

INTÉRÊT DE LA MESURE CONTINUE DU GLUCOSE DANS LA GESTION DU DIABÈTE GESTATIONNEL : une étude pilote liégeoise

M. FRANCK (1), J.C. PHILIPS (2), P. EMONTS (3), R.P. RADERMECKER (4)

RÉSUMÉ : La prévalence du diabète gestationnel augmente en raison d'un dépistage universel, mais aussi en raison de critères diagnostiques plus stricts, revus à la baisse. Ce diabète peut s'accompagner de complications pouvant être sévères pour l'enfant et/ou la mère. La prise en charge d'une patiente atteinte de diabète gestationnel repose sur les conseils hygiéno-diététiques adaptés et sur la surveillance des fluctuations glycémiques. En pratique habituelle, la surveillance glycémique quotidienne est réalisée via le contrôle itératif des glycémies capillaires. La mesure continue de la glycémie (MCG) offre l'avantage d'obtenir des données fiables et exhaustives sur plusieurs jours. Observer et interpréter les valeurs de concentration de glucose enregistrées de manière continue permettraient de mieux appréhender la cinétique du glucose et idéalement de personnaliser l'approche thérapeutique. Ce travail préliminaire rapporte les résultats observés chez 12 patientes présentant un diabète gestationnel et décrit les fluctuations du glucose au cours du nyctémère, particulièrement en période postprandiale. L'analyse de la MCG démontre que la concentration maximale de glucose postprandial est atteinte aux alentours de 70 minutes après le repas du matin et du midi et 110 minutes après le repas du soir.

MOTS-CLÉS : *Diabète gestationnel - Mesure continue de la glycémie - Glycémie post-prandiale*

INTEREST OF CONTINUOUS BLOOD GLUCOSE MEASUREMENT IN GESTATIONAL DIABETES

SUMMARY : The prevalence of gestational diabetes increases as a result of universal screening, but also because of more stringent diagnostic criteria due to decreased set points. This diabetes can lead to severe complications for the offspring and / or for the mother. The management of a patient suffering from gestational diabetes is based on healthy diet and lifestyle advices. Iterative control of capillary glycemia is the usual way to monitor daily blood glucose. Continuous blood glucose measurement (CGM) provides reliable and comprehensive data over several days. Observing and interpreting the continuously recorded glucose concentration values should help to better understand the kinetics of glucose and to personalize the treatment. This preliminary study reports the results of 12 women with gestational diabetes and describes fluctuations of blood glucose levels all day long, particularly in the postprandial period. The CGM analysis shows that the maximum concentration of postprandial glucose is reached approximately 70 minutes after the morning and midday meals and 110 minutes after the evening meal.

KEYWORDS : *Gestational diabetes - Continuous glucose monitoring system - Post-prandial glucose*

INTRODUCTION

Une grossesse sur dix se déroule dans un contexte de diabète maternel et, dans 90 % des cas, il s'agit d'un diabète gestationnel (DG) (1). Le DG est défini comme une intolérance au glucose diagnostiquée pour la première fois durant la grossesse. Lorsqu'il ne correspond pas à un diabète préexistant ignoré, ce DG disparaît, en général, après l'accouchement. Néanmoins, la patiente reste exposée à un plus haut risque de développer ultérieurement un diabète (essentiellement de type 2). Le dépistage du DG est réalisé grâce à un test d'hyperglycémie orale provoquée (HGPO, 75 g de

glucose) réalisée entre la 24^{ème} et 28^{ème} semaine d'aménorrhée (2-4). Le DG expose à un risque accru de complications périnatales, tant pour le nouveau-né (macrosomie, prématurité induite, insuffisance respiratoire, hypoglycémie, hyperbilirubinémie, hypocalcémie, cardiomyopathie, ...) que pour la mère (prééclampsie, dystocie de travail, dystocie d'épaule, lésions vaginales, hémorragie du postpartum, césarienne, ...) (5). Ces complications sont essentiellement liées à une moyenne glycémique au-delà des objectifs. Une glycémie anormale durant la première moitié de la grossesse (ce qui est le cas dans un contexte de diabète préalable, diabète type 1 ou type 2) (6) est associée à un risque accru de fausses couches, de malformations congénitales et de mort fœtale in utero (MFIU). Cependant, des anomalies glucidiques plus tardives peuvent aussi être responsables de complications foeto-maternelles. De nombreuses études ont révélé que la glycémie au cours de la deuxième partie de la grossesse est significativement corrélée au poids de naissance (7-9). Ainsi, en cas de DG, il existe un risque significativement plus élevé de macro-

