



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**L'apport de la mesure continue de la glycémie interstitielle par holter  
glycémique au cours de la grossesse après chirurgie bariatrique**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 9 Avril 2015 à 18 heures

Au Pôle Formation

**Par Alexandra Derveaux**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Monique ROMON - ROUSSEAUX**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Anne LIBBRECHT - VAMBERGUE**

**Monsieur le Professeur Philippe DERUELLE**

**Monsieur le Professeur Robert CAIAZZO**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Marie PIGEYRE**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

- AG : Anneau gastrique
- ASG : Auto-Surveillance Glycémique
- AUC : Area Under Curve
- CGMS : Continuous Glucose Monitoring System
- CHRU : Centre Hospitalier Régional et Universitaire
- D GI : Durée passée avec une glycémie interstitielle
- DG : Diabète Gestationnel
- DS : Duodéal Switch
- DT1 : Diabète de type 1
- GBP : By-pass gastrique
- GI : Glycémie Interstitielle
- GIAJ : Glycémie Interstitielle A Jeun
- GIPP1h : Glycémie Interstitielle Post Prandiale à 1 heure
- GIPP2h : Glycémie Interstitielle Post Prandiale à 2 heures
- GOD : Glucose oxydase
- HGPO : Hyperglycémie Provoquée Par voie Orale
- HTA : Hypertension Artérielle
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- IMG : Interruption Médicale de Grossesse
- ITG : Intolérance au glucose
- IVG : Interruption Volontaire de Grossesse
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PP : Post prandial(e)(s)
- RHD : Règles Hygiéno-Diététiques
- SA : Semaines d'Aménorrhée
- SG : Sleeve Gastrectomie
- TCA : Troubles du Comportement Alimentaire
- TPicGIPP : Temps du Pic Glycémique Post Prandial

## Table des matières

<b>RESUME</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>10</b>
<b>1. Type d'étude</b> .....	<b>10</b>
<b>2. Population étudiée</b> .....	<b>10</b>
2.1. Population de l'étude .....	10
2.2. Schéma de l'étude .....	11
2.3. Critères d'inclusion .....	12
2.4. Critères d'exclusion .....	12
<b>3. Critères d'évaluation</b> .....	<b>13</b>
3.1. Critère Principal .....	13
3.1.1. Monitoring continu de la glycémie interstitielle par "li pro 2" .....	13
3.1.2. Variables d'intérêt pour décrire le profil glycémique .....	15
3.2. Critères d'évaluation secondaire .....	16
3.2.1. Hyperglycémie Provoquée Par voie Orale(HGPO) à 75 grammes de glucose .....	16
3.2.2. Evaluation de la tolérance de l'HGPO .....	18
<b>4. Autres variables recueillies</b> .....	<b>18</b>
4.1. Paramètres anthropométriques .....	18
4.2. Paramètres obstétricaux et facteurs de risque de DG .....	19
<b>5. Analyses statistiques</b> .....	<b>19</b>
5.1. Description des variables qualitatives .....	19
5.2. Description des variables quantitatives .....	19
<b>RESULTATS</b> .....	<b>20</b>
<b>1. Caractéristiques de notre échantillon</b> .....	<b>20</b>
1.1. Répartition des types de chirurgie .....	20
1.2. Données anthropométriques et obstétricales de notre population .....	21
1.3. Répartition des facteurs de risque de diabète gestationnel .....	23
<b>2. Description du profil glycémique</b> .....	<b>24</b>
2.1. Groupe de patientes opérées d'une chirurgie avec composante	

malabsorptive .....	24
2.1.1. Groupe by-pass gastrique .....	24
2.1.2. Patiente avec duodénaux Switch .....	27
2.2. Groupe de patientes avec chirurgie restrictive pure .....	29
2.2.1. Groupe sleeve gastrectomie.....	29
2.2.2. Groupe anneau gastrique.....	31
<b>3. Résultats de l'HGPO et sa tolérance dans notre échantillon.....</b>	<b>33</b>
3.1. Lieu et terme lors de l'HGPO.....	33
3.2. Données de l'HGPO et évaluation de sa tolérance .....	33
<b>4. Evaluation du diagnostic de diabète gestationnel .....</b>	<b>36</b>
<b>5. Comparaison des GI de notre échantillon aux données de la littérature .....</b>	<b>41</b>
5.1. Description de l'étude de Yogev et al.....	41
5.2. Confrontation des GI de notre échantillon avec le profil de la population de référence.....	43
5.3. Confrontation des GI du groupe GBP avec le profil de la population de référence .....	45
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>47</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>59</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>61</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>65</b>
Annexe 1 : Techniques de chirurgie bariatrique .....	65
Annexe 2 : Lettre d'information .....	67
Annexe 3 : Approche méthodologique .....	70
Annexe 4 : Tableau de recueil de chaque prise alimentaire .....	71
Annexe 5 : Tracés CGMS des patientes (N°1 à N°12).....	72
Annexe 6 : Protocole prochaine étude .....	83

## RESUME

### **L'apport de la mesure continue de la glycémie interstitielle par holter glycémique au cours de la grossesse après chirurgie bariatrique**

**Contexte** : Chez les femmes enceintes aux antécédents de chirurgie bariatrique, il est difficile d'évaluer le métabolisme glucidique avec nos méthodes usuelles. Notre objectif était de décrire le profil glycémique entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée dans cette population à l'aide du holter glycémique, et de comparer ces données à une population de référence de femmes enceintes non opérées.

**Méthode** : 12 femmes (7 opérées d'un bypass gastrique (GBP), 1 d'un duodéal switch (DS), 2 d'un anneau gastrique et 2 d'une sleeve gastrectomie), ont bénéficié de la pose d'un holter pendant 3 jours. Les glycémies interstitielles (GI) nocturnes, pré et post-prandiales (PP) incluant les GIPP à 1heure et à 2heures (GIPP 1h et 2h), le temps d'apparition du pic glycémique PP (TPicGIPP) et le temps passé au-delà de 140mg/dl et sous 70mg/dl ont été analysés. En parallèle, une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) a été réalisée pour dépister le diabète gestationnel (DG). Nos données ont ensuite été comparées à une population de référence de femmes enceintes non opérées, sans diabète, issue de la littérature (Yogev).

**Résultats**: L'âge médian des femmes était de 28,5 ans, leur IMC pré-gestationnel de 34,4 kg/m<sup>2</sup> et le délai entre la chirurgie et la grossesse de 2,5 ans. Chez nos 12 patientes, la GIPP2h était plus basse et le TPicGIPP plus court comparativement aux femmes obèses de l'étude de Yogev (n= 15) (91,3±17,1 mg/dl vs 107,4±14 mg/dl, p=0,0125 et 55,1±17,1 min vs 88±31 min, p=0,003). Comparativement aux femmes

non obèses de cette étude (n=42), seule la GIPP1h était plus haute ( $114,3 \pm 13,6$  mg/dl vs  $103,2 \pm 13$  mg/dl,  $p=0,0127$ ). Pour les 7 GBP, la GIPP2h était d'autant plus basse ( $82 \pm 16,3$  mg/dl) et le TPicGIPP plus court ( $50,9 \pm 20,8$  min) par rapport aux femmes obèses. Comparativement aux femmes non obèses, la GI nocturne, la GIPP2h étaient plus basses ( $65,4 \pm 10,8$  mg/dl et  $82 \pm 16,3$  mg/dl respectivement) et la GIPP1h plus élevée ( $114,8 \pm 17,6$  mg/dl). Aucune différence n'était observée sur la GI à jeun entre les groupes. Les nombreuses excursions au-delà de 140mg/dl et sous 70mg/dl n'étaient observées que dans le groupe GBP. Deux femmes GBP avaient les critères du DG à l'HGPO et 3 (1 DS et 2 GBP) ont été diagnostiquées sur le holter du fait d'une intolérance à l'HGPO.

**Conclusion** : Le holter est utile pour analyser le profil particulier de ces femmes opérées, quand il est difficile de dépister le DG, surtout après GBP. Ces spécificités sont dues à la chirurgie et aux modifications hormonales.

## INTRODUCTION

L'épidémie d'obésité affecte un nombre croissant de femmes en âge de procréer. L'obésité est définie par un indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>. Les enquêtes « ObEpi », réalisées en France tous les 3 ans depuis 1997, nous donnent des données nationales épidémiologiques. Selon la dernière enquête de 2012, la prévalence de l'obésité chez l'adulte est de 15% contre 8,5 % en 1997. Cette augmentation est plus importante chez la femme que chez l'homme (15,7% versus 14,3% respectivement) (1). Elle touche surtout les jeunes femmes : la prévalence de l'obésité dans la population féminine de 18 à 24 ans est passée de 4 % à 5,4 % entre 2009 et 2012 soit une augmentation de 35 % dans cette tranche d'âge.

Les femmes obèses en âge de procréer sont exposées à des complications spécifiques. Elles sont exposées au problème de l'infertilité en période pré-conceptionnelle, aux pathologies obstétricales telles que les fausses couches précoces, les morts in utéro, le diabète gestationnel, l'hypertension artérielle (HTA) gravidique, la pré-éclampsie ou la macrosomie fœtale (2)(3). La maîtrise pondérale chez ces femmes améliore la fertilité et diminue le risque de complications obstétricales. Dans la méta-analyse de Thangaratinam, il est démontré un effet favorable des mesures hygiéno-diététiques avec réduction de la prise de poids pendant la grossesse de femmes en surpoids ou obèses, améliorant ainsi le pronostic maternel et néonatal (4). De plus, après échec d'une prise en charge médicale spécialisée bien conduite, la chirurgie bariatrique peut être proposée à toute patiente obèse ayant un IMC supérieur ou égal à 40 kg/m<sup>2</sup> ou un IMC supérieur ou égal à 35 kg/m<sup>2</sup> associé à au moins une comorbidité (notamment HTA, syndrome d'apnées du sommeil, diabète de type 2, maladies ostéo-articulaires



invalidantes, stéato-hépatite non alcoolique). Les obstétriciens sont donc, aujourd'hui, de plus en plus souvent confrontés à ces femmes aux antécédents de chirurgie bariatrique dont on distingue classiquement (Cf annexe 1) :

-les techniques restrictives que sont l'anneau gastrique (AG) ajustable et la gastrectomie longitudinale encore appelée sleeve gastrectomie (SG).

-les techniques de chirurgie mixtes associant restriction et malabsorption telles que le bypass gastrique (GBP) ou la dérivation bilio-pancréatique avec duodéal switch (DS).

Les femmes enceintes ayant bénéficié de cette chirurgie semblent avoir un meilleur pronostic obstétrical (5)(6). Une étude comparative menée au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille en 2011 a permis de constater que la chirurgie bariatrique diminuait la survenue du diabète gestationnel, les taux de macrosomes, le taux d'enfants de petits poids de naissance et augmentait la survenue d'un accouchement eutocique par rapport au groupe de femmes enceintes obèses non opérées (7). La perte de poids induite par la chirurgie bariatrique permet de diminuer le taux de diabète gestationnel par 2 voire 3 (8). Tout dernièrement, une étude Suédoise de 2015 portant sur 670 grossesses après chirurgie bariatrique, a montré une réduction du risque de diabète gestationnel et d'excès de poids fœtal, une durée de gestation raccourcie et un risque accru d'enfants de petits poids pour l'âge gestationnel après chirurgie bariatrique (9).

Le diabète gestationnel (DG) est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse (10). Actuellement en France, il est recommandé de dépister le diabète gestationnel en présence d'au moins un des critères suivants : âge maternel  $\geq 35$  ans, IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (définition d'un surpoids), antécédents de diabète chez les

apparentés au 1<sup>er</sup> degré, antécédents personnels de DG ou d'enfant macrosome (10). Le DG est associé à un risque accru de pré-éclampsie et de césarienne (11). Indépendamment de l'hyperglycémie maternelle, le surpoids et l'obésité sont également des facteurs de risque de pré-éclampsie et de césarienne (10). Concernant les complications néonatales, la macrosomie est la principale conséquence du DG. Même si la chirurgie bariatrique permet de réduire le risque de DG, beaucoup de patientes enceintes opérées gardent un réel risque de DG et il est primordial de le dépister correctement.

Or, actuellement, il n'existe aucun consensus sur la méthode d'évaluation du métabolisme glucidique dans cette population de femmes enceintes opérées. Une étude portugaise souligne dans une récente publication que le dépistage actuel du DG avec l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), dans une population de femmes enceintes opérées d'un GBP n'est pas adapté. D'une part, la cinétique d'absorption du glucose est modifiée après cette chirurgie ne permettant pas d'utiliser les valeurs recommandées. D'autre part, la charge en glucose entraîne très fréquemment un dumping syndrome et des hypoglycémies réactionnelles (12). Etant donné les difficultés de réalisation et d'interprétation des tests de charge en glucose, une mesure continue de la glycémie interstitielle (CGMS : Continuous Glucose Monitoring System) par holter glycémique semble être une excellente alternative dans ce contexte (13). Bien sûr, l'auto-surveillance glycémique (ASG) est souvent pratiquée dans cette population, mais il n'existe aucune étude validant indiscutablement les glycémies capillaires comme moyen de dépistage du DG. De plus, l'ASG n'est pas optimale pour analyser les excursions glycémiques précoces.

Le holter glycémique, dont la fonction est de mesurer en continu la concentration de glucose sous-cutanée, a montré tout son intérêt ces dernières années face aux limites de l'ASG capillaire (14). Le capteur, implanté en sous-

cutané, permet d'obtenir une glycémie interstitielle toutes les 5 minutes. L'attrait de ce système pour étudier le métabolisme glucidique au cours de la grossesse est évident, et d'autant plus, chez des femmes aux antécédents de chirurgie bariatrique.

Il existe, selon la technique chirurgicale, une variabilité glycémique importante (15). Les mesures discontinues de la glycémie, seules, ne peuvent pas refléter précisément les fluctuations glycémiques au cours du nyctémère. L'appréciation d'une tendance hypo ou hyper-glycémique est rendue possible par le monitoring continu de la glycémie interstitielle (GI). Cet outil a été utilisé ces 10 dernières années pour mieux appréhender les niveaux glycémiques à risque au cours de la grossesse. Dans le tableau 1 ci-dessous, sont exposées les principales études utilisant le CGMS au cours de la grossesse. Ces études ont permis d'approfondir les connaissances sur le profil glycémique de femmes enceintes avec et sans diabète. Les 6 premières études présentées, ont été intégrées dans la méta-analyse d'Hernandez et al, dont le but était de documenter le niveau glycémique au cours d'une grossesse « normale », sans pathologie (16).

