FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA DÉCEMBRE 2020

Diabète et grossesse, traitement hypoglycémiant : mise à jour

Concernant le diabète et la grossesse, une distinction doit être faite entre le diabète gestationnel (c.-à-d. une intolérance glucidique apparaissant au cours du second ou troisième trimestre de la grossesse et disparaissant souvent après celle-ci) et un diabète (type 1 ou type 2) préexistant à la grossesse ou diagnostiqué dans le cours du premier trimestre[1]. Cet article est une mise à jour de l'article publié dans les Folia de janvier 2009. Depuis lors, plusieurs publications ont apporté des informations complémentaires.

Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est associé à un risque de complications fœto-maternelles potentiellement sérieuses. Le contrôle de l'hyperglycémie réduit ce risque. Une prise en charge multidisciplinaire est recommandée. Le traitement de première intention est **non médicamenteux** et basé sur l'adaptation du mode de vie (alimentation saine et activité physique). **Lorsque ces mesures sont insuffisantes, un médicament hypoglycémiant doit être proposé**.

- **L'insuline**, qui est la seule à ne pas traverser la barrière placentaire, est la molécule majoritairement proposée et reste l'option privilégiée.
- La **metformine** est, dans certaines recommandations, proposée en premier choix médicamenteux, sauf dans les cas où l'hyperglycémie au moment du diagnostic est trop importante. Les arguments sont que la metformine combine les avantages de la facilité d'un usage oral et un moindre coût, en comparaison à l'insuline. L'incertitude à propos de l'impact à long terme de la metformine sur le développement des enfants exposés *in utero* justifie encore la prudence.
- Un traitement avec le **glibenclamide**, un sulfamidé hypoglycémiant, est parfois proposé, mais à réserver aux situations où la metformine et/ou l'insuline ne sont pas souhaitables.
- Il n'y a pas de données à propos de l'usage pendant la grossesse d'**autres sulfamidés hypoglycémiants** ni d'**antidiabétiques plus récents**.

Épidémiologie et diagnostic

L'incidence du diabète gestationnel est en croissance constante au niveau mondial, et est actuellement de 14% (1 grossesse sur 7)[2,3]. Avec l'accroissement de l'incidence du diabète de type 2 dans des populations de plus en plus jeunes, de nombreux diagnostics d'hyperglycémie ou d'intolérance glucidique lors du premier trimestre sont en fait des diagnostics de diabète de type 2 préexistant à la grossesse[1]. La grossesse induit une modification de la relation entre la glycémie et la valeur de l'hémoglobine glycosylée, ce qui perturbe un diagnostic basé sur cette valeur. Actuellement, le diagnostic du diabète gestationnel repose généralement sur deux mesures de la glycémie après prise d'une dose fixe de glucose par voie orale (test d'hyperglycémie provoquée par voir orale ou HGPO), à partir de la 24ème semaine de grossesse.

Complications

Le diabète gestationnel est associé à diverses complications, tant maternelles que fœtales, principalement les risques de prééclampsie et de macrosomie fœtale, ainsi que leurs conséquences.

On décrit **chez la mère** un risque accru de césariennes et de prééclampsies ainsi que celui de développer un diabète de type 2 plus tard dans la vie. On décrit **chez l'enfant** la macrosomie (c.-à-d. un poids de naissance > 4 kg) avec risque de lésions lors de la naissance (dystocie de l'épaule, lésion du plexus brachial, ...), l'hypoglycémie et la jaunisse en post-partum, l'obésité durant l'enfance et un risque globalement accru de diabète de type 2[1,2].

Traitement

- Le traitement de base reste l'**adaptation du mode de vie** (alimentation saine et activité physique régulière). Après échec de

ces mesures non médicamenteuses, un médicament hypoglycémiant doit être proposé.