(1) Assistante, (2) Professeur Adjoint Chargé de cours, Chef de clinique, (4) Professeur de pharmacologie clinique, Chef de clinique service service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Université de Liège.

(3) Chargé de cours d'Obstétrique, Université de Liège. Chef de Clinique, service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Liège, site NDB et CHR Citadelle, Liège, Belgique.

somie, celle-ci pouvant être elle-même responsable de différentes complications périnatales. Ces observations témoignent de l'importance d'une surveillance minutieuse de la glycémie durant la grossesse. Par ailleurs, rappelons que ce contrôle glycémique doit se fonder sur des mesures hygiéno-diététiques bien conduites, même si une intervention pharmacologique (passage à l'insuline, notamment) peut s'avérer nécessaire si ces mesures sont insuffisantes pour contrôler la glycémie (10). La prise en charge optimale d'une patiente présentant un DG nécessite donc une compréhension fine de la cinétique glycémique, mais force est de constater qu'une grande part d'inconnue persiste à ce sujet.

L'avènement de la mesure continue du glucose (MCG) ouvre la possibilité d'analyser, de manière plus détaillée, la cinétique glycémique (11-16). En effet, des études cherchant à déterminer l'intérêt de la MCG dans la prise en charge du diabète montrent que l'on sous-estime les fluctuations de la glycémie, ainsi que les périodes passées en hyper- ou en hypoglycémie (11, 16-18). Bien que de nombreuses études soient réalisées à l'aide de la MCG, peu d'entre elles concernent le DG.

OBJECTIF DE L'ÉTUDE

L'objectif de cette étude est, au moyen d'un appareil de MCG, d'évaluer le profil de la concentration en glucose et, en particulier, les pics postprandiaux chez les femmes atteintes d'un DG. Les enregistrements continus permettront de déterminer si les repas aux différents moments de la journée sont responsables de profils de concentration en glucose reproductibles. Ces fluctuations seront comparées avec le profil enregistré lors d'un repas «test» pris à l'hôpital, identique pour toutes les patientes.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle recrutant douze femmes enceintes, d'âge moyen de 31 ± 3 ans (âge entre 28 et 38 ans), dont deux avec antécédent de DG. Dix patientes étaient primipares. Le diagnostic de DG a été posé sur base des critères internationaux « International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups » (IADPSG) lors de l'hyperglycémie orale provoquée (HGPO, 75 g de glucose) réalisée entre la 24^{ème} et 28^{ème} semaine d'aménorrhée (valeur pathologique après une HGPO

de 75 g sur 2h : glycémie à jeun ≥ 92 mg/dl, à 1 heure post-charge ≥ 180 mg/dl, à 2 heures ≥ 153 mg/dl. Une seule valeur anormale suffit pour poser un diagnostic de DG. Le poids moyen des patientes s'élevait à 75 ± 11 kg, l'indice de masse corporelle (IMC) moyen atteignait $27,7 \pm 4,0$ kg/m², la prise de poids depuis le début de la grossesse était de $11,8 \pm 2,2$ kg au moment de l'inclusion dans l'étude. Le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) moyen au moment du diagnostic de DG sur base des résultats de l'HGPO était de $5,14 \pm 0,16$ %. A noter que les patientes étaient toutes traitées par mesures hygiéno-diététiques seules au moment de la récolte des données avec la MCG (Tableau I).