**Tableau 1 : Principales études utilisant le CGMS au cours de la grossesse**

Date et référence	But de l'étude	Matériels et méthodes	Sujets	Alimentation	Nombre de SA	Principaux résultats et niveaux des GI moyennes ( $\pm$ DS) sur le CGMS au cours de la grossesse
Porter et al. J Perinat Neonatal Nurs 2004 (17)	Comparer les niveaux de GI entre les femmes enceintes avec macrosomie fœtale ou hydramnios versus les femmes enceintes, sans.	Étude observationnelle CGMS 72heures	N total = 28 sans DG objectif n=17 avec histoire de macrosomie ou d'hydramnios n=11 sans macrosomie	Alimentation libre	34,6 $\pm$ 2,6 SA	-Chez les femmes enceintes sans macrosomie : La glycémie moyenne des 24 h : 94.1 $\pm$ 10.5mg/dl GIAJ à 77 $\pm$ 6.4 mg/dl -Pas de corrélation entre la survenue d'une macrosomie et/ou d'hydramnios et le profil glycémique -GI nocturnes non différentes entre les 2 groupes
Yogev et al. Am J Obstet Gynecol. 2004 (18)	Caractériser le profil glycémique chez les femmes enceintes non obèses et obèses	Étude observationnelle CGMS 72heures consécutives	-N total = 57 -n=42 non obèses -n=15 obèses	Alimentation libre	28,9 $\pm$ 8,1 SA	-Femmes non obèses : GI moyenne sur 24heures :83.6 $\pm$ 18 mg/dl, GIAJ : 72.1 $\pm$ 13mg/dl, GI nocturne : 72.2 $\pm$ 7 mg/dl GI PP 1,2h respectivement à 103.2 $\pm$ 13 et 96.8 $\pm$ 12mg/dl -Femmes obèses : GI moyenne sur 24heures 84.2 $\pm$ 16 mg/dl, GIAJ : 73.2 $\pm$ 9mg/dl, GI nocturne : 58.9 $\pm$ 5 mg/dl GI PP 1,2h respectivement à 112.1 $\pm$ 13 et 107.4 $\pm$ 14mg/dl
Buhling et al. Exp Clin Endocrinol diabètes 2004 (19)	Évaluer la fréquence des hyperglycémies sur l'ASG versus CGMS chez des femmes non enceintes, des femmes enceintes sans pathologie, et chez des patientes enceintes avec DG ou ITG	Étude observationnelle CGMS 72h// ASG 7 x/jour	N Total = 64 n=8 non enceintes n= 24 enceintes normales n= 17 enceintes avec DG sous RHD, n=15 intolérantes au glucose sous RHD	Alimentation libre pour les patientes non diabétiques mais RHD pour le groupe DG et ITG : 30kcal/kg	34 $\pm$ 3,7 SA pour les femmes enceintes sans diabète	<u>Dans le groupe de patientes enceintes non diabétique</u> - le temps passé en hyperglycémie > 1.20g/l par 24h est de 138 $\pm$ 120min, > 1.40g/l par 24h est de 38 $\pm$ 47min et > 1.60g/l par 24h est de 7.5 $\pm$ 14min <u>Dans le groupe de patientes avec DG (n=24)</u> - le temps passé en hyperglycémie > 1.20g/l par 24h est de 190 $\pm$ 155min, > 1.40g/l par 24h est de 64 $\pm$ 88 min et > 1.60g/l par 24h est de 14 $\pm$ 21min <u>Les mesures les plus élevées sont dans le groupe « intolérantes » au glucose</u> : le temps passé en hyperglycémie > 1.20g/l par 24h est de 381.8 $\pm$ 295min, > 1.40g/l par 24h est de 170.7 $\pm$ 190 min et > 1.60g/l par 24h est de 59 $\pm$ 77min
Buhling et al. J Perinat Med 2005 (20)	Caractériser le temps d'apparition du pic glycémique PP et le profil glycémique post prandial chez des femmes enceintes avec diabète versus sans diabète.	Étude observationnelle CGMS 72heures	N Total = 53 n= 36 sans diabète n=17 avec diabète dont 13 avec DG et 4 avec DT1	Alimentation libre pour les femmes non diabétiques, RHD pour les patientes diabétiques	32 $\pm$ 4,6 SA	<u>Dans le groupe de femmes non diabétiques (n=36)</u> : GI moyenne des 24h est de 95.4 $\pm$ 14.4 mg/dl  Le temps optimal pour tester la glycémie PP se trouve à 60 minutes.
Cytryk et al. Endocr pract 2006 (21)	Étude du profil glycémique de patientes enceintes avec DG et de patientes enceintes normales par le CGMS	Étude observationnelle CGMS 72heures	N Total = 19 n= 7 DG avec RHD n=5 DG avec insuline n=7 enceintes sans DG	Alimentation libre	24-28 SA	<u>Dans le groupe de patientes enceintes sans DG (n =7)</u> : -GIAJ : 79 $\pm$ 138 mg/dl, GI moyenne sur 24 h : 85 $\pm$ 6 mg/dl -aucune différence significative entre les 3 groupes n'est montrée sur la glycémie moyenne des 24 h, la GIAJ, les GI PP, GI nocturne, durée des hypo (<60mg/dl) ou des hyperglycémies (> 120mg/dl)
Siegmund et al. Eur J ObstetGynecol I Reprod Biol 2008 (22)	Caractériser le profil glycémique chez des femmes enceintes normales au cours de la grossesse à 16/22/30/36 SA et à 6 semaines du post partum	Étude observationnelle longitudinale CGMS 72heures	N Total = 32 femmes enceintes à poids normal sans DG	Alimentation libre mais recueil des prises alimentaires sur un carnet.	16,22, 30, 36 SA Et 6 semaines en post partum	-La GIAJ est plus élevée à 6 semaines du post partum, par rapport au reste de la grossesse. -Élévation des GI à partir de 36 SA -GI PP à 2h tend à augmenter tout au long de la grossesse et décroît à 6 semaines du post partum.
Harmon et al. Diabetes care 2011 (23)	Comparer le profil glycémique de femmes enceintes obèses et à poids normal. Évaluation de l'impact du contrôle de l'alimentation sur la GI	Étude observationnelle, CGMS pendant 4jours en début et en fin de grossesse	N Total = 38 n=22 femmes à poids normal et n=16 femmes obèses	Alimentation libre 2 jours et alimentation contrôlée 2jours	Étude des GI à 15.7 $\pm$ 2SA Et à 27.7 $\pm$ 1.7SA	-Le contrôle de l'alimentation n'entraîne pas de différence des paramètres glycémiques dans les 2 groupes. -le niveau des glycémies AUC des 24h est plus élevé chez les patientes obèses en début et en fin de grossesse.

**Abréviations** : GI : Glycémie interstitielle, DG : diabète gestationnel, CGMS : Continuous Glucose Monitoring System, SA: semaines d'aménorrhée, GIAJ : glycémie à jeun, PP :post prandial(es), ASG :auto-surveillance glycémique, RHD : règles hygiéno-diététiques, ITG : intolérance au glucose, DT1 : diabète de type 1, AUC : Aire sous la courbe.

La littérature dans ce domaine souffre, malgré tout, d'un manque « d'uniformité » méthodologique. Hernandez et al, ont proposé une approche méthodologique « standardisée » pour exploiter au mieux les données du monitoring continu de la glycémie interstitielle et leurs conséquences sur la croissance fœtale (24). Au cours de la grossesse, les variables issues du CGMS permettent d'apprécier les glycémies moyennes sur 24h, à jeun, pré et post-prandiales. Le but est d'atteindre la « normo-glycémie » pour éviter l'excès de croissance fœtale, ses complications néonatales et minimiser le risque d'anomalies métaboliques secondaires après la naissance. Voici le niveau glycémique optimal identifié dans les études: en période pré-prandiale, nocturne ou au coucher entre 60 et 99 mg/dl (25), les glycémies post prandiales à 1h et 2h respectivement de 140 mg/dl et 120 mg/dl, la glycémie à jeun  $\leq 95$  mg/dl (26), la glycémie moyenne des 24 heures entre 87 et 104 mg/dl (27). Chez des femmes enceintes diabétiques, une glycémie moyenne des 24h  $> 104$  mg/dl est associée à une augmentation d'enfants macrosomes et de poids élevé pour l'âge gestationnel. A contrario, une glycémie moyenne des 24 heures  $< 87$  mg/dl est associée à des enfants de petit poids pour l'âge gestationnel (27). De même, les données de la littérature suggèrent que le risque de macrosomie fœtale augmente avec le niveau de glycémies post-prandiales (28)(29)(30).

Yogev et al. en 2004 ont utilisé le CGMS pendant 3 jours chez 57 femmes enceintes sans diabète, obèses et non obèses au cours de la 2ème moitié de grossesse (18). Les données de GI fournies par ce travail constituent actuellement la référence à atteindre pour mimer la « normo-glycémie » au cours de la grossesse. Ces 57 femmes enceintes, obèses et non obèses constituent notre population de référence.

L'objectif de notre travail est de décrire le profil glycémique de patientes enceintes aux antécédents de chirurgie bariatrique restrictive (anneau gastrique et gastrectomie longitudinale) ou mixte (by-pass gastrique et duodéal switch) par monitoring continu de la glycémie interstitielle entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée (SA).

Les objectifs secondaires sont :

- d'évaluer la tolérance de l'HGPO, test diagnostique utilisé actuellement pour dépister le diabète gestationnel entre 24 et 28 SA.
- de comparer ces données à une population de référence issue de la littérature, décrite ci-dessus.

## **MATERIEL ET METHODES**

### **1. Type d'étude**

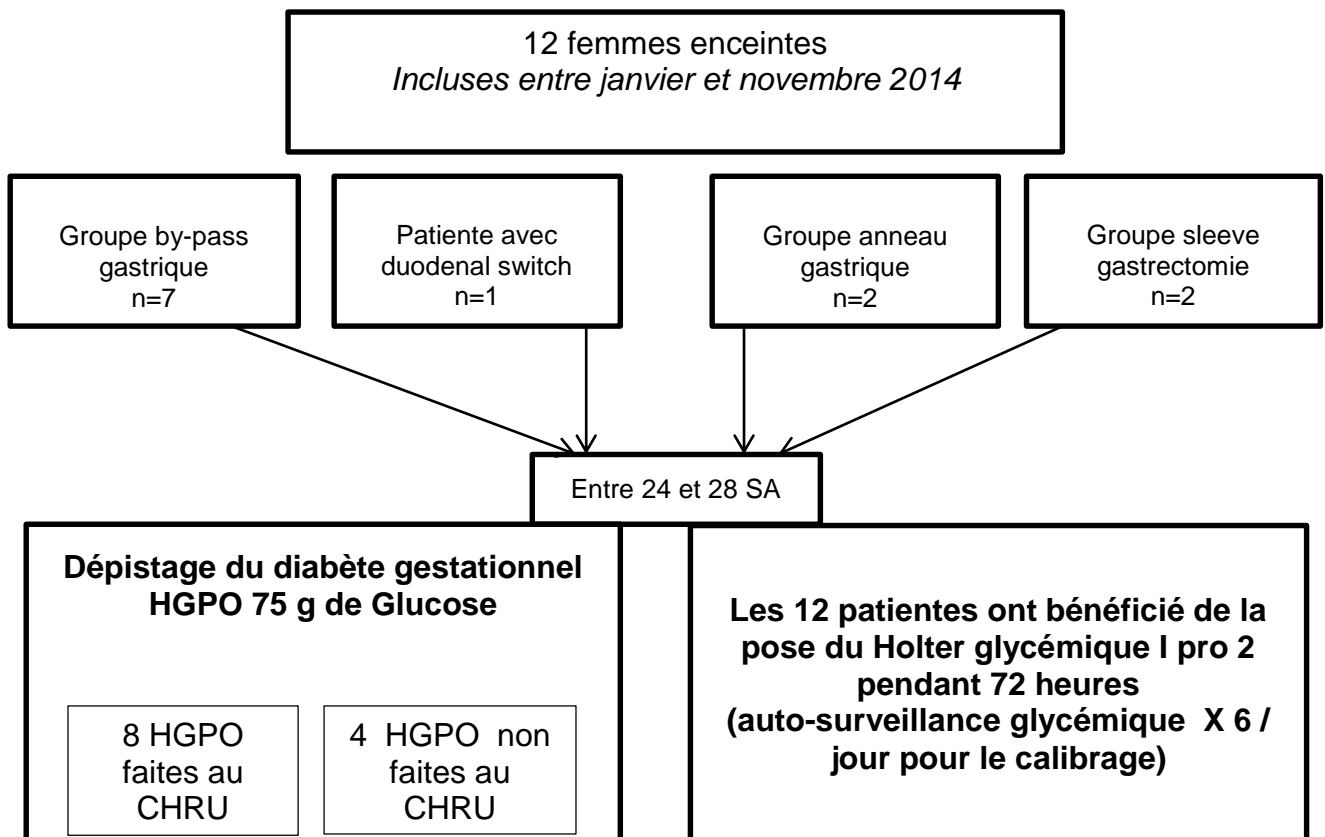
Notre travail est une étude préliminaire, monocentrique, menée au CHRU de Lille. Elle s'est déroulée sous la forme d'une étude observationnelle, basée sur des données recueillies de façon prospective de janvier 2014 à novembre 2014. Chaque patiente recevait une information éclairée, orale et écrite sur les modalités de l'étude (cf. annexe 2). Un formulaire de consentement écrit était signé par chaque patiente. Le recueil des données était réalisé par le médecin du service en charge du travail.

### **2. Population étudiée**

#### **2.1. Population de l'étude**

Nous avons inclus de façon consécutive 12 femmes enceintes âgées entre 18 et 45 ans répondant à l'ensemble des critères d'inclusion. Ces patientes étaient suivies au CHRU de Lille dans le service de gynécologie-obstétrique de l'hôpital Jeanne de Flandre et/ou dans l'unité médico-chirurgicale d'obésité sévère de l'hôpital Claude Huriez.

## 2.2. Schéma de l'étude



**Figure 1 : Schéma de l'étude.** SA : Semaines d'Aménorrhée ; HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale.



### **2.3. Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion étaient :

- Patiente enceinte âgée de 18 à 45 ans, capable de consentir,
- ayant bénéficié avant la grossesse : de la pose d'un anneau gastrique, ou de la réalisation d'une sleeve gastrectomie, d'un by-pass gastrique, ou d'un duodéal switch,
- et ayant une grossesse en cours entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée.