- L'**insuline**, seul antidiabétique à ne pas traverser la barrière placentaire, reste le traitement de premier choix. Elle reste la molécule majoritairement proposée, en particulier lorsque l'hyperglycémie au moment du diagnostic est importante. L'expérience est la plus importante avec les insulines humaines et les analogues de l'insuline lispro et aspart.

> Selon le LAREB et le BRIGGS, pendant la grossesse, ce sont les insulines humaines et les analogues de l'insuline lispro et aspart qui sont les plus sûrs. Les données disponibles avec les analogues de l'insuline détémir et glargine sont moins nombreuses, mais leur usage est probablement sûr. Il n'y a pas de données avec les analogues de l'insuline dégludec et glulisine permettant d'évaluer leur innocuité pendant la grossesse.

- On constate un intérêt croissant en faveur de l'usage de la **metformine**, qui associe la facilité d'un usage oral à un moindre coût, comparativement à l'insuline (voir « Que disent les recommandations ? »). Utilisée seule, la metformine est associée à une moindre prise de poids maternel en comparaison à l'insuline, sans différence sur les autres critères fœto-maternels (tels que traumatismes lors de la naissance, césariennes, macrosomie, hypoglycémie, ...)[4,5]. Lorsqu'elle est associée à l'insuline, la metformine permet un recours à des doses d'insuline moins élevées, et une moindre prise de poids maternel[4]. La metformine présente cependant un taux d'échec non négligeable sur le contrôle glycémique, justifiant souvent le rajout de l'insuline à un moment ou un autre de la grossesse. Il reste également des incertitudes quant à l'impact à long terme de la metformine chez les enfants exposés *in utero*.

> - Efficacité : Dans une méta-analyse de RCT[6] menée chez des femmes avec diabète gestationnel (ou diabète de type 2, pour une minorité), on montre un risque significativement réduit de prééclampsie dans le groupe traité avec la metformine (avec ou sans insuline), en comparaison au groupe traité avec l'insuline seule (incidence diminuée de 32% dans le groupe metformine par rapport au groupe insuline). Ce bénéfice potentiel de la metformine sur le risque de prééclampsie, possiblement en lien avec la moindre prise de poids maternel, nécessite d'autres investigations à ce stade, principalement parce que la prééclampsie était toujours un critère secondaire dans les études incluses[7]. La metformine présente cependant un taux d'échec non négligeable sur le contrôle glycémique, justifiant le rajout de l'insuline à un moment ou un autre de la grossesse. Par exemple, dans l'étude MiG[4], qui a comparé la metformine à l'insuline dans le diabète gestationnel, 46% des femmes dans le groupe metformine ont eu recours à l'insuline en supplément, au cours de leur grossesse, en raison d'un contrôle glycémique progressivement devenu insuffisant sous metformine seule.
> - Innocuité : L'impact de la metformine sur les enfants exposés *in utero* a été évalué dans quelques études cliniques (follow-up de RCT et études épidémiologiques) dans le diabète gestationnel, mais aussi dans le syndrome des ovaires polykystiques[15]. Il ne semble pas y avoir d'impact sur la croissance ni sur le développement psychomoteur[15]. Certaines données, quoique contradictoires, évoquent un impact sur le métabolisme et sur la répartition des graisses[3]. La signification clinique de ces constatations n'est pas claire. Davantage de données à long terme restent nécessaires.
> - Selon le LAREB, l'usage de la metformine pendant la grossesse est probablement sûr. Le BRIGGS mentionne un risque faible pendant la grossesse avec la metformine mais précise que l'insuline est le traitement de choix, tant dans le diabète préexistant à la grossesse que dans le diabète gestationnel.