Toutes les patientes ont donné leur consentement quant à la participation à cette étude qui a été validée par le comité d'éthique (numéro d'approbation du Comité d'Éthique Hospitalo-facultaire de Liège B707201316531). Cette étude a été réalisée en ambulatoire, avec l'aide des infirmières de la convention diabétique de l'hôpital du Centre Hospitalier Universitaire sur le site Notre Dame des Bruyères à Liège.

Le système de MCG utilisé est l'iPro® (Minimed-Medtronic®). Ce dispositif permet de mesurer la concentration de glucose dans le liquide interstitiel (sous-cutané) et effectue 288 mesures par jour, ce qui permet d'avoir une mesure quasiment continue de la concentration en glucose.

Le capteur de l'iPro® a été posé durant 5 jours chez les patientes au début du troisième trimestre de gestation (24^{ème}-28^{ème} semaine d'aménorrhée). Par ailleurs, les patientes continuent à réaliser une auto-surveillance glycémique capillaire au bout du doigt quatre fois par jour (à jeun, 1h après le petit déjeuner, 1h après le repas de midi, 1h après le repas du soir). Elles prennent note de l'heure et de la valeur exactes de ces mesures, qui permet aussi de calibrer l'iPro®. A posteriori, un ordinateur fournit un graphique représentant le profil de la concentration en glucose journalier. De plus, il est demandé aux patientes de prendre note de leurs différents repas ingérés durant l'étude (type + horaire), ainsi que des activités susceptibles d'expliquer une modification de leur glycémie (exercice physique, stress inhabituel, ...). Enfin, au dernier jour de l'étude, les patientes se présentent à jeun à l'hôpital pour recevoir un petit déjeuner test standard (2 tranches de pain gris (60 g) avec matière grasse, une garniture protéinée de type fromage tartinable, un fruit contenant 10 g de glucides soit 100 g de

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DES 12 PATIENTES

Patientes	Age (ans)	Gestité - Parité	ATCD de DG	Prise de poids (au diagnostic)	IMC (kg/m ²)	Accouchement	Poids de naissance (g)	HbA _{1c} au diagnostic	HbA _{1c} en post-partum
1	29	G2P0	non	14	26,95	Voie basse (instrumentale)	3310	4,8	5,4
2	35	G1P0	non	13	31,68	Voie basse (instrumentale)	3900	5,4	5,8
3	34	G2P0	non	13	28,52	Voie basse (instrumentale)	3205	5,2	5,3
4	28	G2P1	oui sous insuline	9	25,26	Voie basse (Eutocie)	3905	5,1	5,4
5	30	G2P0	non	8	36,85	Voie basse (Eutocie)	3905	5,1	5
6	30	G2P0	non	11	29,86	Voie basse (instrumentale)	3200	5,3	?
7	38	G3P1	oui sous insuline	12	23,28	Voie basse (Eutocie)	3335	5,3	5,3
8	25	G1P0	non	14	30,84	Voie basse (instrumentale)	3295	5,1	5,9
9	29	G1P0	non	15	23,28	Césarienne (urgence)	3175	5	5,2
10	34	G1P0	non	10	27,21	Césarienne (urgence)	3045	5,3	5,4
11	31	G1P0	non	10	25,69	Voie basse (instrumentale)	3500	5,2	6
12	32	G1P0	non	13	23,27	Voie basse (Eutocie)	3260	5,1	5,2

kiwi/orange/mandarine ou 90 cg de pomme/ poire, une boisson soit un café, thé, tisane édulcorés ou eau), soit un total de 435 kcal et un apport de 38,5 g de glucides. L'enregistrement est poursuivi 3 heures après ce petit déjeuner standardisé dans des conditions de repos. Cette démarche permet d'obtenir une mesure de la concentration en glucose postprandiale non biaisée par certains facteurs de variabilité dus au type et l'horaire du repas ingéré ainsi qu'à l'activité de la patiente.