### **2.4. Critères d'exclusion**

Les critères de non inclusion étaient :

- Présence d'un diabète gestationnel diagnostiqué avant l'étude,
- Présence d'un diabète préexistant à la grossesse (type 1, type 2, ou autre type de diabète),
- Personne bénéficiant d'un régime de protection juridique (tutelle/curatelle),
- Maladie chronique rénale, hépatique, cardiaque, néoplasique,
- Prise de médicament ayant un retentissement sur le métabolisme glucidique (corticoïdes, bêta2mimétiques ou bêta bloquant),
- Grossesse gémellaire,
- Patiente ayant des antécédents de trouble de la coagulation et/ou de l'hémostase primaire,
- Refus de participation.

### 3. Critères d'évaluation

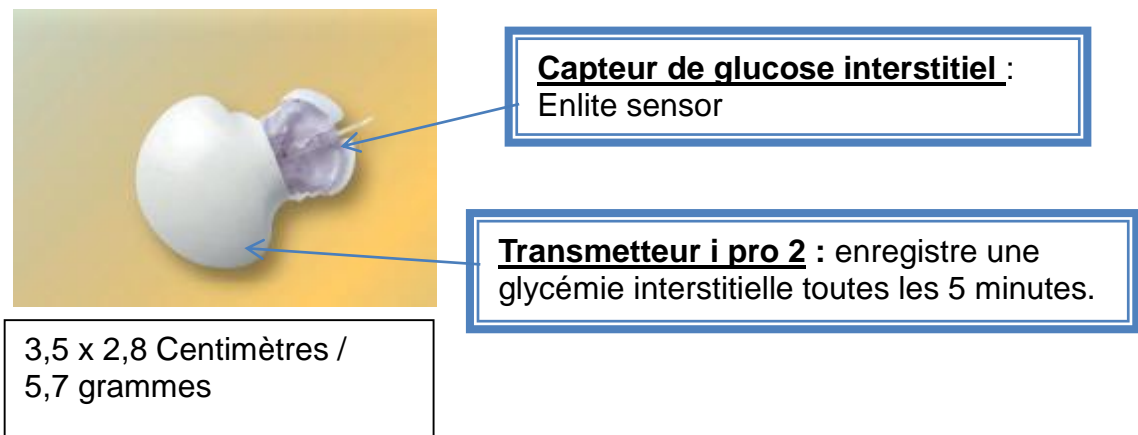
#### 3.1. Critère principal

La description du profil glycémique de ces patientes repose sur l'utilisation de plusieurs variables issues des GI enregistrées pendant le monitoring continu.

##### **3.1.1. Monitoring continu de la GI par « l'i pro 2 »**

La mesure du glucose en continu correspond au taux de glucose contenu dans le liquide interstitiel. Ces mesures sont obtenues grâce à un capteur situé dans le tissu sous-cutané. Le capteur permet de mesurer la concentration de glucose dans le liquide interstitiel à l'aide d'une réaction électrochimique. Le couple enzymatique à base de glucose oxydase (GOD) présent sur l'électrode du capteur, réagit avec le glucose contenu dans l'échantillon prélevé dans le liquide interstitiel (réaction d'oxydo-réduction). On obtient une concentration de glucose grâce à une étape de calibration, lorsque le patient réalise entre 4 à 6 glycémies capillaires par jour, à l'aide d'un lecteur d'auto-surveillance glycémique commun (contour Next USB®). Le système, iPro2, de Medtronic, système de mesure continue « rétrospectif » dit « holter glycémique », permet de réaliser 288 mesures de glucose par jour, soit une valeur toutes les cinq minutes pendant six jours consécutifs. Il est composé de deux entités : un capteur « Enlite » et un enregistreur (iPro2) dont la capacité d'enregistrement est de sept jours. Il est résistant à l'eau et fonctionne sans câble ni moniteur. On réalise ainsi une évaluation diagnostique sans intervention du patient. Dans notre étude pilote, le capteur est posé à la partie supérieure du bras de la patiente. Le côté de la pose est choisi par la patiente selon sa préférence.

**Figure 2 : descriptif du holter « i pro 2 » avec capteur Enlite**



Les données enregistrées dans l'iPro2 sont téléchargées de façon sécurisée dans le logiciel iPro CareLink, basé sur une plateforme web. Le système a l'avantage de permettre aux médecins d'accéder aux données de la patiente depuis n'importe quel ordinateur. Ces données sont présentées sous forme d'un tableur Excel. Elles sont ensuite exploitées pour établir des variables d'intérêt dans l'évaluation du métabolisme glucidique de notre population.

### 3.1.2. Variables d'intérêt pour décrire le profil glycémique

A partir de l'analyse des données de la littérature, nous avons choisi d'utiliser l'approche méthodologique d'Hernandez et al (24). Les variables glycémiques utiles pour caractériser le profil glycémique de notre population sont décrites ci-dessous

**Tableau 2 : Caractéristiques et définitions des variables utilisées pour décrire le monitoring continu de la glycémie interstitielle.**

<i>Variables du monitoring continu de la glycémie interstitielle</i>	<i>Abréviations utilisées</i>	<i>Définition</i>
Glycémie interstitielle moyenne sur 24 heures (mg/dl)	<b>GI moyenne</b>	Moyenne de l'ensemble des GI sur 24 heures : de 0h à 0h
Glycémie interstitielle moyenne nocturne (mg/dl)	<b>GI nocturne</b>	Moyenne de l'ensemble des GI nocturnes de 23h30 à 6H30.
Glycémie interstitielle moyenne à jeun (mg/dl)	<b>GIAJ</b>	Moyenne des 6 valeurs mesurées consécutives de GI à partir de 7:00 et/ou après un jeûne de 7heures.
Glycémie interstitielle post-prandiale 1heure (mg/dl)	<b>GIPP 1h</b>	Moyenne de 3 valeurs consécutives de GI 1heure après le début du repas.
Glycémie interstitielle post-prandiale 2 heures (mg/dl)	<b>GIPP 2h</b>	Moyenne de 3 valeurs consécutives de GI 2heures après le début du repas.
Temps du pic glycémique post-prandial (minutes)	<b>T Pic GIPP</b>	Délai médian de survenue du pic glycémique post-prandial le plus élevé dans les 2heures après le début de la prise alimentaire (pour l'ensemble des repas analysés)
Temps du pic glycémique post-prandial petit-déjeuner(petit dej), déjeuner (dej) et dîner (dîner) (minutes)	<b>T Pic GIPP petit-dej</b> <b>T Pic GIPP dej</b> <b>T Pic GIPP dîner</b>	Délai médian de survenue du pic glycémique post-prandial le plus élevé dans les 2heures après respectivement le début du petit-déjeuner, déjeuner et du dîner.
Durée passée avec glycémie > 120 mg/dl (pourcentage)	<b>D GI&gt;120</b>	Pourcentage de temps passé avec une GI supérieure à 120 mg/dl / 24heures.
Durée passée avec glycémie > 140 mg/dl (pourcentage)	<b>D GI&gt;140</b>	Pourcentage de temps passé avec une GI supérieure à 140 mg/dl / 24heures.
Durée passée avec glycémie >160 mg/dl (pourcentage)	<b>D GI&gt;160</b>	Pourcentage de temps passé avec une GI supérieure à 160 mg/dl / 24heures.
Durée passée avec glycémie < 70 mg/dl (pourcentage)	<b>D GI&lt;70</b>	Pourcentage de temps passé avec une GI inférieure à 70 mg/dl / 24heures.

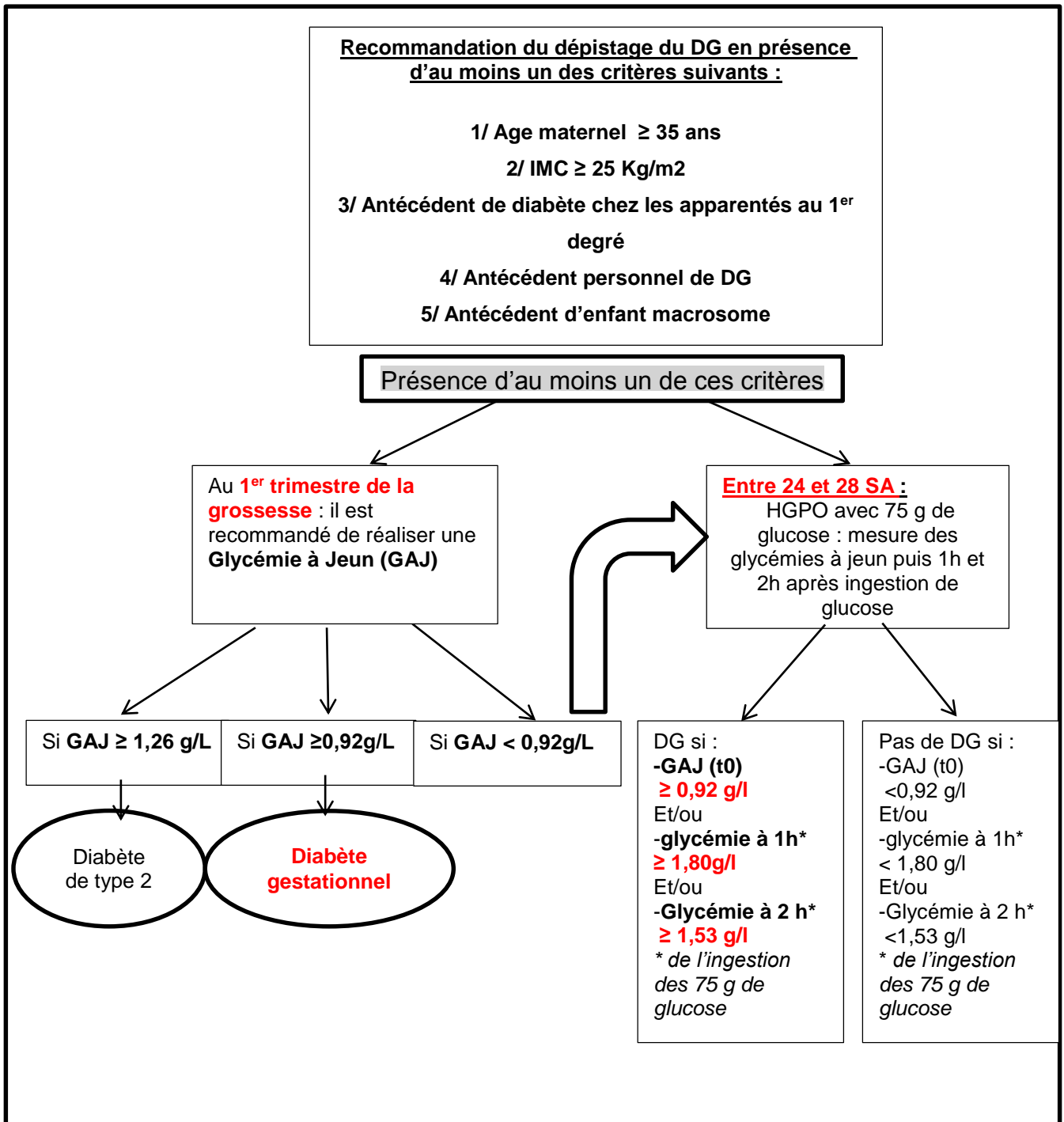
Pour permettre une méthode rigoureuse et une reproductibilité d'extraction des données brutes du holter, une seule et même personne était en charge de l'identification et de l'interprétation des variables. Une fois dans le logiciel, les données de GI étaient disponibles sous forme d'un tableur Excel (annexe 3), prêtes à être exploitées.

La GIAJ, la GI moyenne, la GI nocturne, la D GI > 120, > 140 > 160 mg/dl et < 70 mg/dl ont été déterminées pour chaque jour d'enregistrement sur 24 heures. Sur une période de 72 heures, 3 valeurs par variables étaient obtenues. La médiane de 3 valeurs a été déterminée pour obtenir une variable reflétant l'ensemble du monitoring. Pour l'analyse du profil post-prandial, chaque patiente devait notifier l'heure de début et de fin de repas ainsi que le détail de la prise alimentaire (annexe 4). La GIPP 1h et 2h étaient calculées pour chaque repas (3 repas /jour soit 9 repas à analyser théoriquement sur les 72 heures). La médiane de ces 9 valeurs a été calculée permettant d'obtenir une valeur médiane de GIPP 1h et de GIPP 2h. Enfin pour l'analyse du délai de survenue du pic glycémique (T Pic GIPP), nous avons calculé la médiane des 3 valeurs de T Pic GIPP de chaque repas (petit-déjeuner, déjeuner et dîner) initialement. Une valeur médiane globale reprenant les médianes de chaque repas était ensuite déterminée.

### **3.2. Critères d'évaluation secondaire**

#### **3.2.1. Hyperglycémie Provoquée par voie Orale (HGPO) à 75 grammes de glucose**

Actuellement en France, il est recommandé de dépister le diabète gestationnel en présence de facteurs de risque. L'organigramme ci-dessous détaille les méthodes de dépistage utilisées ainsi que les critères diagnostiques (figure 3).

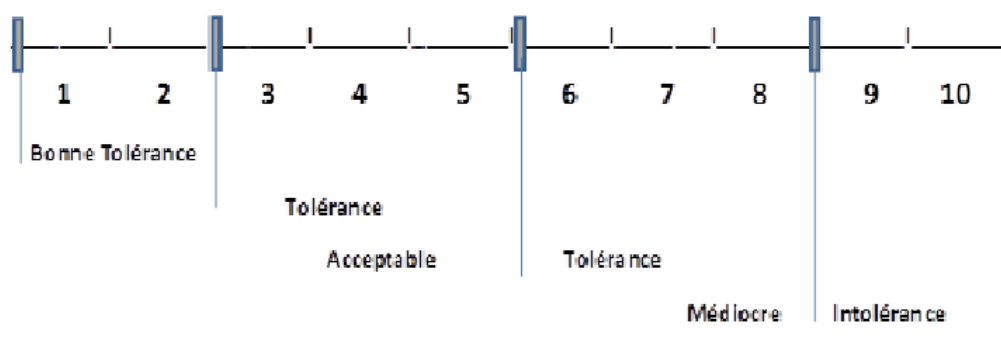
**Figure 3 : Méthodes de dépistage et critères diagnostiques du DG**

### 3.2.2. Evaluation de la tolérance de l'HGPO

Pour les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie de type by-pass gastrique, duodéнал switch et sleeve gastrectomie, l'HGPO peut être mal tolérée et responsable de « dumping syndrome » et d'hypoglycémies post-stimulatives.