- L'usage du **glibenclamide** dans le diabète gestationnel est parfois proposé, basé sur quelques données d'efficacité, mais jamais comme premier choix de traitement (voir « Que disent les recommandations ? »)

> - Une RCT[8] montre, dans le diabète gestationnel et en comparaison au placebo, un bénéfice du glibenclamide sur le contrôle glycémique, mais pas sur les complications fœto-maternelles.
> - Une autre RCT[9] n'a pas pu établir la non-infériorité du glibenclamide en comparaison à l'insuline chez des femmes souffrant d'un diabète gestationnel, sur un critère combinant la macrosomie, l'hypoglycémie et l'hyperbilirubinémie à la naissance.
> - Une méta-analyse[5] évaluant le glibenclamide, la metformine et l'insuline dans le diabète gestationnel montre que le glibenclamide est inférieur à l'insuline et à la metformine sur plusieurs critères fœto-maternels.
> - Selon le LAREB, parmi les sulfamidés hypoglycémiants, la préférence va au glibenclamide, les données avec les autres sulfamidés hypoglycémiants sont insuffisantes et leur usage est déconseillé. Le BRIGGS mentionne un risque faible pendant la grossesse avec le glibenclamide mais précise que l'insuline est le traitement de choix, tant dans le diabète préexistant à la grossesse que dans le diabète gestationnel.

- Il n'y a pas de données évaluant les autres **sulfamidés hypoglycémiants** ni d'**autres antidiabétiques** dans le diabète gestationnel.

- **Que disent les recommandations ?**

  - Une prise en charge multidisciplinaire est recommandée (suivi endocrinologique, en concertation avec le gynécologue et/ou le médecin traitant).
  - La recommandation du NICE a été mise à jour en 2015 : dans le diabète gestationnel, après échec des mesures non médicamenteuses, la metformine devient le traitement de premier choix, avant l'insuline, à condition qu'au moment du diagnostic, l'hyperglycémie ne soit pas trop importante ou qu'il n'y ait pas de complications telles qu'un hydramnios ou une macrosomie. Le glibenclamide est proposé, mais uniquement lorsque la metformine et/ou l'insuline ne sont pas souhaitables[10].
  - D'autres recommandations récentes (2018) proposent également d'envisager la metformine, en première intention ou en alternative à l'insuline, après échec des mesures non médicamenteuses[11,12].
  - L'*American Diabetes Association* (ADA) dans ses *Standards of Medical Care* 2020[1] reste néanmoins prudente. Après échec des mesures non médicamenteuses, elle propose l'insuline en premier choix et déconseille l'usage de la metformine ou des sulfamidés hypoglycémiants comme premiers choix dans le diabète gestationnel, étant donné que l'incertitude quant à un impact sur les enfants exposés *in utero* est encore trop importante.

Diabète préexistant à la grossesse

Chez une patiente diabétique, un contrôle glycémique rigoureux est primordial, non seulement pendant la grossesse, mais déjà plusieurs mois avant la conception. C'est le bon contrôle glycémique qui permet une réduction des risques fœto-maternels.

- L'**insuline** est le traitement de référence dans l'ensemble des recommandations.
- Les données avec la **metformine** dans le diabète préexistant à la grossesse sont encore actuellement trop peu nombreuses.
- Les **sulfamidés hypoglycémiants** ainsi que les **autres antidiabétiques** plus récents n'ont pas de place dans le traitement du diabète préexistant à la grossesse, en raison de l'absence de données.

Épidémiologie

Le diabète (en particulier de type 2) est en croissance constante dans la population occidentale, à des âges plus précoces[13]. Par conséquent, les grossesses chez des femmes diabétiques (type 1 et 2) sont de plus en plus fréquentes. Le taux de complications fœtales et maternelles reste élevé[13].

Complications

La grossesse chez une femme souffrant de diabète préexistant est associée à diverses complications importantes, tant maternelles que fœtales, comme dans le diabète gestationnel. À noter un risque de malformations congénitales et de rétinopathie diabétique (chez la mère) spécifiquement associé à la grossesse chez les femmes avec un diabète préexistant.