Nous avons recueilli les valeurs de glucose interstitiel postprandiales pour chaque patiente et noté le délai pour obtenir le pic postprandial maximal (valeur de concentration en glucose la plus élevée après un repas) pour chaque repas durant 5 jours. Nous avons calculé les moyennes et écarts types pour chaque repas (respectivement, matin, midi et soir) pour toutes

les patientes confondues ainsi que pour tous les repas pour chaque patiente et pour toutes les patientes confondues. Nous avons également analysé les résultats obstétricaux (poids de naissance de l'enfant, pourcentage des naissances par césarienne, dystocies) et néonataux (hypoglycémies) ainsi que les paramètres métaboliques chez la mère en période post-partum (HbA_{1c} post-partum).

RÉSULTATS

L'analyse de la MCG démontre que la concentration maximale de glucose postprandial se situe entre 52 et 127 minutes (minimum et maximum) et est atteint en moyenne après 68 ± 23 minutes, 79 ± 30 minutes et 109 ± 28 minutes (moyenne ± écart type pour toutes patientes confondues) respectivement pour le

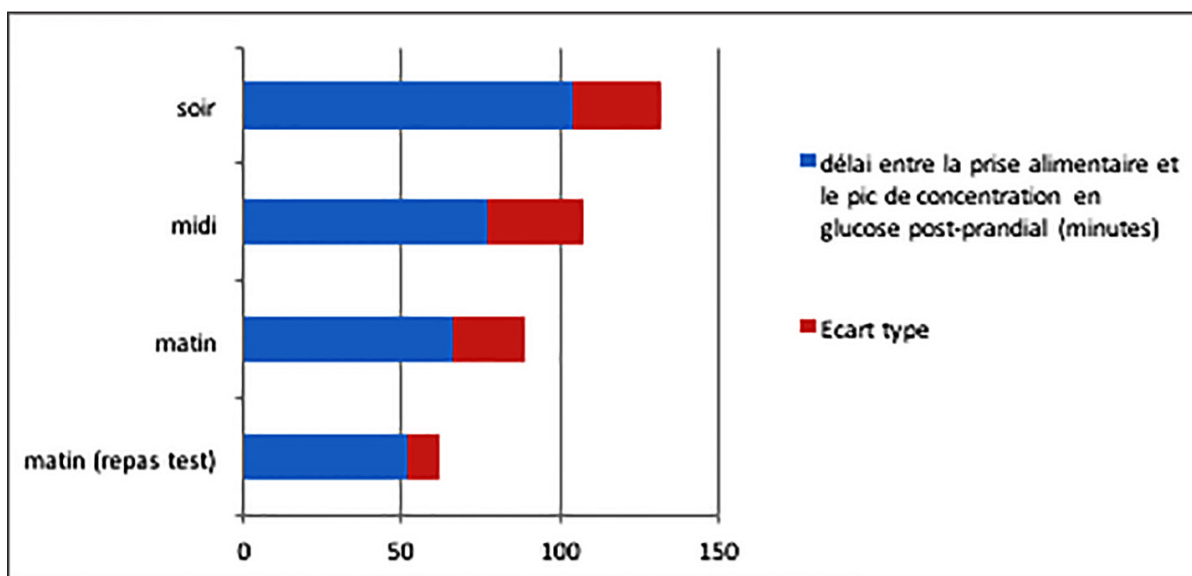


Figure 1. Moyenne et écart-type du délai (en minutes) pour obtenir le pic de concentration en glucose après chaque repas.

repas du matin, midi et soir. Le pic postprandial obtenu après le petit-déjeuner « test » est plus précoce et plus reproductible avec un délai de 52 ± 11 minutes (Figure 1).

Après l'enregistrement, 50 % des patientes ont bénéficié d'une insulinothérapie. Le taux d'HbA1c à l'inclusion s'élevait à $5,14 \pm 0,16$ % et en post-partum à $5,44 \pm 0,31$ %.

D'un point de vue obstétrical, nous avons observé 16,6 % d'accouchements par césarienne en urgence pour stagnation de la dilatation du col de l'utérus et altération du rythme cardiaque fœtal. Concernant les accouchements par voie basse, 60% ont été des accouchements instrumentalisés (ventouse, forceps). Le poids de naissance moyen était de 3419 ± 31 g, l'âge gestationnel moyen de $38,9 \pm 1,4$ semaines d'aménorrhée. Aucun épisode hypoglycémique néonatal (< 35 mg/dL) n'a été observé (Tableau I).