Nous avons évalué la tolérance de ce test de charge à 75g de glucose à l'aide d'une échelle visuelle analogique (figure 4). La présence de vomissements était recueillie et l'HGPO était considérée alors comme incomplète.

**Figure 4 : échelle de tolérance de l'HGPO**



## 4. Autres variables recueillies

### 4.1. Paramètres anthropométriques

Nous avons évalué l'évolution pondérale des patientes de la période pré-chirurgicale au 6ème mois de grossesse. Les paramètres mesurés étaient le poids, la taille et l'IMC.

#### **4.2. Paramètres obstétricaux et facteurs de risque de DG**

Nous avons recueilli la gestité, la parité, le lieu de suivi de la grossesse, le délai de survenue de la grossesse en cours par rapport à la chirurgie bariatrique et la présence ou non des facteurs de risque de DG.

### **5. Analyses statistiques**

#### **5.1. Description des variables qualitatives**

Les variables qualitatives sont indiquées en nombre (n) et/ou en pourcentage (%).

#### **5.2. Description des variables quantitatives**

Elles sont rapportées sous la forme de médiane associée à l'intervalle des extrema ou sous la forme de moyenne  $\pm$  écart-type, selon la pertinence.

L'analyse comparative aux données issues de la littérature a été réalisée grâce au test de Student. Ce test a été utilisé pour la comparaison de notre échantillon avec la population de référence de l'étude de Yogev (18) car la distribution des variables de l'étude de référence n'était pas connue. Le seuil de significativité choisi pour ces analyses statistiques est de 5%.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS Institute version 9.3, par Hélène Béhal du service de Méthodologie et de Biostatistiques du CHRU de Lille.



## RESULTATS

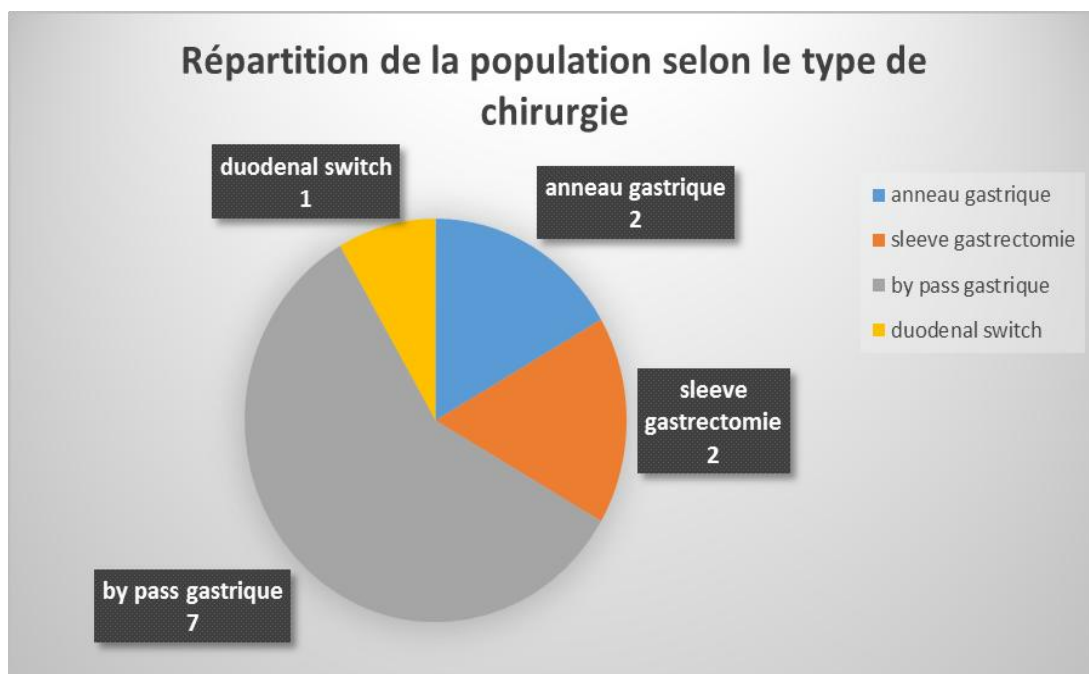
### 1. Caractéristiques de notre échantillon

Notre population regroupait 12 patientes. L'âge médian des patientes était de 28,5 ans [24 ans - 41ans].

#### 1.1. Répartition des types de chirurgie

Deux patientes ont bénéficié de la pose d'un anneau gastrique, deux ont été opérées d'une sleeve gastrectomie, sept sont porteuses d'un by-pass gastrique et une seule a été opérée d'un duodéal switch (figure 5).

**Figure 5 : Répartition des types de chirurgie**



## **1.2. Données anthropométriques et obstétricales de notre population**

Le délai médian entre la chirurgie bariatrique et le début de la grossesse était de 2,5 ans [0 - 8].

L'IMC médian en début de grossesse était de 34,4 kg/m<sup>2</sup> [20,3 - 55,2].

Dans le tableau 3 ci-dessous, les données pondérales et obstétricales sont exposées à la fois pour l'ensemble de notre échantillon et pour les différents groupes de chirurgie.

**Tableau 3 : Données anthropométriques et obstétricales de notre échantillon**

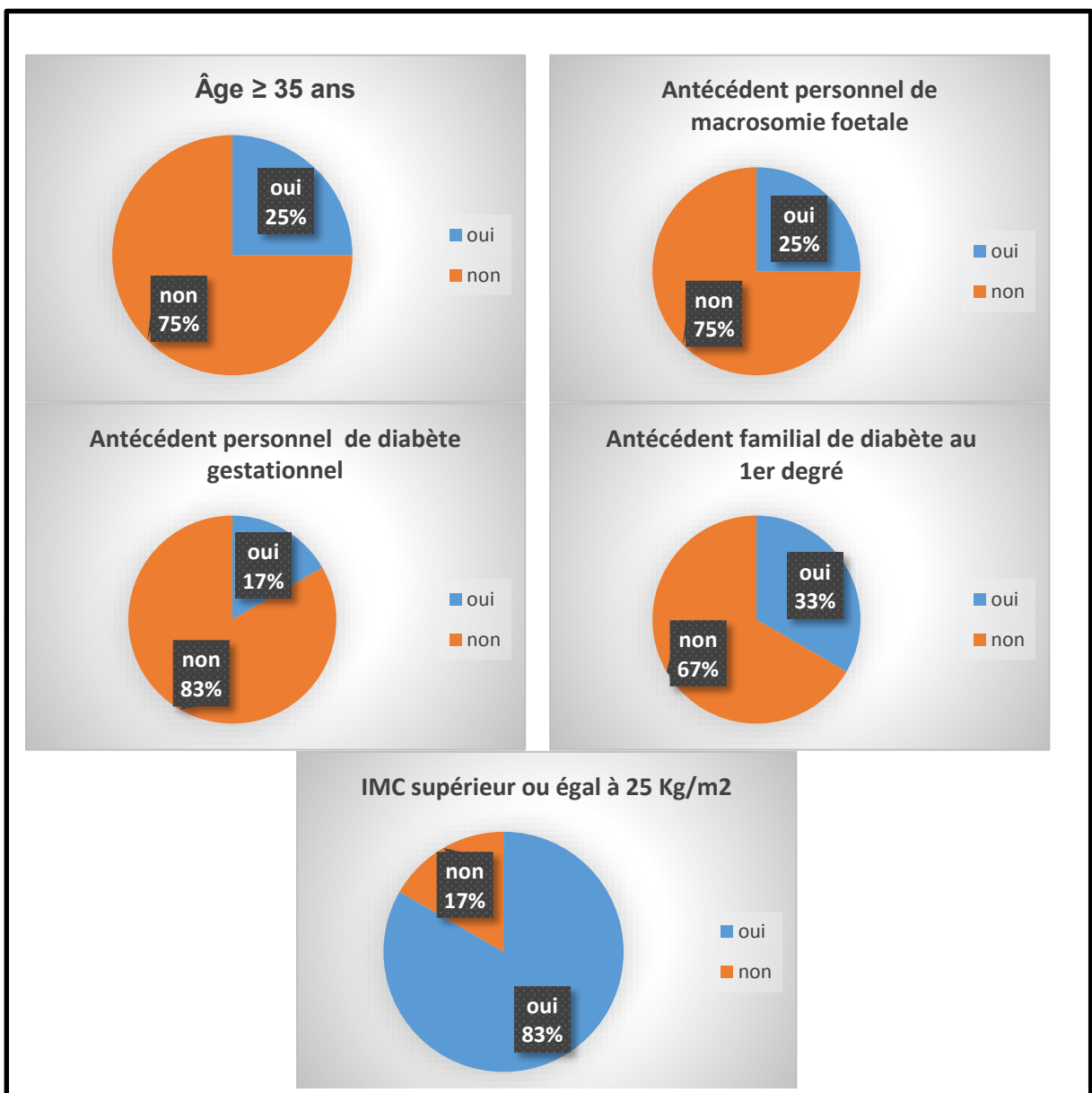
	Age médian années [min-max]	Délai médian entre la grossesse et la chirurgie Années [min-max]	Poids médian (Kg) [min-max] IMC médian (Kg/m2) [min-max]			Pourcentage de perte de poids entre la chirurgie et le début de grossesse	Données obstétricales			
			Avant chirurgie	Avant de débuter la grossesse	Au 6 <sup>ème</sup> mois de grossesse		Présence d'une grossesse antérieure (n)	Gestité* (n) G=1 G=2 G=4 G=5	Parité**(n) P=0 P=1 P=2 P=3	patiente suivie au CHRU Lille (n)
Echantillon total n= 12	28,5 [24-41]	2,5 [0-8]	123,5 [110-178] 46,1 [39-75,1]	93,5 [56-131] 34,4 [20,3-55,2]	91 [65-127] 34,9 [23,6-53,6]	24,3 %	n=6	G=1 : n=6 G=2 : n=3 G=4 : n=2 G=5 : n=1	P=0 : n=7 P=1 : n= 2 P=2 : n= 1 P=3 : n=2	n=7
Groupe GBP n= 7	29 [25-41]	3 [0-6]	140 [110-178] 50,9 [39-75,1]	80 [56-131] 32,5 [20,3-55,2]	89 [65-127] 36,1 [23,6-53,6]	42,9 %	n=4	G=1 : n=3 G=2 : n=3 G=4 : n=1	P=0 : n=4 P=1 : n=2 P=2 : n=1	n= 4
Patiente DS n=1	25	8	110 43	98 38,3	93 36,3	10,9%	n=0	G=1	P=0	n=0
Groupe SG n=2	33 [27-39]	0	116 [112-120] 43,1 [42,2-44,1]	92,5 [90-95] 34,4 [33,9-34,9]	85 [83-87] 31,6 [31,2-32]	20,3%	n= 1	G=1 : n=1 G=4 : n=1	P=0 : n=1 P=3 : n=1	n=2
Patiente SG n°9	39	0	120 44,1	95 34,9	87 32	20,8%	n=1	G=4	P=3	n=1
Patiente SG n°10	27	0	112 42,2	90 33,9	83 31,2	19,6%	n=0	G=1	P=0	n=1
Groupe AG, n=2	26,5 [24-29]	2,5 [2-3]	127 [115-139] 44,2 [40,3-48,1]	111 [95-127] 38,6 [33,3-43,9]	108 [96-120] 37,6 [33,6-41,5]	12,6%	n=1	G=1 : n=1 G=5, n=1	P=0, n=1 P=3, n=1	n=1
Patiente AG n°5	24	3	115 40,3	95 33,3	96 33,6	17,4%	n=0	G=1	P=0	n=1
Patiente AG n°11	29	2	139 48,1	127 43,9	120 41,5	8,6%	n=1	G=5	P=3	n=0

\* Gestité : total de toutes les grossesses, qu'elles aient mené à un accouchement ou non (fausse couche, IVG, IMG) : G=1 : antécédent d'une grossesse, G=2 : 2 grossesses, ... \*\*Parité : Indication du nombre d'accouchements précédents

### 1.3. Répartition des facteurs de risque de diabète gestationnel

Dans notre population, seules 2 patientes ne présentaient pas de facteur de risque de diabète gestationnel en début de grossesse imposant un dépistage. Pour le reste, 1 patiente présentait les 5 facteurs de risque, 1 patiente présentait 4 facteurs de risque, 1 patiente présentait 3 facteurs de risque, 3 patientes présentaient 2 facteurs de risque et 4 patientes présentaient 1 facteur de risque (figure 6).

**Figure 6:** Répartition des facteurs de risque de diabète gestationnel (en pourcentage)



## 2. Description du profil glycémique

### 2.1. Groupe de patientes opérées d'une chirurgie avec composante malabsorptive

#### 2.1.1. Groupe by-pass gastrique

L'âge gestationnel médian lors de la pose du holter i pro 2 chez les 7 patientes avec GBP était de 25 SA [24 - 28]. Le délai médian entre la chirurgie et la grossesse était de 3 ans [0 - 6]. Le nombre médian de mesures par patiente sur les 72 heures d'exploration était de 864 mesures [624 - 1114]. Le nombre médian de repas analysés sur les 72 heures était de 7 repas [6 - 9]. Aucun effet indésirable n'a été rapporté. Voici, dans le tableau 4 ci-dessous, les données de GI de patientes opérées d'une chirurgie mixte avec composante malabsorptive de type by-pass gastrique:

<i>Variables</i>	<i>Médiane [min - max]</i>
Nombre de patientes (n)	7
Nombre de mesures par le capteur / patiente sur 72 h	864 [624 - 1114]
Nombre de repas analysés	7 [6 - 9]
GI moyenne (mg/dl)	85,7 [49,7 - 93,4]
GI nocturne (mg/dl)	68,1 [51,8 - 79,9]
GIAJ (mg/dl)	68,8 [53,2 - 84,3]
GIPP 1h (mg/dl)	120 [79,3 - 133,3]
GIPP 2h (mg/dl)	84,2 [56,5 - 98]
T Pic GIPP (minutes)	45 [25 - 90]
T Pic GIPP petit-dej (minutes)	50 [25 - 65]
T Pic GIPP dej (minutes)	45 [25 - 90]
T Pic GIPP dîner (minutes)	42,5 [35 - 100]
D GI>120 mg/dl (%)	10,8 [2,3 - 17,8]
D GI>140 mg/dl (%)	4,4 [1,55 - 9]
D GI>160 mg/dl (%)	1,6 [0 - 4,2]
D GI<70 mg/dl (%)	28 [12 - 85]

**Tableau 4 : Profil glycémique des patientes du groupe by-pass gastrique**

Les GI nocturnes et à jeun étaient inférieures à 70 mg/dl.

