

Kristensen K *et al.* Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia* 2019 Mar 23.

doi: [10.1007/s00125-019-4850-0](https://doi.org/10.1007/s00125-019-4850-0). [Epub ahead of print]

Malgré l'utilisation, maintenant quasi systématique, de schémas d'insulinothérapie intensifiée chez les patientes diabétiques de type 1 (DT1) pendant la grossesse, l'incidence de la croissance fœtale accélérée (LGA – large for gestational age) reste très fréquente puisqu'elle concerne environ 50% de ces grossesses [1]. Les fœtus LGA de femmes DT1 présentent d'une part un sur-risque de complications néonatales à court terme (macrosomie, dystocie des épaules, hypoglycémie néonatale, admission en réanimation néonatale notamment) mais également un sur-risque cardiométabolique à plus long terme (obésité, diabète, pathologies cardiovasculaires) [2,3]. Le principal déterminant de la croissance fœtale accélérée et des risques qui y sont associés est l'hyperglycémie maternelle, raison pour laquelle il est recommandé de viser la normoglycémie pendant la grossesse des femmes DT1. Dans cette situation, l'équilibre glycémique est le plus souvent évalué via la réalisation pluriquotidienne de glycémies capillaires et le dosage trimestriel de l'HbA1c. Dans les registres de vraie vie, le contrôle optimal de ces paramètres n'est obtenu que dans moins de 50% des grossesses DT1, reflétant la grande difficulté de l'ajustement des doses d'insuline et de la diététique pendant cette période [4]. De plus, les glycémies capillaires et l'HbA1c ne révèlent pas la grande variabilité intra et inter-journalière fréquemment observée dans le DT1 et que seule la mesure continue du glucose (CGM – continuous glucose monitoring) peut révéler [5]. Plusieurs études prospectives évaluant l'intérêt du CGM pendant la grossesse des femmes DT1 ont été réalisées, avec des résultats hétérogènes selon que ce système était utilisé par périodes intermittentes ou pendant toute la grossesse, cette dernière option étant associée à un meilleur contrôle glycémique et à une diminution de l'incidence des fœtus LGA et des hypoglycémies néonatales [6]. Cependant, l'association des mesures CGM maternelles aux évènements fœtaux n'a jamais été évaluée, en vraie vie, dans une large

population de grossesses DT1. C'est l'objet de cette étude rétrospective menée en Suède, pays dans lequel le CGM est utilisé en routine clinique, depuis plusieurs années, pendant la grossesse des femmes DT1.

Les données de deux centres obstétricaux suédois ont ainsi été analysées rétrospectivement sur la période 2014-2017, à la recherche des grossesses de patientes DT1 de plus de 18 ans, ayant utilisé un CGM et le système de télésurveillance Diasend® qui permet de colliger à distance l'ensemble des données de glucose interstitiel. Les auteurs ont ensuite exclu les grossesses multiples et les grossesses aboutissant à une fausse couche. Après application de ces critères, 186 patientes DT1 ont été retenues pour être incluses dans cette étude. Parmi ces femmes, 84 étaient déjà utilisatrices d'un CGM avant le début de leur grossesse et pour les 102 autres patientes, le CGM a été mis en place dès la première visite de suivi de la grossesse. Il faut souligner que les patientes ont utilisé le CGM de façon permanente pendant toute la grossesse. Le système Dexcom®G4 (rtCGM – real time CGM) (n=92) et le système FreeStyle Libre® (iCGM – intermittent CGM) (n=94) ont été les deux dispositifs utilisés dans cette étude. Les données de ces deux systèmes étaient récupérées en temps réel par les centres obstétricaux via le système de télésurveillance Diasend®, et analysées de façon hebdomadaire par un médecin diabétologue ou une infirmière experte en diabétologie qui conseillaient en retour les patientes quant à l'adaptation des doses d'insuline, afin de viser des taux de glucose ≤ 110 mg/dL à jeun, ≤ 145 mg/dL en post-prandial et entre 110 et 145 mg/dL au coucher. Les paramètres CGM recommandés par le consensus international [7] ont été calculés pour l'ensemble de la grossesse ainsi que pour chaque trimestre (<13 ; 13-28 ; > 28 semaines de gestation). Quelques données CGM ont dû être exclues lorsqu'il y avait moins de 80 de données sur une période de 14 jours. Les critères d'évaluation fœtaux et obstétricaux étaient les suivants : incidence des fœtus LGA et un critère combiné d'événements néonataux comprenant une macrosomie (poids de naissance > 4500 g), une dystocie des épaules, une hypoglycémie néonatale et/ou une admission en réanimation néonatale pour une durée de plus de 24 heures.

Concernant les données au début de la grossesse, les deux groupes (rtCGM et iCGM) étaient comparables sauf pour le pourcentage de patientes sous pompe à insuline (42 vs 16% ; $p < 0,001$) et pour l'ancienneté du diabète (17 vs 14 années ; $p < 0,05$). Pour l'ensemble de la cohorte, le temps moyen dans la cible (TIR⁶⁰⁻¹⁴⁰ – time in range 60-140 mg/dL) augmentait au cours de la grossesse, passant d'environ 40-50% au premier trimestre à 60-70% au dernier trimestre. En miroir, le temps au dessus de 140 mg/dL diminuait pendant

la grossesse, de 40-50% au premier trimestre à 25-35% au dernier trimestre. Enfin, le temps en dessous de 60 mg/dL augmentait pendant le premier trimestre pour être maximal au début du deuxième trimestre (6%) et diminuait ensuite jusqu'à la fin de la grossesse pour atteindre environ 4% à terme. Les auteurs ont donc observé une amélioration globale de l'équilibre glycémique entre le premier et le troisième trimestre ($p < 0,001$). Les résultats pour le temps dans la cible et le temps au dessus de la cible n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes rtCGM et iCGM. En revanche, le temps passé en hypoglycémie était significativement plus faible (de même que le LBGI - low blood glucose index) dans le groupe rtCGM versus iCGM sur l'ensemble de la grossesse ($p < 0,05$). Tous les autres paramètres CGM analysés étaient identiques dans les deux groupes (glycémie moyenne, déviation standard, coefficient de variation, MAGE (mean amplitude of glucose excursion), HBGI (high blood glucose index)).