On décrit, **chez la mère**, un risque accru de césariennes (1 cas sur 3, voire 1 cas sur 2) et de prééclampsie (1 cas sur 5). Le risque de rétinopathie diabétique est également augmenté. On décrit **chez l'enfant** des malformations congénitales, une macrosomie (concerne quasi 1 enfant sur 10) avec risque de lésion lors de la naissance (dystocie de l'épaule, lésion du plexus brachial, ...), des naissances prématurées et une mortalité périnatale accrue [1,12,13,14]. Le risque de malformation congénitale, de mort *in utero* ou néonatale est similaire entre le diabète de type 1 et 2. Par contre, on dénombre plus de mortalité périnatale dans le diabète de type 2, et plus d'acidocétoses diabétiques et de césariennes dans le diabète de type 1[14].

Traitement

- Le traitement de choix est l'**insuline**, et ce (si possible) plusieurs mois avant la conception[14]. L'expérience est la plus importante avec les insulines humaines et les analogues de l'insuline lispro et aspart.

Selon le LAREB et le BRIGGS, pendant la grossesse, ce sont les insulines humaines et les analogues de l'insuline lispro et aspart qui sont les plus sûrs. Les données disponibles avec les analogues de l'insuline détémir et glargine sont moins nombreuses, mais leur usage est probablement sûr. Il n'y a pas de données avec les analogues de l'insuline dégludec et glulisine permettant d'évaluer leur innocuité pendant la grossesse.

- Les résultats positifs à propos de l'usage de la **metformine** dans le diabète gestationnel ainsi que quelques données favorables dans le diabète préexistant à la grossesse poussent à investiguer l'intérêt de l'association de la metformine à l'insuline chez des femmes diabétiques, en particulier de type 2. Cependant, il y a encore trop peu de données à ce stade pour recommander la metformine dans le diabète préexistant à la grossesse.

  - Une petite étude randomisée ouverte (n=90 ; patientes soit diabétiques de type 2, soit avec un diabète gestationnel et une insulinorésistance, proportion des patientes diabétiques de type 2 non connue) montre un bénéfice de la metformine associée à l'insuline en comparaison à l'insuline seule (réduction des hypoglycémies néonatales et des admissions en NICU)[13].
  - Une RCT[16] publiée tout récemment, menée chez 500 femmes diabétiques de type 2, a comparé la metformine au placebo en supplément de l'insuline. La metformine permet un meilleur contrôle glycémique, un recours à des doses moindres d'insuline, une moindre prise de poids maternel et moins de macrosomies, mais elle est associée à davantage de naissances d'enfants petits pour l'âge gestationnel (SGA ou *Small for Gestational Age*). Une autre étude avec un design similaire est encore actuellement en cours[3].
  - La grossesse aggravant l'insulinorésistance, l'avantage de l'association metformine/insuline mériterait d'être investigué également dans le diabète de type 1[6].

- Il n'y a pas de données évaluant les **sulfamidés hypoglycémiants** ni d'**autres antidiabétiques** dans le diabète préexistant à la grossesse.
- **Que disent les recommandations ?**

  Dans le diabète préexistant à la grossesse, l'ensemble des recommandations actuelles insistent sur l'importance d'un suivi pré-conceptionnel et proposent, dès le commencement de la grossesse, l'utilisation de l'insuline[1,10,12]. Les sulfamidés hypoglycémiants et la metformine ne sont pas proposés chez la femme enceinte avec un diabète préexistant.

Positionnement du CBIP

Chez les femmes enceintes souffrant d'un diabète, tant gestationnel que préexistant à la grossesse, un contrôle glycémique rigoureux est primordial. L'insuline reste le traitement hypoglycémiant le mieux étudié et de choix, en particulier dans le diabète préexistant à la grossesse, tant de type 1 que de type 2. Les données à propos de l'usage de la metformine pendant la grossesse, en particulier dans le diabète gestationnel, semblent favorables tant du point de vue de l'efficacité que de la sécurité, mais l'expérience reste limitée, et l'incertitude à propos de l'impact à long terme de la metformine sur le développement des enfants exposés *in utero* justifie encore la prudence. Si l'on se réfère aux RCP, l'usage autorisé pendant la grossesse se limite à certaines insulines.