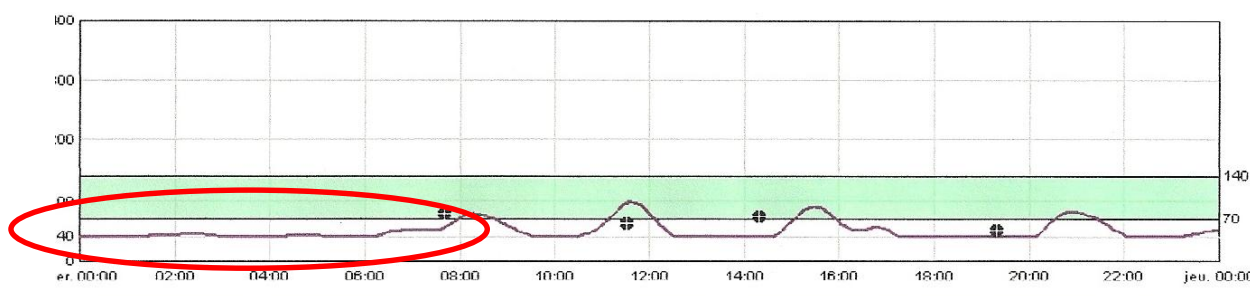
Le temps d'apparition du pic glycémique post prandial était court. Le temps passé en hyperglycémie au-delà de 160 mg/dl était plus élevé par rapport aux autres chirurgies. Les excursions au-delà de 140 mg/dl n'étaient observées que chez les patientes opérées d'un GBP. De même, les excursions en dessous de 70 mg/dl ne sont observées que dans ce groupe. Pour les femmes opérées d'un GBP, la valeur médiane du pourcentage de temps passé en dessous de 70 mg/dl était de 28% soit plus de 6 h 30 par jour avec des GI < 70 mg/dl.

En annexe 5, sont présentés les tracés de holter glycémique journaliers chez les patientes enceintes du groupe GBP :

Ce sont les « tracés patiente » N° 1, N°3, N°4, N°6, N°7, N°8 et N°12,

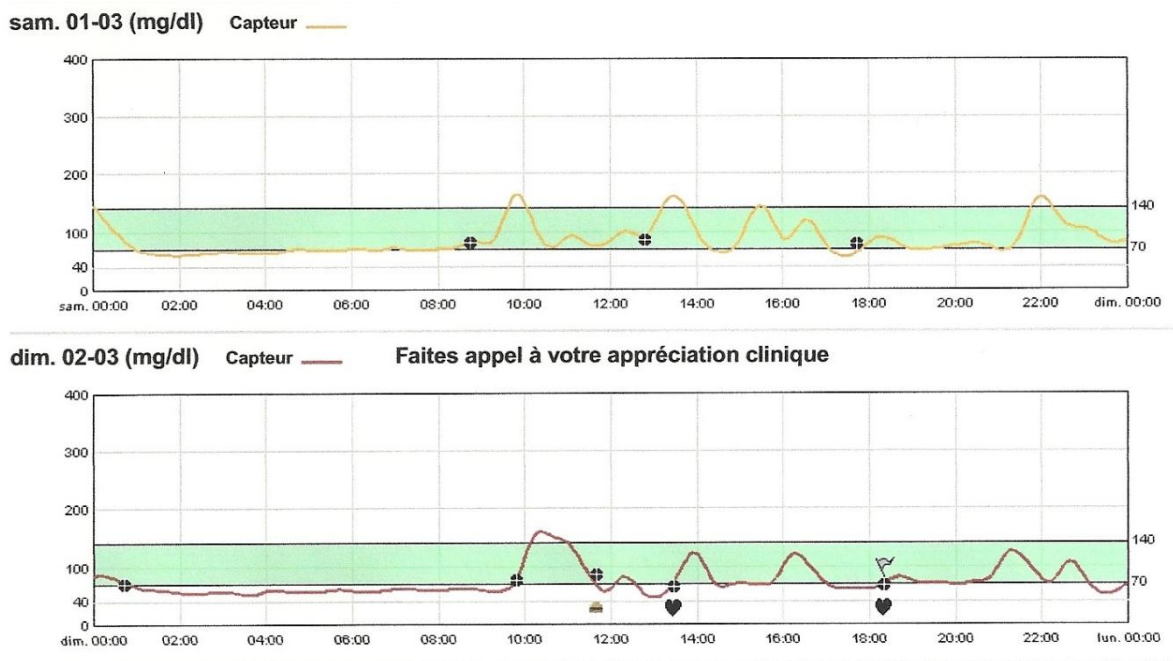
Voici un exemple de tracé avec GI nocturnes entre 40 et 60 mg/dl :

**Figure 7: exemple de tracé avec GI nocturnes entre 40 et 60 mg/dl (annexe 5 tracé patiente N° 4):**



Voici, ci-après un exemple de tracé avec excursions glycémiques (alternance hypo/hyperglycémies) :

**Figure 8 :** exemple de tracé avec excursions glycémiques (annexe 5 tracé patiente N° 6)



### 2.1.2. Patiente avec Duodéal Switch

L'âge gestationnel lors de la pose du holter i pro 2 chez cette patiente était de 24 SA. Le délai entre la survenue de la grossesse et l'intervention chirurgicale était de 8 ans. Sur les 72 heures d'exploration, le nombre de mesures était de 864 et celui de repas analysés de 4. Dans le tableau 5 ci-dessous, sont présentées les GI, exprimées en médiane.

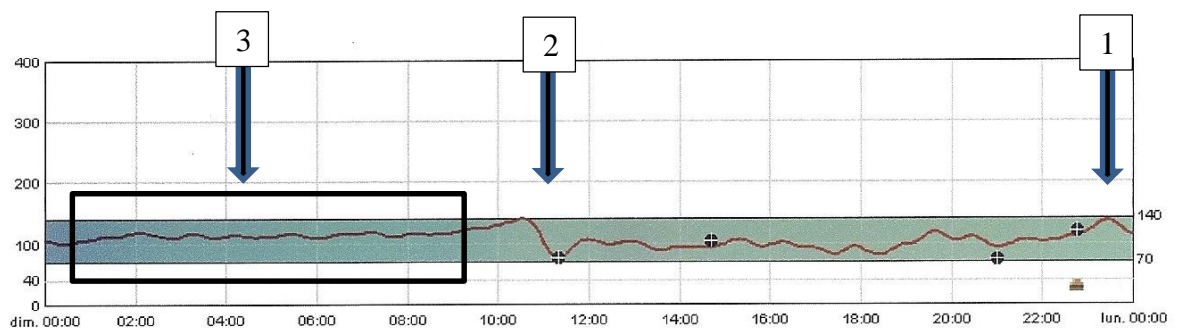
<i>Variables</i>	<i>Mesures patiente « duodéal switch »</i>
Nombre de mesures par le capteur / sur 72 h (n)	864
Nombre de repas analysés(n)	4
GI moyenne/24h (mg/dl)	103
GI nocturne (mg/dl)	91,5
GIAJ (mg/dl)	93,7
GIPP 1h (mg/dl)	112,4
GIPP 2h (mg/dl)	109,2
T Pic GIPP (minutes)	60
T Pic GIPP petit-dej (minutes)	44
T Pic GIPP dej (minutes)	60
T Pic GIPP dîner (minutes)	69
D GI>120 mg/dl (%)	5,2
D GI>140 mg/dl (%)	0
D GI>160 mg/dl (%)	0
D GI<70 mg/dl (%)	1

**Tableau 5: Profil glycémique à 24 SA d'une femme enceinte ayant un antécédent de duodéal switch**

Le niveau de GI nocturne restait au-delà de 100 mg/dl. Les GI post prandiales ne s'élevaient pas au-delà de 120 mg/dl. La variabilité glycémique et les excursions glycémiques étaient peu présentes. La D GI<70 mg/dl était à 1%.



**Figure 9:** Exemple d'enregistrement continu de GI chez une patiente enceinte opérée d'un duodéna1 switch (tracé notifié, voir en annexe 5 tracé patiente N°2)



- 1 Prise alimentaire 2h 30 après le dîner : ré ascension des glycémies nocturnes
- 2 Hypoglycémie fonctionnelle après prise alimentaire
- 3 Niveau de GI nocturnes  $\geq 110$  mg/dl.

## 2.2. Groupe de patientes avec chirurgie restrictive pure

### 2.2.1. Groupe sleeve gastrectomie

Pour ces 2 patientes, la grossesse a été débutée moins d'un an après l'intervention chirurgicale. Elles ont, toutes deux, été explorées à 27 SA.

Le nombre médian de mesures par patiente sur les 72 heures d'exploration était de 712,5 mesures [704 - 721]. Le nombre médian de repas analysés sur les 72 heures était de 7,5 repas [7 - 8]. Dans le tableau 6 ci-dessous, sont présentées les données de GI.

<i>Variables</i>	<i>Mesures patiente N°9</i>	<i>Mesures patiente N°10</i>
Nombre de mesures par le capteur / patiente sur 72 h (n)	704	721
Nombre de repas analysés(n)	7	8
GI moyenne (mg/dl)	104	95
GI nocturne (mg/dl)	96,8	82,2
GIAJ (mg/dl)	89,7	78,3
GIPP 1h (mg/dl)	117,7	118,9
GIPP 2h (mg/dl)	95,7	111,5
T Pic GIPP (minutes)	55	50
T Pic GIPP petit-dej (minutes)	42,5	40
T Pic GIPP dej (minutes)	55	65
T Pic GIPP dîner (minutes)	90	50
D GI>120 mg/dl (%)	19	12,5
D GI>140 mg/dl (%)	0	0,5
D GI>160 mg/dl (%)	0	0
D GI<70 mg/dl (%)	0	12,5

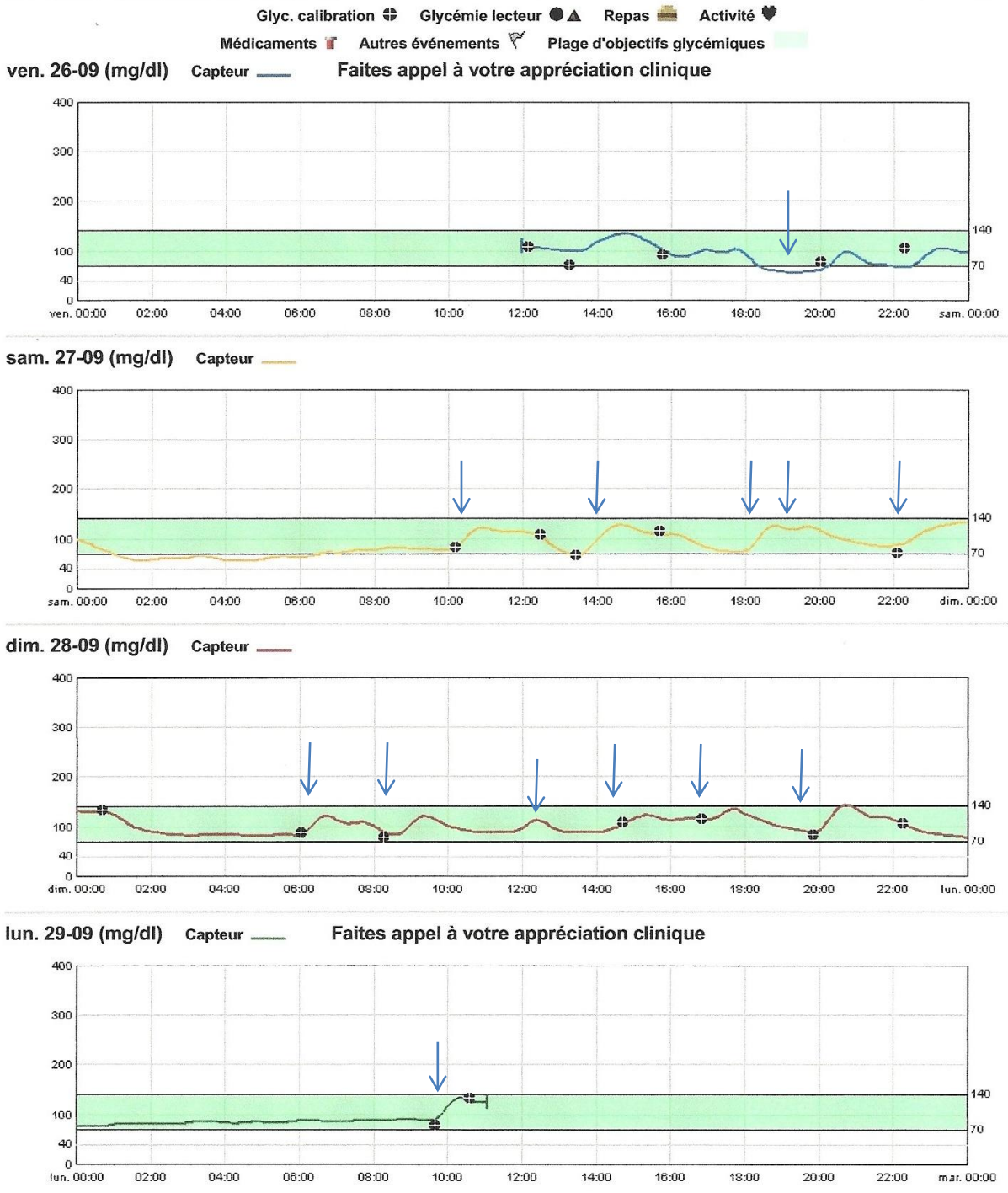
**Tableau 6:** Profil glycémique des 2 patientes opérées d'une sleeve gastrectomie

Aucune GI au-delà de 140 et 160 mg/dl n'était enregistrée. Les GI moyennes étaient > 90 mg/dl mais < 105 mg/dl. Les GI nocturnes de la patiente N°9 étaient > 95 mg/dl dans un contexte de prises alimentaires nocturnes. Les GIAJ étaient toutefois <90 mg/dl.

Les tracés sont présentés en annexe (voir annexe 5, tracé patiente N°9 et N°10).

Ci-dessous, voici l'exemple d'un tracé montrant peu de variabilité glycémique mais les prises alimentaires sont fréquentes.

**Figure 10**: Exemple de tracé de la patiente N°10 opérée d'une sleeve gastrectomie : excursions glycémiques minimales et les prises alimentaires sont fréquentes



Les flèches bleues ( ↓ ) représentent les prises alimentaires

### 2.2.2. Groupe anneau gastrique

La patiente N°5 et la patiente N°11 ont bénéficié de leur chirurgie respectivement 3 ans et 2 ans avant la survenue de la grossesse. Ces 2 patientes ont été explorées à 26 SA [25 - 27]. Le nombre médian de mesures par patiente sur les 72 heures d'exploration était de 928 mesures [864 - 992]. Le nombre médian de repas analysés sur les 72 heures était de 8.5 repas [8 - 9].