L'analyse du carnet alimentaire a révélé des repas du soir plus riches en lipides et en protéines que les autres repas de la journée.

DISCUSSION

Le délai entre le début des repas et l'atteinte du pic glycémique postprandial reste relativement méconnu et variable chez les gestantes atteintes de DG. Pourtant, identifier ce pic permettrait de conseiller judicieusement les patientes quant au moment opportun pour contrôler leur glycémie postprandiale. Des

auteurs ont étudié le délai de survenue des pics postprandiaux chez des patientes enceintes sans DG. Le délai est, dans cette étude, de 69 ± 24 minutes (19). Concernant les patientes atteintes d'un DG, selon les différentes études déjà disponibles, le délai se situerait entre 45 et 120 minutes, avec un délai proche de 60 minutes pour certaines (20-22) et de 90 minutes pour d'autres (17). Cet intervalle reste donc particulièrement large et imprécis, et finalement peu reproductible.

L'analyse de la glycémie postprandiale (associée à la mesure de la glycémie à jeun) permet un meilleur contrôle du DG, puisqu'il existe une corrélation entre ces taux et la survenue de macrosomie et de complications périnatales (7). Le point d'interrogation reste le délai opportun pour mesurer ce pic glycémique postprandial. Les mesures itératives de glycémie risquent, en effet, de méconnaître des valeurs plus élevées à d'autres moments, tandis que le MCG permet de mieux préciser ce délai. Le choix entre un délai d'une heure ou de deux heures est encore débattu, mais les données actuelles semblent orienter vers la surveillance du pic à une heure après le début du repas (21,22).

L'analyse de nos données montre que le délai pour atteindre le pic postprandial chez les patientes atteintes de DG varie d'un repas à l'autre, dépendant très probablement du type d'alimentation. Au vu de ces résultats, proposer de mesurer la glycémie par mesure itéra-

tive dans un délai moyen de 60 minutes après le début de la prise alimentaire serait adéquat pour les repas du matin et midi et après 90 minutes pour le repas du soir. Ces variabilités entre les repas s'expliquent partiellement par la composition du bol alimentaire. A ce titre, il est établi que l'ajout de lipides et protéines aux glucides ralentit la vidange gastrique et la stimulation de la sécrétion insulémique (23). Néanmoins, on ne trouve, dans la littérature actuelle, aucune recommandation de contrôle glycémique postprandial à 90 minutes.

Le délai plus précoce et l'écart type moindre (52 ± 11 min) observés lors du repas test s'expliquent probablement, d'une part, par la charge glycémique plus faible et, d'autre part, les conditions standardisées de prise de ce repas test. Cela souligne l'importance du respect des consignes diététiques (10). Dans ces conditions, le contrôle à 60 minutes paraît pertinent. Par ailleurs, d'un point de vue pratique, les patientes semblent plus enclin à mesurer leur glycémie à 60 minutes, cette suggestion améliorant ainsi l'observance (21, 22).

Peu de complications obstétricales et périnatales ont été observées (Tableau I). Dans les 6 mois suivant l'accouchement, aucune patiente n'a développé de diabète. Néanmoins ce suivi est précoce, un suivi à long terme restant indiqué, tant pour la maman que pour son enfant. Nous restons confronté à un certain nombre de patientes qui échappent à ce suivi (en effet, 2 patientes sur 12 ne se sont pas représentées par la suite à leur consultation prévue). Une conscientisation de celles-ci reste donc primordiale au vu du risque accru de développer un diabète dans les années futures. Cela souligne la nécessité d'une bonne collaboration entre les différents acteurs de soins de santé. A ce titre, le rôle du médecin généraliste reste primordial.

Enfin, il s'agit d'une étude pilote sur un faible échantillon. Nos données mériteraient d'être confirmées sur une plus large cohorte.