En résumé pour les insulines, la metformine et les sulfamidés (infos issues des RCP) :
– Usage autorisé pendant la grossesse :
- Analogues insuliniques à durée d'action ultrarapide lispro et aspart
- Insulines humaines à durée d'action rapide et intermédiaire Humuline® et Insulatard®.

– Usage prudent si nécessaire :
- Analogues insuliniques à longue durée d'action glargine et détémir

– Données insuffisantes et prudence pendant la grossesse :
- Analogue insulinique à durée d'action ultrarapide glulisine
- Insulines humaines à durée d'action rapide et intermédiaire Insuman®

– À éviter pendant la grossesse :
- Metformine
- Sulfamidés hypoglycémiants glimépiride et gliclazide
- Analogue insulinique à longue durée d'action dégludec

– Contre-indiqués pendant la grossesse :
- Sulfamidés hypoglycémiants glibenclamide, gliquidone et glipizide

Dans les RCP des autres médicaments antidiabétiques, la grossesse ne figure pas toujours dans la rubrique des contre-indications, mais il est toujours fait mention que l'usage pendant la grossesse doit être évité en raison de l'absence de données.

Sources

1 American Diabetes Association. Standards of Medical Care 2020. Diabetes Care 2020; volume 43, supplement 1. https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1

2 Coustan DR, Barbour LA. Insulin vs Glyburide for Gestational Diabetes. JAMA 2018 ; 319 (17) : 1769-70.

3 Barbour LA, Feig DS. Metformin for Gestational Diabetes Mellitus: Progeny, Perspective, and a Personalized Approach. Diabetes Care 2019;42:396–399. https://doi.org/10.2337/dci18-0055

4 Rowan 2008 Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med. 2008 ; 358 (19) : 2003–15.

5 Balsells M, García-Patterson A, Solà I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ 2015 ; 350 : h102 doi: 10.1136/bmj.h102 (Published 21 January 2015)

6 Alqudah A, McKinley MC, McNally R, et al. Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. Diabet. Med. 2018 ; 35 : 160–172.

7 Holt RIG. Clinical aspects of diabetes in pregnancy. Diabet. Med. 2018 ; 35 : 159.

8 Casey BM, Duryea EL, Abbassi-Ghanavati M, et al. Glyburide in Women With Mild Gestational Diabetes. A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol 2015 ; 126 : 303–9.

9 Sénat MV, Affres H, Letourneau A, et al. Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin on Perinatal Complications AmongWomen With Gestational Diabetes A Randomized Clinical Trial. JAMA 2018;319(17):1773-1780. doi:10.1001/jama.2018.4072.

10 Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE guideline [NG3] Published date: 25 February 2015 Last updated: 26 August 2015.

11 Society of Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. SMFM Statement: Pharmacological treatment of gestational diabetes. 2018. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.01.041

12 Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes and Pregnancy. Canadian Diabetes Association 2018. https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.038

13 Feig DS, Murphy K, Asztalos E, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multi-center randomized controlled trial. BMC Pregnancy and Childbirth 2016 ; 16:173. DOI 10.1186/s12884-016-0954-4.

14 Alexopoulos A-S, Blair R, Peters AL. Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy : A Review. JAMA. 2019;321(18):1811-1819. doi:10.1001/jama.2019.4981.

15 Tertti K, Eskola E, Rönnemaa T, et al. Neurodevelopment of Two-Year-Old Children Exposed to Metformin and Insulin in Gestational Diabetes Mellitus. J Dev Behav Pediatr 2015 ; 36:752–7.

16 Feig DS, Donovan LE, Zinman B, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8(10):834-44. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30310-7.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.