Dans le tableau 7 ci-dessous, sont présentées les données de GI :

<i>Variables</i>	<i>Mesures patiente N°5</i>	<i>Mesures patiente N°11</i>
Nombre de mesures par le capteur / patiente sur 72 h (n)	992	864
Nombre de repas analysés(n)	8	9
GI moyenne (mg/dl)	97,7	93,5
GI nocturne (mg/dl)	77,1	92,6
GIAJ (mg/dl)	94	90,5
GIPP 1h (mg/dl)	116,5	102,7
GIPP 2h (mg/dl)	106	99
T Pic GIPP (minutes)	70	70
T Pic GIPP petit-dej (minutes)	60	120
T Pic GIPP dej (minutes)	120	70
T Pic GIPP dîner (minutes)	70	60
D GI>120 mg/dl (%)	8,7	0
D GI>140 mg/dl (%)	0	0
D GI>160 mg/dl (%)	0	0
D GI<70 mg/dl (%)	5	0

**Tableau 7 : Profil glycémique des 2 patientes porteuses d'un anneau gastrique.**

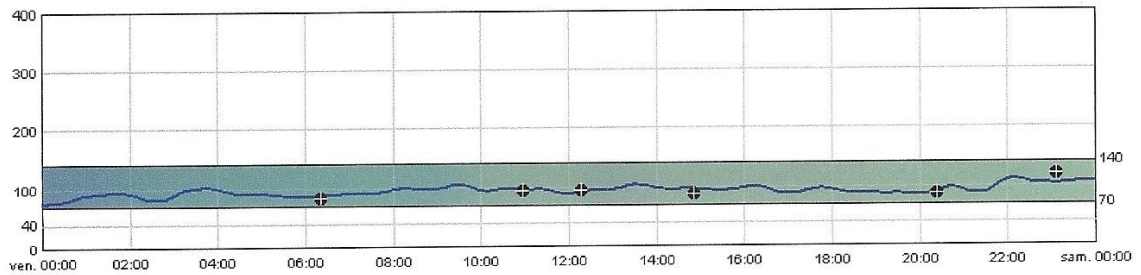
Dans ce groupe de chirurgie restrictive pure, les excursions glycémiques post prandiales étaient rares. De même, la D GI<70 mg/dl était quasiment nulle.

Le délai d'apparition du pic glycémique post prandial était plus retardé : moyenne de 70 ± 0 minutes.

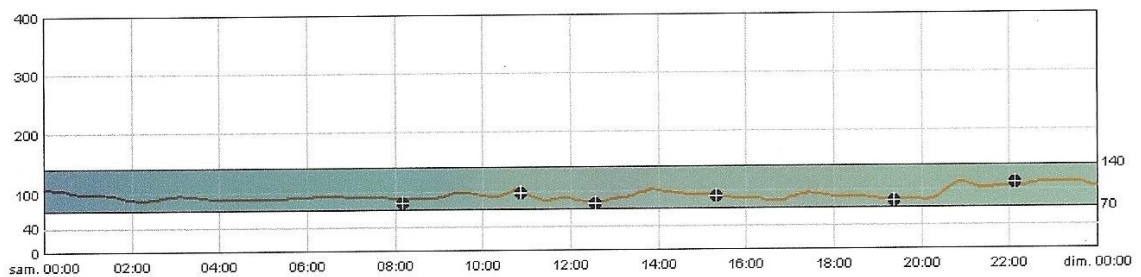
Les courbes de GI sur les 72heures sont présentées en annexe (voir annexe 5, tracé patiente N°5 et N°11).

**Figure 11 : Exemple d'enregistrement continu de GI chez une patiente enceinte porteuse d'un anneau gastrique ajustable : très peu d'excursions glycémiques**

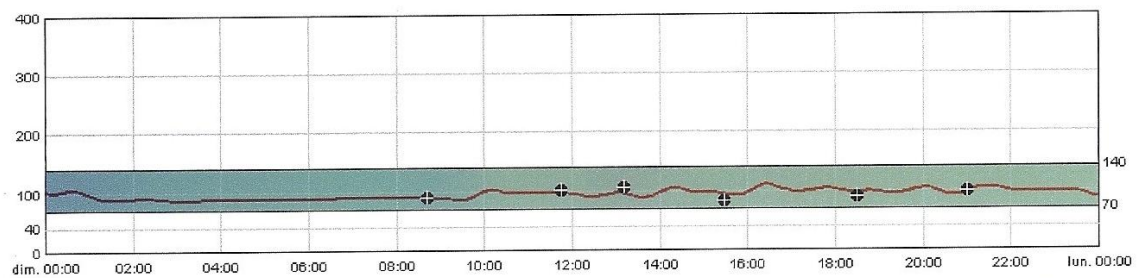
ven. 19-09 (mg/dl) Capteur —



sam. 20-09 (mg/dl) Capteur —

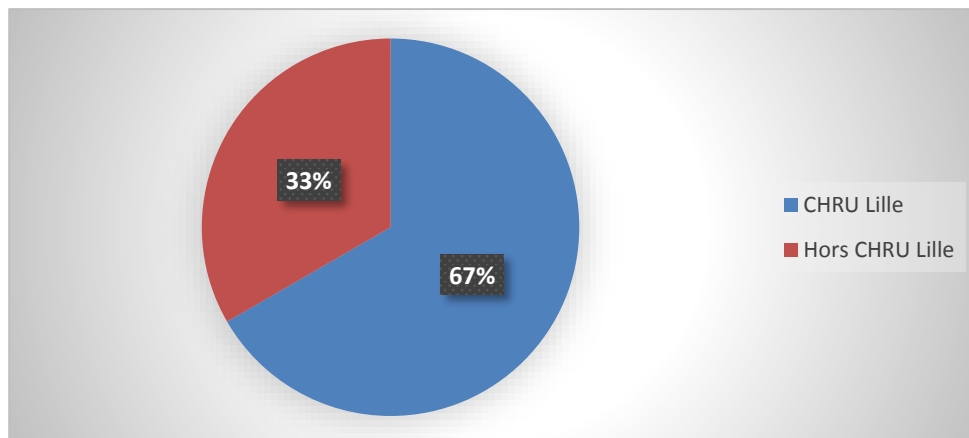


dim. 21-09 (mg/dl) Capteur —



### 3. Résultats de l'HGPO et sa tolérance dans notre échantillon

#### 3.1. Lieu et terme lors de l'HGPO



**Figure 12** : Lieu de réalisation de l'HGPO dans notre échantillon

L'HGPO a été réalisée à un terme médian de 25,5 SA [24 - 28] dans notre échantillon.

#### 3.2. Données de l'HGPO et évaluation de sa tolérance

Tableau 8

Type de chirurgie	Glycémie veineuse temps 0	Glycémie veineuse Temps 30 minutes	Glycémie veineuse temps 1heure	Glycémie veineuse temps 2heures	Tolérance de l'HGPO (n, nombre de patientes)				
					Bonne tolérance	Tolérance acceptable	Tolérance médiocre	Intolérance totale	Vomissements
Toutes chirurgies (n=12) médiane [min - max]	0,76 g/l [0,66-0,84]	1,55g/l [1,05-2,45]****	1,26g/l [0,76-2,27]	0,76g/l [0,46-1,29]*	n=1 **	n=4 **	n=2 **	n=3 **	n=4
Groupe GBP (n=7) médiane [min - max]	0,76g/l [0,66-0,84]	1,86g/l [1,55-2,45]**	1,63g/l [0,76-2,27]	0,64g/l [0,46-1,10]*	n=0 *	n=3 *	n=2 *	n=1 *	n=3
Groupe SG (n=2)					n=0	n=1	n=0	n=1	n=0
Patiente N°9	0,76g/l	1,26g/l	1,1g/l	0,82g/l					
Patiente N°10	0,68g/l	1,33g/l	1,44g/l	0,76g/l					
Groupe AG (n=2)					n=1 *	n=0 *	n=0 *	n=0 *	n=0
Patiente N°5	0,77g/l		1,14g/l	1,29g/l					
Patiente N°11	0,71g/l	1,05g/l	1,15g/l	1,11g/l					
Groupe DS (n=1)	0,82g/l		1,05g/l	0,54g/l				n=1	n=1

\*1 donnée manquante. \*\*2 données manquantes. \*\*\*\*4 données manquantes

**Tableau 8 : Résultats de l'HGPO et évaluation de sa tolérance dans notre échantillon et dans les différents groupes de chirurgie bariatrique**

Trois patientes ont présenté des hypoglycémies réactionnelles avec glycémie veineuse  $\leq 0,5$  g/l, deux heures après la prise de glucose.

Dans le groupe « chirurgie malabsorptive », on remarquait une glycémie veineuse médiane basse à 2 h, mesurée à 0,64g/l dans le groupe GBP et à 0,54 g/l pour la patiente DS. Les glycémies veineuses maximales à 30 minutes et à 1 heure étaient objectivées dans le groupe GBP. Les glycémies au temps 0 étaient toutes inférieures à 0,92 g/l.

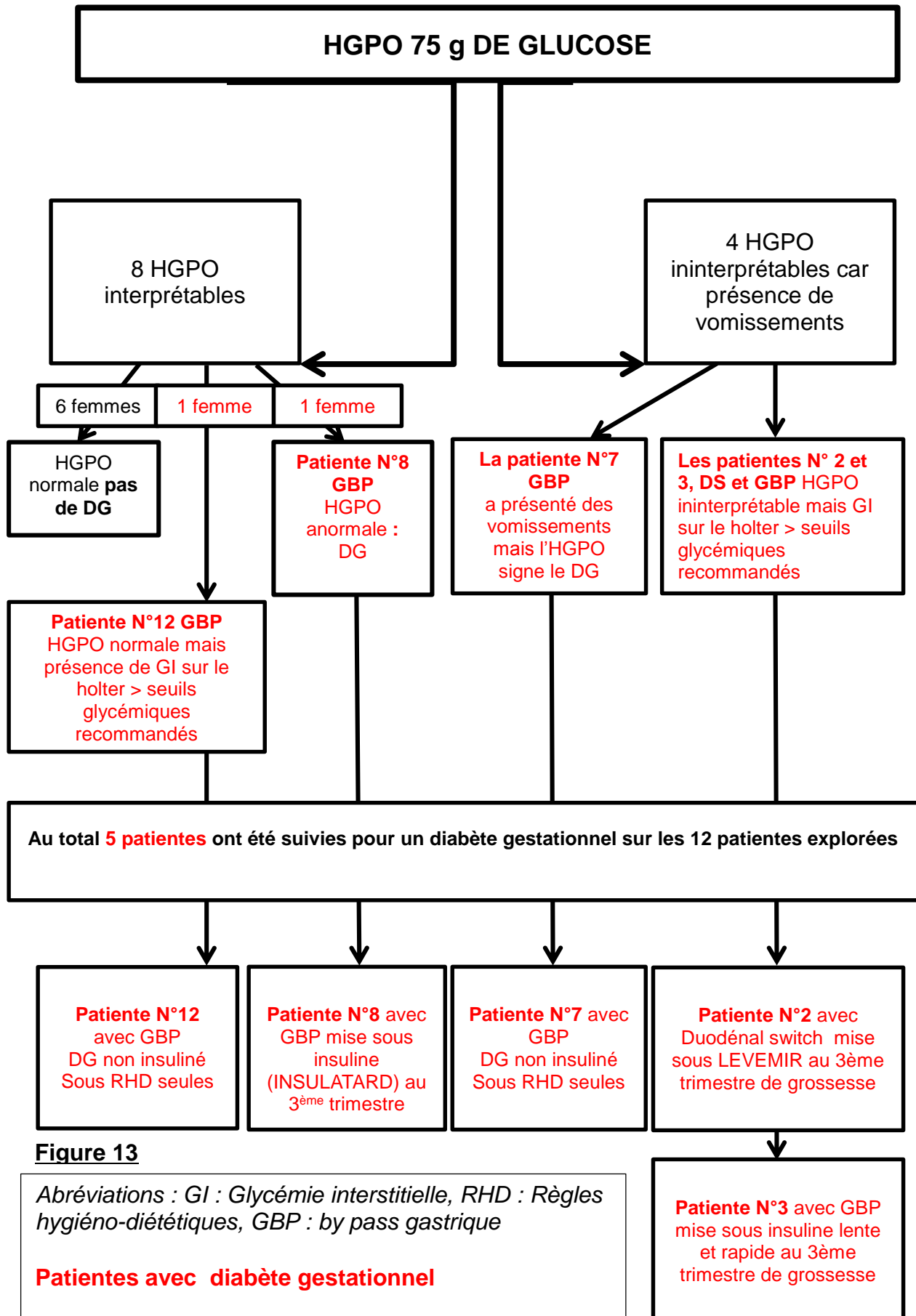
Deux HGPO étaient pathologiques signant le DG, avec le même critère positif dans les deux cas : la glycémie à 1 heure  $\geq 1,80$ g/l. Il s'agissait de 2 patientes opérées d'un by-pass gastrique avec des glycémies à 1,81g/l pour l'une et à 2,27 g/l pour l'autre.

Concernant l'évaluation de la tolérance du test, nous avons recueilli les données de 10 patientes sur les 12. Toutefois, la présence de vomissements pendant l'épreuve a été évaluée sur l'ensemble de l'échantillon.

Quatre HGPO étaient ininterprétables en raison de vomissements dans l'heure de la prise du glucose. Ces vomissements survenaient exclusivement dans le groupe de chirurgie avec composante malabsorptive.



#### 4. Evaluation du diagnostic de diabète gestationnel



5 patientes ont été suivies pour un diabète gestationnel soit 40% de notre population (figure 13).

- ✓ Ce diagnostic a été porté pour une seule patiente sur une HGPO interprétable : **patiente N°8**.