CONCLUSIONS

Le délai entre la prise d'un repas et le pic de concentration de glucose postprandial chez la femme enceinte atteinte d'un DG se situe entre 52 et 127 minutes (avec une moyenne de 68 minutes, 79 minutes et 109 minutes, respectivement, pour les repas du matin, midi et soir). Il existe d'importantes variabilités inter-individuelles, mais également inter-repas. Les

résultats obtenus démontrent un pic postprandial au petit déjeuner et dîner proches de 60 minutes (moyennes de 68 et 79 minutes, respectivement). Des conseils de surveillance glycémique à 60 minutes semblent cohérents pour ces repas. En revanche, le pic post-prandial du soir est présent après un délai plus long (109 minutes). Ceci semble lié à la prise d'un repas plus riche en lipides et protéines.

BIBLIOGRAPHIE

1. Veeraswamy S, Vijayam B, Gupta VK, et al.— Gestational diabetes: The public health relevance and approach. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, **97**, 350-358
2. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al.— International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 2010, **33**, 676-682
3. Philips JC, Scheen AJ.— Diagnostic d'un diabète gestationnel. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 201-217
4. Vanderijst JF, Debieve F, Doucet F, et al.— Stratégie de dépistage et critères diagnostiques du diabète gestationnel propositions du GGOLFB. *Rev Med Liege*, 2012, **67**, 179-185
5. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, et al.— Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*, 2017, **60**, 636-644.
6. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, et al.— Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA*, 1991, **265**, 731-736
7. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, et al.— Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development-Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, **164**, 103-111
8. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, et al.— Relationship of Fetal Macrosomia to Maternal Postprandial Glucose Control During Pregnancy. *Diabetes Care*, 1992, **15**, 1251-1257
9. Parfitt VJ, Clark JD, Turner GM, et al.— Maternal postprandial blood glucose levels influence infant birth weight in diabetic pregnancy. *Diabetes Res*, 1992, **19**, 133-135
10. Philips JC, Emonts P, Pintiaux A, et al.— Prise en charge du diabète gestationnel. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 489-496
11. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al.— Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ*, 2008, **337**, a1680
12. Jovanovic L.— Continuous glucose monitoring during pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*, 2001, **1**, 82-85

13. Thorsell A, Gordon M, Jovanovic L.— Continuous glucose monitoring: a stepping stone in the journey towards a cure for diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2004, **15**, 15-25
14. Klonoff DC.— Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care*, 2005, **28**, 1231-1239
15. Vazeou A.— Continuous blood glucose monitoring in diabetes treatment. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, **93**, S125-130
16. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, et al.— Continuous glucose monitoring for treatment adjustment in diabetic pregnancies – a pilot study. *Diabet Med*, 2003, **20**, 558-562
17. Ben-Haroush A, Yogev Y, Chen R, et al.— The postprandial glucose profile in the diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, **191**, 576-581
18. Dalfrà MG, Sartore G, Di Cianni G, et al.— Glucose variability in diabetic pregnancy. *Diabetes Technol Ther*, 2011, **13**, 853-859
19. Hernandez TL, Friedmand JE, Van pelt RE, et al.— Patterns of glycemia in normal pregnancy, should the current therapeutic targets be challenged ? *Diabetes Care*, 2011, **34**, 1660-1668
20. Bühling KJ, Winkel T, Wolf C, et al.— Optimal timing for postprandial glucose measurement in pregnant women with diabetes and a non-diabetic pregnant population evaluated by the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *J Perinat Med*, 2005, **33**, 125-131
21. Weisz B, Shrim A, Homko CJ, et al.— One hour versus two hours postprandial glucose measurement in gestational diabetes : A prospective study. *J Perinatol*, 2005, **25**, 241-244
22. Sivan E, Weisz B, Homko CJ et al.— One or two hours postprandial glucose measurements : are they the same ? *Am J Obstet Gynecol*, 2001, **185**, 604-607
23. Moghaddam E, Vogt JA, Wolever TMS.— The effects of fat and protein on glycemic responses in nondiabetic humans vary with waist circumference, fasting plasma insulin, and dietary fiber intake. *J Nutr*, 2006, **136**, 2506-2511.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr R.P. Radermecker, Service de Diabétologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : radermecker@chu.ulg.ac.be