Les événements fœtaux et obstétricaux n'étaient pas non plus différents chez les femmes rtCGM ou iCGM : le terme médian était de 38 semaines avec un taux de césarienne de 47% ; le taux de LGA était de 53%. Les auteurs ont ensuite analysé les caractéristiques des femmes qui portaient un enfant LGA comparativement à celles qui portaient un enfant dont la croissance était normale (non LGA). Après ajustement sur l'âge, le statut tabagique, l'indice de masse corporelle, et le type de dispositif utilisé (rtCGM ou iCGM), Kristensen K et al. ont mis en évidence que le risque de LGA était significativement associé, au deuxième et au troisième trimestres, à un taux moyen de glucose et un temps au dessus de 140 mg/dL plus élevés, ainsi qu'un TIR^{60-140} et un temps en dessous de 60 mg/dL plus faibles. Par exemple, au 2^{ème} trimestre, le glucose moyen était de 138 ± 18 vs 129 ± 24 mg/dL, le temps au dessus de 140 mg/dL de $41,9 \pm 12,8$ vs $34,0 \pm 15,9\%$, le TIR^{60-140} de $51,8 \pm 12,3$ vs $57,9 \pm 14,4\%$ et le temps en dessous de 60 mg/dL de $6,4 \pm 4,5$ vs $8,0 \pm 5,7\%$ chez les femmes portant un enfant LGA versus non LGA ($p < 0,05$). De plus, également au cours des deux derniers trimestres, le LBGI était plus bas en cas de LGA versus non LGA ($p < 0,01$). Enfin, au cours du deuxième trimestre de grossesse, la déviation standard du glucose interstitiel était plus élevée en cas de LGA (53 ± 11 vs 49 ± 13 mg/dL ; $p < 0,05$). Bien sûr, le risque de LGA était associé, à tous les trimestres, à une HbA1c plus élevée (par exemple, au deuxième trimestre $6,4 \pm 0,7$ vs $6,1 \pm 0,8\%$; $p = 0,02$). Des résultats similaires ont été retrouvés pour le critère combiné des complications obstétricales et néonatales, la survenue de ces complications étant associée à une HbA1c, un glucose moyen, un temps au dessus de 140mg/dL plus élevés, et à un TIR^{60-140} , un temps en dessous de 60mg/dL, un LBGI plus bas ($p < 0,05$).

Cette publication rapporte pour la première fois en situation de vie réelle, l'évolution des paramètres CGM au cours de la grossesse des femmes DT1 ainsi que les associations observées entre ces paramètres CGM et la survenue des évènements fœtaux, obstétricaux et néo-nataux. De plus, cette étude suggère une non infériorité du iCGM comparativement au rtCGM, sur la survenue de ces évènements. Cette dernière information doit être prise avec précaution compte tenu du caractère observationnel de cette étude et des biais potentiellement associés. Cette étude nous montre également que malgré l'utilisation du CGM associée à une interaction hebdomadaire entre les centres experts et cette population de femmes DT1, les taux de LGA et de césarienne sont restés élevés (53 et 47%, respectivement), à un niveau comparable à ce qui a été retrouvé dans la plupart des études récentes dans lesquelles les femmes n'utilisaient pas le CGM. Cette constatation devrait nous inciter à renforcer encore la prise en charge des femmes DT1 équipées de CGM pendant la grossesse, par un suivi rapproché et des adaptations répétées des mesures thérapeutiques. On peut espérer que dans un avenir proche, les systèmes de boucle fermée puissent optimiser l'utilisation des données de glucose interstitiel et permettre une diminution des complications foeto-obstétricales.

Références

- [1] Persson M *et al.* Birth size distribution in 3,705 infants born to mothers with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2011;34:1145-1149.
[doi: 10.2337/dc10-2406](https://doi.org/10.2337/dc10-2406)
- [2] Persson M *et al.* Disproportionate body composition and perinatal outcome in large-for-gestational-age infants to mothers with type 1 diabetes. *BJOG* 2012;119:565-572.
[doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03277.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03277.x)
- [3] Clausen TD *et al.* (2008) High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care* 2018;31:340-346.
[doi: 10.2337/dc07-1596](https://doi.org/10.2337/dc07-1596)
- [4] Murphy HR *et al.* Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospective nationwide study. *Diabetologia* 2017;60:1668-1677.
[doi: 10.1007/s00125-017-4314-3](https://doi.org/10.1007/s00125-017-4314-3)
- [5] Monnier L *et al.* Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:832-838.
[doi: 10.2337/dc16-1769](https://doi.org/10.2337/dc16-1769)
- [6] Feig DS *et al.* Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:2347-2359.
[doi: 10.1016/S0140-6736\(17\)32400-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32400-5)
- [7] Danne T *et al.* International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017;40:1631-1640.
[doi: 10.2337/dc17-1600](https://doi.org/10.2337/dc17-1600)

Mots-clés

Diabète de type 1, Grossesse, CGM, Complications fœto-obstétricales, Temps dans la cible, LGA.