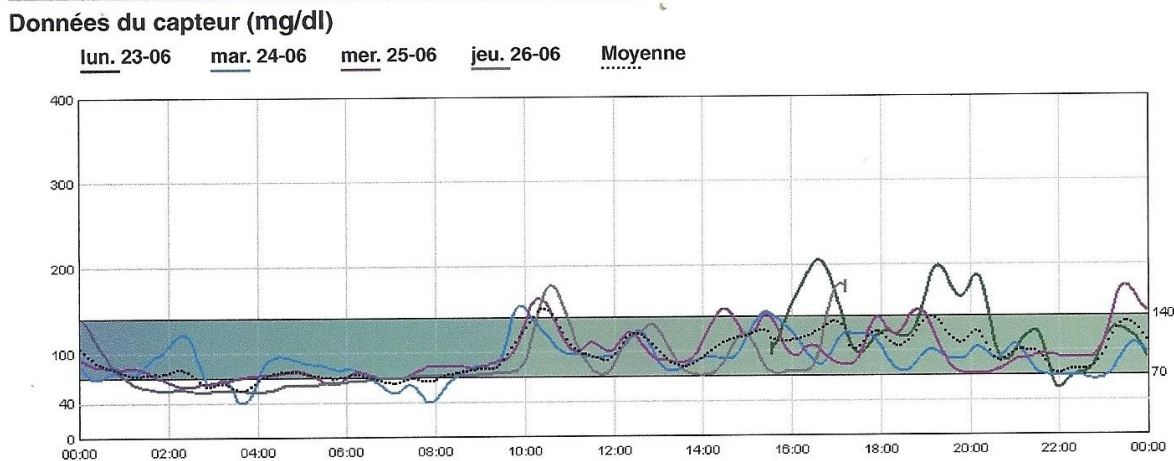
Cette femme était opérée d'un by-pass gastrique et avait à l'HGPO une glycémie veineuse à 1 heure du test à 2,27 g/l. Une insulinothérapie a été nécessaire pour la prise en charge ultérieure.

Concernant le holter, le tracé est présenté en annexe « tracé patiente N°8 ».

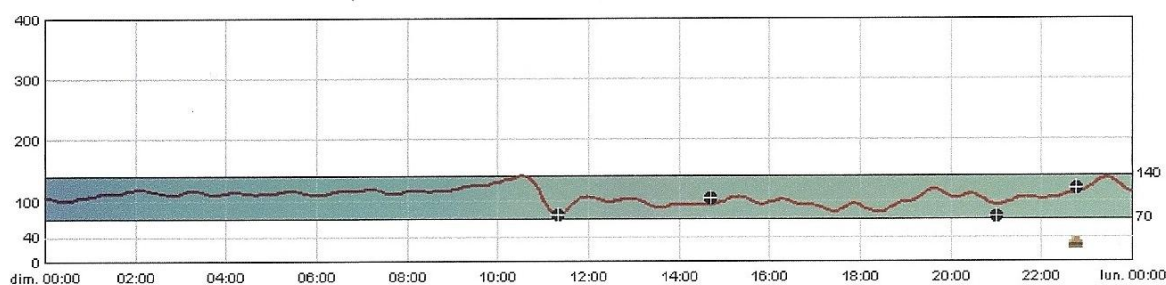
- ✓ 2 patientes n'ont pas toléré l'HGPO : **les patientes N°2 et N°3**. Les glycémies veineuses obtenues étaient dans les normes mais le test était ininterprétable du fait de vomissements. Pour ces 2 patientes, l'analyse continue des GI a permis de mettre en évidence des GI élevées, supérieures aux normes établies, actuellement utilisées comme objectifs pour les femmes enceintes avec DG (glycémie à jeun < 0,95 g/l, glycémies post-prandiales à 1 heure et 2 heures respectivement <140 mg/dl et < 120 mg/dl).

- **Patiente N°3** (annexe 5 « tracé patient N°3 ») : on notait l'existence d'une variabilité glycémique importante avec une alternance d'hypo et d'hyperglycémies. Nous avons relevé à deux reprises des GI  $\geq$  200 mg/dl. Cette patiente a donc été adressée à l'équipe de diabétologie et une insulinothérapie a été nécessaire. Cette insulinothérapie consistait en une injection d'insuline lente associée à des injections d'insuline rapide jusqu'à l'accouchement. Voici ci-dessous, les courbes superposées de GI sur 24h pendant 3 jours.

**Figure 14 :** Extrait d'un enregistrement continu de la GI à 24 SA chez une patiente N°3 porteuse d'un by-pass gastrique ayant eu une HGPO incomplète (vomissement lors du test)



- **Pour la patiente N°2 :** nous avons observé des GI nocturnes et à jeun supérieures aux normes précisées ci-dessus. Sur le tracé ci-dessous, on note des GI nocturnes  $\geq 110$  mg/dl. Un suivi diabétologique a été entrepris. Une insulinothérapie lente a été introduite au 3ème trimestre de grossesse jusqu'à l'accouchement.

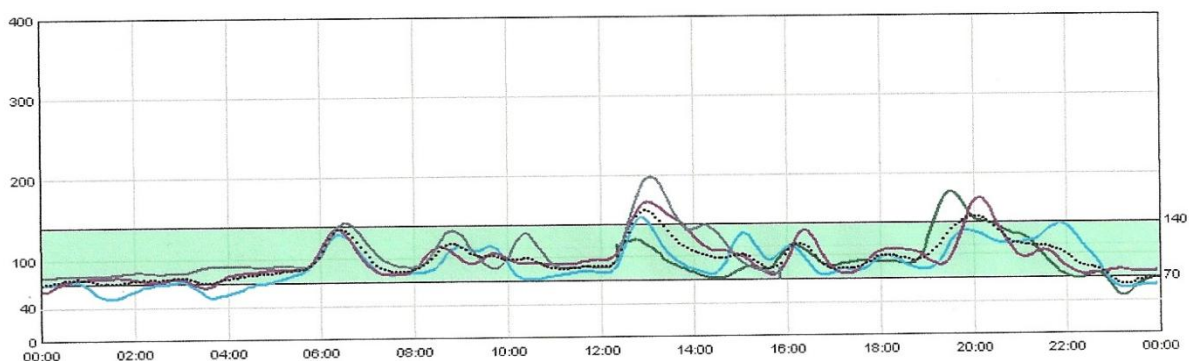


**Figure 15 :** Extrait d'un enregistrement continu de la GI à 24 SA chez la patiente N°2 opérée d'un duodéal switch ayant eu une HGPO incomplète (vomissement lors du test), suivie pour un diabète gestationnel après pose d'un holter glycémique pendant 3 jours.

- ✓ Une patiente : **la patiente N°12** avait une HGPO interprétable, normale, selon les seuils utilisés actuellement, mais l'analyse continue des GI a permis de mettre en évidence des GI élevées, supérieures aux normes établies, actuellement utilisées comme objectifs pour les femmes enceintes avec DG.

Sur son tracé (annexe 5 « tracé patiente N°12 »), on notait des excursions hyperglycémiques. Nous avons relevé des GI  $\geq 200$  mg/dl. Même si le dépistage usuel du DG était négatif chez cette patiente, au vu des GI sur le holter, de son antécédent de DG lors d'une précédente grossesse, nous l'avons adressée à l'équipe de diabétologie et le suivi obstétrical a été rapproché. L'insulinothérapie n'a pas été introduite et elle a été traitée par Règles Hygiéno-Diététiques (RHD) seules. Elle a présenté un hydramnios et le poids foetal était élevé pour l'âge gestationnel.

Voici ci-dessous, les courbes superposées de GI sur 24h pendant 3 jours.



**Figure 16** : Extrait d'un enregistrement continu de la GI chez la patiente N°12 opérée d'un by-pass gastrique suivie pour un diabète gestationnel après pose du holter glycémique pendant 3 jours.

- ✓ **Pour la patiente N°7** (annexe 5 « tracé patiente N°7 »), l'HGPO n'a pas été complète mais la glycémie veineuse à 1h était pathologique. Cette femme était opérée d'un by-pass gastrique et avait une glycémie veineuse à 1 heure du test à 1,81g/l. Le suivi diabétologique a été assuré à partir de ce dépistage. Le diabète gestationnel a été traité par RHD seules.

Voici les valeurs de GI issues du holter pour chaque patiente suivie pour un DG :

<i>Variables</i>	<i>Patiente N°2 DS</i>	<i>Patiente N°3 GBP</i>	<i>Patiente N°7 GBP</i>	<i>Patiente N°8 GBP</i>	<i>Patiente N°12 GBP</i>
Nombre de mesures par le capteur/patient sur 72 h (n)	864	864	864	864	716
Nombre de repas analysés (n)	4	5	6	9	7
GI moyenne (mg/dl)	103	91,1	81,4	93,4	93,1
GI nocturne (mg/dl)	91,5	74,6	69,8	61,5	79,9
GIAJ (mg/dl)	93,7	68,8	53,2	77,2	84,3
GIPP 1h (mg/dl)	112,4	120	109,3	122,7	126
GIPP 2h (mg/dl)	109,2	93	84,2	98	95,7
T Pic GIPP (minutes)	60	90	42,5	45	40
D GI >120 mg/dl (%)	5,2	17,8	5,9	14,6	13,5
D GI >140 mg/dl (%)	0	8,7	3,8	9	4,4
D GI >160 mg/dl (%)	0	4,2	0	3,1	1,6
D GI < 70mg/dl (%)	1	16	28	25	12

**Tableau 9 : Valeurs des GI des 5 patientes suivies pour un diabète gestationnel au cours de l'étude.**

## 5. Comparaison des GI de notre échantillon aux données de la littérature

### 5.1. Description de l'étude de Yogev et al.

En 2004, Yogev et al ont étudié le profil glycémique de 57 femmes enceintes sans diabète, obèses et non obèses au cours de leur 2ème moitié de grossesse. Ces femmes menaient une grossesse unique. Elles avaient bénéficié d'un test de dépistage du DG entre 24 et 28 SA. Les patientes dont on avait découvert un DG, selon les critères de Carpenter et Coustan, étaient exclues. De même, les femmes ayant un antécédent de DG au cours de précédente(s) grossesse(s) étaient exclues. Au cours de cette étude, elles gardaient un rythme de vie habituel, sans restriction alimentaire ni activité physique imposée. Elles étaient connectées pendant 72 heures au CGMS et effectuaient en parallèle des glycémies capillaires le matin à jeun, en situation pré et post prandiale. Pour chaque patiente, la glycémie moyenne sur 24 heures, la glycémie nocturne et à jeun étaient déterminées. Le profil glycémique post prandial était analysé dans les 180 minutes après le début du repas avec mesure des glycémies pré et post-prandiales à 1h, 2h et 3h. Ils évaluaient également la valeur du pic glycémique post-prandial et son temps d'apparition. Le profil glycémique de ces patientes a été analysé en comparant le groupe des patientes obèses avec  $IMC \geq 27,3 \text{ Kg/m}^2$  (n=15) et non obèses (n=42).

Voici les données de GI issues de cette étude avec la comparaison femmes obèses et non obèses.

**Table II** Glycemic profile in obese women and nondiabetic women who were not obese

Variable	Women who were not obese (n = 42)	Obese women (n = 15)	P value
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )*	23.7 ± 1.8	31.2 ± 1.9	.002
Gestational age at evaluation (wk)*	28.9 ± 8.1	30.1 ± 8.3	.19
Glucose measurements per patient in 72 hours (n)*	746 ± 77	796 ± 63	.25
Mean blood glucose level (mg/dL)*	83.6 ± 18	84.2 ± 16	.88
Fasting glucose level (mg/dL)*	72.1 ± 13	73.2 ± 9	.69
Analyzed meals (n)	378	135	—
Preprandial glucose level (mg/dL)*	81.2 ± 14	90.3 ± 19	.04
Postprandial peak glucose value (mg/dL)*	106.2 ± 16	117.6 ± 8	.04
Postprandial peak time (min)*	71.4 ± 30	88.0 ± 31	.03
1-hour postprandial glucose value (mg/dL)*	103.2 ± 13	112.1 ± 13	.04
2-hour postprandial glucose value (mg/dL)*	96.8 ± 12	107.4 ± 14	.02
3-hour postprandial glucose value (mg/dL)*	85.9 ± 17	102 ± 16	.03
Mean blood glucose level of the 180-minute postprandial period (mg/dL)*	95.4 ± 16	106.2 ± 13	.02
Meals in which the women did not reach the preprandial glucose value within a 3-hour period (n)*	378 ± 65 (17.1%)	135 ± 53 (39.2%)	.01
Mean blood glucose level at night time (mg/dL)*	72.2 ± 7	58.9 ± 5	.01

\* Data are given as mean ± SD.

**Figure 17 : Profil glycémique de la population de référence : femmes enceintes non diabétiques obèses et non obèses de l'étude de Yogev et al. (18)**

Les données de GI fournies par ce travail constituent la population de référence pour la comparaison à notre échantillon.

## 5.2. Confrontation des GI de notre échantillon avec le profil de la population de référence

**Tableau 10:** Profil glycémique de patientes enceintes opérées d'une chirurgie bariatrique et des patientes enceintes, non obèses de la population de référence

<i>Variables</i>	<i>Femmes ayant subi une chirurgie bariatrique (n= 12)</i>	<i>Femmes non obèses issues de notre population de référence (n= 42)</i>	<i>P value</i>
IMC (Kg/ m <sup>2</sup> )	35,1 ± 8,8	23,7 ± 1,8	<b>&lt;0,0001</b>
Age gestationnel au moment de l'évaluation (en SA)	25,9 ± 1,4	28,9 ± 8,1	0,21
Nombre de mesures en 72 heures	828 ± 136	746 ± 77	0,0093
GI moyenne (mg/dl)	87,7 ± 15,8	83,6 ± 18	0,48
GI nocturne (mg/dl)	74,8 ± 14,9	72,2 ± 7	0,39
GIAJ (mg/dl)	76,4 ± 14,5	72,1 ± 13	0,33
GIPP 1h (mg/dl)	114,3 ± 13,6	103,2 ± 13	<b>0,0127</b>
GIPP 2h (mg/dl)	91,3 ± 17,1	96,8 ± 12	0,21
T Pic GIPP (minutes)	55,1 ± 17,1	71,4 ± 30	0,08

**Tableau 11 :** Profil glycémique de patientes enceintes opérées d'une chirurgie bariatrique et des patientes enceintes, obèses de la population de référence

<i>Variables</i>	<i>Femmes ayant subi une chirurgie bariatrique (n= 12)</i>	<i>Femmes obèses issues de notre population de référence (n= 15)</i>	<i>P value</i>
IMC (Kg/ m <sup>2</sup> )	35,1 ± 8,8	31,2 ± 1,9	0,11
Age gestationnel au moment de l'évaluation (en SA)	25,9 ± 1,4	30,1 ± 8,3	0,1
Nombre de mesures en 72 heures	828 ± 136	796 ± 63	0,42
GI moyenne (mg/dl)	87,7 ± 15,8	84,2 ± 16	0,58
GI nocturne (mg/dl)	74,8 ± 14,9	58,9 ± 5	<b>0,0007</b>
GIAJ (mg/dl)	76,4 ± 14,5	73,2 ± 9	0,49
GIPP 1h (mg/dl)	114,3 ± 13,6	112,1 ± 13	0,67
GIPP 2h (mg/dl)	91,3 ± 17,1	107,4 ± 14	<b>0,0125</b>
T Pic GIPP (minutes)	55,1 ± 17,1	88 ± 31	<b>0,003</b>



Il n'existait pas de différence entre la GI moyenne, la GI nocturne, la GIAJ, la GIPP 2h des femmes de notre population et des femmes non obèses issues de la population de référence. L'IMC dans notre échantillon était plus élevé par rapport à la population de référence non obèses ( $p < 0.0001$ ), ceci peut expliquer la valeur de GIPP 1 h plus élevée dans notre échantillon. On ne peut l'expliquer par l'effet de la chirurgie puisque cette différence de GIPP 1 h n'était pas retrouvée lors de la comparaison avec le sous-groupe de femmes obèses.

