'animal à des doses plus physiologiques n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects de l'insuline glargine sur la gestation, le développement embryonnaire ou foetal, l'accouchement et le développement postnatal. Chez l'homme, seules des

données rétrospectives existent, attestant d'un taux de malformations congénitales identique à celui observé avec l'insuline humaine, sur un nombre total de 437 grossesses chez des femmes ayant un DT1. Ces résultats rassurants sont confortés par l'absence de passage transplacentaire de la glargine. Plus récemment, les cas colligés chez 355 grossesses ont montré un taux de malformation comparable à celui des grossesses traitées par insuline humaine. En l'absence d'AMM et d'étude prospective, l'utilisation de la glargine pendant la grossesse nécessite une information claire et détaillée, et le consentement éclairé de la patiente (niveau E).

L'insuline détémir est en cours d'évaluation par une étude prospective. Les analyses intermédiaires d'un comité indépendant (Data Monitoring Safety Board) ont donné leur accord pour la poursuite de l'étude.

1.3 Données nouvelles

Une revue Cochrane (7) avait pour objectif d'étudier l'effet des agents antidiabétiques oraux chez les femmes avec un diabète préexistant, une intolérance au glucose ou un diabète gestationnel évident qui planifient une grossesse, ou les femmes enceintes avec diabète sur la santé maternelle et infantile. Les critères d'inclusion des études étaient : essais contrôlés randomisés ou quasi-randomisés, femmes avec un diabète préexistant, une intolérance au glucose ou un diabète gestationnel évident qui planifient une grossesse ou les femmes enceintes avec diabète, interventions évaluées (antidiabétique oral vs pas de traitement, antidiabétique oral vs autre antidiabétique oral, antidiabétique oral vs insuline, antidiabétique oral vs insuline + antidiabétique oral, antidiabétique oral + insuline vs insuline, différents schémas de ce qui précèdent).

Les résultats de la recherche ont identifié 26 essais. Le groupe de recherche de la littérature Cochrane sur la grossesse et de l'accouchement a identifié 13 essais publiés (25 publications), considérés comme pouvant être inclus et 1 essai en cours. Aucun essai identifié par la recherche de la littérature n'était éligible pour l'inclusion dans la revue. Les auteurs concluent sur la nécessité de réaliser des essais contrôlés randomisés évaluant l'utilisation des agents antidiabétiques oraux chez les femmes avec un diabète préexistant, une intolérance au glucose ou un diabète gestationnel antérieur qui planifient une grossesse ou les femmes enceintes avec un diabète préexistant.

Conclusion

Les données, issues de la littérature sur l'utilisation des agents antidiabétiques oraux (metformine et glibenclamide) durant la grossesse, ne permettent pas de conclure sur leurs effets et leur sécurité d'emploi.

L'insulinothérapie chez une femme enceinte diabétique de type 2 est le traitement de choix pour maintenir l'équilibre glycémique optimal.

2 Avis du groupe de travail

Les risques de complications maternelles et fœtales peuvent être réduits en optimisant le contrôle glycémique avant le début et tout au long de la grossesse.

Idéalement, la femme enceinte diabétique doit être prise en charge avant la conception.

Du fait de l'importance d'un contrôle glycémique optimal dès le début de la grossesse, les ADO non fœto-toxiques ne doivent pas être interrompus avant la mise sous insuline et celle-ci doit être la plus précoce possible.

Le schéma optimisé fait souvent appel à des schémas multi injections comprenant des analogues de l'insuline rapide et l'insuline lente ou intermédiaire.

Les besoins nutritionnels de la femme enceinte diabétique sont les mêmes que pour la femme enceinte non diabétique.

3 Recommandations

Recommandation 37

AE Il est recommandé de mettre en place un schéma insulinique optimisé le plus précocement possible, afin d'atteindre et de respecter les objectifs glycémiques stricts.

Recommandation 38

AE Une coordination étroite entre équipe gynéco-obstétricale, équipe endocrinologique et médecin généraliste est recommandée. Cette prise en charge doit débuter avant la conception.

Références

1. Pollex E, Moretti ME, Koren G, Feig DS. Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2011;45(1):9-16.
2. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diabetes in pregnancy management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. Clinical Guideline. London: NICE; 2008.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, NHS Quality Improvement. Management of diabetes. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010.
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>
4. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008;31(5):1060-79.
5. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique. Trente-quatrième journées nationales, Paris 8-11 décembre 2010. Recommandations pour la pratique clinique : le diabète gestationnel. Paris: CNGOF; 2010.
http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_DIABETE_2010.pdf
6. Société francophone du diabète. Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1. Référentiel. *Méd Mal Métabol* 2010;4(6):1-14.
7. Tieu J, Coat S, Hague W, Middleton P. Oral anti-diabetic agents for women with pre-existing diabetes mellitus/impaired glucose tolerance or previous gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Issue 10:CD007724.