Le T Pic GIPP était raccourci de manière significative dans notre population par rapport au sous-groupe d'obèses de la population de référence, et quasiment significativement en comparaison au sous-groupe de non obèses. Ceci présume donc l'implication des effets de la chirurgie.

La GI nocturne était significativement plus basse dans le sous-groupe d'obèses de la population de référence par rapport à notre échantillon, même si les IMC sont non différents au départ. Ceci peut-être expliqué par la présence de prises alimentaires nocturnes parfois dans le groupe opéré.

Pour un IMC comparable au départ, la GIPP 2h était plus basse dans notre échantillon comparativement au sous-groupe d'obèses de la population de référence.

### 5.3. Confrontation des GI du groupe GBP avec le profil de la population de référence

**Tableau 12 :** Profil glycémique de patientes enceintes opérées d'un by-pass gastrique et des patientes enceintes, non obèses de la population de référence

<i>Variables</i>	<i>Femmes du groupe by pass gastrique (n=7)</i>	<i>Femmes non obèses issues de notre population de référence (n= 42)</i>	<i>P value</i>
IMC (Kg/ m <sup>2</sup> )	33,8 ± 11,2	23,7 ± 1,8	<b>&lt;0,0001</b>
Age gestationnel au moment de l'évaluation (en SA)	25,9 ± 1,6	28,9 ± 8,1	0,34
Nombre de mesures en 72 heures	827 ± 156,6	746 ± 77	0,0159
GI moyenne (mg/dl)	80 ± 16,5	83,6 ± 18	0,62
GI nocturne (mg/dl)	65,4 ± 10,8	72,2 ± 7	<b>0,0332</b>
GIAJ (mg/dl)	67,3 ± 11	72,1 ± 13	0,36
GIPP 1h (mg/dl)	114,8 ± 17,6	103,2 ± 13	<b>0,0432</b>
GIPP 2h (mg/dl)	82 ± 16,3	96,8 ± 12	<b>0,0061</b>
T Pic GIPP (minutes)	50,9 ± 20,8	71,4 ± 30	0,09

**Tableau 13 :** Profil glycémique de patientes enceintes opérées d'un by-pass gastrique et des patientes enceintes, obèses de la population de référence

<i>Variables</i>	<i>Femmes du groupe by pass gastrique (n=7)</i>	<i>Femmes obèses issues de notre population de référence (n=15)</i>	<i>P value</i>
IMC (Kg/ m <sup>2</sup> )	33,8 ± 11,2	31,2 ± 1,9	0,38
Age gestationnel au moment de l'évaluation (en SA)	25,9 ± 1,6	30,1 ± 8,3	0,20
Nombre de mesures en 72 heures	827 ± 156,6	796 ± 63	0,51
GI moyenne (mg/dl)	80 ± 16,5	84,2 ± 16	0,58
GI nocturne (mg/dl)	65,4 ± 10,8	58,9 ± 5	0,06
GIAJ (mg/dl)	67,3 ± 11	73,2 ± 9	0,2
GIPP 1h (mg/dl)	114,8 ± 17,6	112,1 ± 13	0,69
GIPP 2h (mg/dl)	82 ± 16,3	107,4 ± 14	<b>0,0012</b>
T Pic GIPP (minutes)	50,9 ± 20,8	88 ± 31	<b>0,0097</b>

La GIPP 1h dans le groupe GBP était plus élevée par rapport à la population de référence non obèses. Ceci peut s'expliquer par l'obésité car l'IMC était plus élevé dans notre groupe GBP. Ceci est conforté par la comparaison avec le sous-groupe d'obèses de la population de référence où la GIPP 1h était non différente entre les 2 groupes.

La GIPP 2h était basse dans notre groupe GBP en comparaison, à la fois, au sous-groupe de non obèses et d'obèses de la population de référence. De même, le T Pic GIPP était raccourci dans notre groupe GBP par rapport au sous-groupe d'obèses.

La GI nocturne était plus basse dans notre groupe GBP par rapport au sous-groupe de non obèses mais probablement du fait de la différence d'IMC entre les 2 groupes puisque la tendance inverse est remarquée sur le tableau comparatif avec le sous-groupe d'obèses.

## DISCUSSION

Ainsi, notre étude décrit le profil glycémique de ces femmes enceintes aux antécédents de chirurgie bariatrique entre 24 et 28 SA, et révèle des disparités selon le type de chirurgie. Nous avons observé des excursions glycémiques plus marquées dans le groupe de femmes opérées d'un GBP. Les nombreuses excursions au-delà de 140 mg/dl et en dessous de 70 mg/dl n'étaient observées que dans ce groupe chirurgical, contrairement au groupe AG. Pour le diagnostic de DG, deux patientes opérées d'un GBP avaient les critères diagnostiques du DG à l'HGPO sur la glycémie à 1h  $\geq 1,80$  g/l dans les 2 cas. Trois autres patientes (2 femmes opérées d'un GBP et une autre d'un DS) ont été diagnostiquées sur le holter, du fait d'une intolérance à l'HGPO, pour 2 d'entre elles. Trois patientes (1 femme opérée d'un DS et 2 opérées d'un GBP) ont présenté des hypoglycémies réactionnelles à 2h de la prise des 75 g de glucose et 4 patientes (3 opérées d'une GBP et 1 d'un DS) ont présenté des vomissements rendant ce test ininterprétable. Ces constatations ont été faites exclusivement dans le groupe de chirurgie malabsorptive.

Dans l'analyse comparative de notre échantillon à la population de référence de femmes non opérées, issue de la littérature (Yogev), nous avons constaté : chez nos 12 patientes opérées, une GIPP 2h plus basse et un délai de survenue du pic glycémique post prandial plus court, comparativement aux femmes obèses de la population de référence. Ces observations étaient encore plus marquées dans le groupe de femmes opérées d'un GBP.

Comparativement aux femmes non obèses de l'étude de Yogev : la GIPP 1h était

plus élevée chez nos 12 patientes. Dans le sous-groupe GBP, la GIPP 2h, la GI nocturne étaient plus basses et la GIPP 1h plus élevée.

## **1. L'apport du monitoring continu de la GI dans l'analyse du profil glycémique**

### **1.1. Dans le groupe chirurgie avec composante malabsorptive.**

Dans le groupe de femmes ayant un antécédent de GBP, l'analyse du profil glycémique au cours de la grossesse permet de mettre en évidence des GIPP à 2 heures plus basses que celles des femmes obèses et non obèses non diabétiques de l'étude de Yogev. Cette différence existe même lors de la comparaison aux femmes non obèses, présument un effet exclusif de la chirurgie malabsorptive. En effet, les conséquences de la chirurgie malabsorptive explique cette élévation rapide de la glycémie suivie d'une décroissance jusqu'à parfois l'hypoglycémie (<0,50 g/l) due aux réponses incrétine et insulinaire explosives ainsi qu'aux modifications de l'absorption du glucose (31). Des études ont montré qu'après by-pass gastrique, chez les patients symptomatiques, il existe une hypersécrétion d'insuline inadaptée aux valeurs de glycémies (32). Saheli a lui démontré que chez les sujets hypoglycémiques après GBP, l'absorption rapide du glucose au niveau de l'intestin est suivie d'une sécrétion de GLP1 (glucagon-like peptide-1) puis d'insuline plus marquée par rapport aux sujets asymptomatiques (33). Le GLP1 est la principale hormone incrétine sécrétée par les cellules L à la partie distale de l'intestin en situation post-prandiale. Parmi ses multiples actions, le GLP1 stimule l'insulino-sécrétion et diminue l'appétit (34).

On peut supposer que ce phénomène d'hypersécrétion insulinaire soit exacerbé par le simple fait de la grossesse. La grossesse est marquée par le développement d'une insulino-résistance au 3<sup>ème</sup> trimestre mais aussi par une augmentation de

l'insulino-sécrétion (35). Ce double effet « chirurgical et gestationnel » peut expliquer les GIPP basses à 2 heures et la tendance hypoglycémique, particulièrement marquée dans ce groupe chirurgical.

La variabilité glycémique est importante chez ces femmes GBP, comme en témoigne le pourcentage de temps passé avec une GI > 140 mg/dl ou à contrario avec une GI < 70 mg/dl sur 24 heures, plus élevé dans ce groupe. Les fluctuations glycémiques sont marquées après cette chirurgie et le monitoring continu permet de les révéler. On peut s'interroger sur les effets de ces excursions glycémiques marquées au cours de la grossesse. Dans la littérature, les données s'accordent à penser que cette instabilité glycémique mène aux complications vasculaires en majorant le stress oxydatif (36). Ce stress oxydatif serait néfaste au cours de la grossesse avec un risque de pré-éclampsie, conséquence d'une dysfonction endothéliale (37).

On remarque, de plus, dans ce sous-groupe de GBP, que le T pic GIPP est significativement plus court par rapport aux femmes obèses de la population de référence. Pourtant, au cours de la grossesse, en situation post prandiale, le délai pour revenir à la glycémie pré prandiale est retardé du fait d'une vidange gastrique modifiée (38). Après une chirurgie avec réduction de la poche gastrique (GBP/ DS ou encore SG), la vidange gastrique est au contraire accélérée (39) et ceci peut expliquer le profil post-prandial avec une survenue précoce du pic glycémique.

Ces dernières données ouvrent la discussion sur l'intérêt de monitorer les glycémies postprandiales à 2 heures chez ces patientes au cours de la grossesse. Déjà, ce débat se posait dans littérature avec l'arrivée du CGMS. De nombreux auteurs ont étudié à l'aide du monitoring continu le temps de survenue du pic glycémique post

prandial dans différentes populations de femmes enceintes diabétiques ou non, sans contexte de chirurgie. Le tableau ci-dessous résume ces principales études.

Population et référence de l'étude	Nombre de patientes	Âge gestationnel en SA (moyenne)	Temps du pic glycémique post prandial en minutes. moyenne $\pm$ DS
<b>Enceinte sans diabète</b>			
Buhling et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2004(19)	24	(34)	47 $\pm$ 22
Buhling et al. J Perinat Med 2005(20)	36	24 - 37 (32)	82 $\pm$ 18
Yogev et al. Am J Obstet Gynecol 2004(18)	57	>20 (29,7)	70,5 $\pm$ 13
<b>Enceinte avec une intolérance au glucose</b> Buhling et al.(19)	15	(31)	53 $\pm$ 23
<b>Enceinte avec DG</b>			
Kestila et al. Diabetes Res Clin Pract 2007(40)	36	22 – 34	51
DG avec RHD Buhling et al.(19)	17	(31)	54 $\pm$ 24
DG avec RHD Ben Haroush et al. Am J Obst Gynecol 2004 (41)	26	26 – 36	82 $\pm$ 31
DG sous insuline Ben Haroush et al.(41)	19	27 – 38	85 $\pm$ 40
<b>Enceinte avec DT1</b> Ben Haroush et al.(41)	20	19 - 36 (25,3)	93 $\pm$ 40

**Tableau 14:** Principales études utilisant le CGMS pour déterminer le temps d'apparition du pic glycémique post prandial

Après une chirurgie bariatrique de type malabsorptif, on comprend que ce T pic GIPP soit d'autant plus court (13). Ainsi, au cours de la grossesse après GBP, les données de la littérature sont concordantes (13)(42)(12). **La GIPP 2h est nettement plus basse, le délai de survenue du pic glycémique post-prandial est plus court** qu'au cours d'une grossesse menée sans pathologie et ceci est expliqué en partie par les effets du montage chirurgical. Par conséquent, cela suppose que soit révisées les modalités de dépistage et de surveillance de ces femmes.

Pour la patiente, opérée d'un duodéal switch 8 ans avant le début de grossesse, diagnostiquée DG, le T pic GIPP est court comme pour la population de GBP. Toutefois, l'analyse du profil post-prandial chez cette patiente a été complexe : les prises alimentaires n'étaient pas toujours notifiées sur le tableau. La patiente présentait des troubles du comportement alimentaire (TCA) avec des grignotages et des prises alimentaires nocturnes. La GIPP 2h ne chute pas comme on pourrait l'attendre, ceci s'explique par les troubles de l'insulino-sécrétion et l'insulino-résistance présents au cours du DG et parce que les effets de la chirurgie malabsorptive sont sans doute moins marqués 8 ans après, du fait de la plasticité intestinale. De même, la perte de la variabilité glycémique peut s'expliquer par l'ancienneté du geste chirurgical.

Concernant la tolérance de l'HGPO, 2 patientes opérées d'un GBP et la patiente DS ont présenté des hypoglycémies réactionnelles (< 0,5 g/l) à 2h de la prise du glucose. Les vomissements lors de la 1<sup>ère</sup> heure de l'HGPO sont exclusivement survenus dans le groupe de chirurgie malabsorptive. De manière générale, la tolérance évaluée par les patientes est plutôt mauvaise dans ces groupes. De ces données, la conclusion à émettre est similaire à celle de l'équipe de Claudia Freitas



(12) : les critères de dépistage de DG doivent être révisés dans cette population.

### **1.2. Dans le groupe chirurgie de type restrictif : SG et AG**

Le profil glycémique des 2 patientes du groupe SG est complexe à interpréter, puisque pour ces 2 patientes, les prises alimentaires sont fréquentes (voir annexe 5 tracé patiente N°9 et Patiente N°10). Ce fractionnement des prises alimentaires a été objectivé à l'interrogatoire, et s'explique par le court délai entre la survenue de la grossesse et la chirurgie. Ces prises alimentaires ne sont pas toujours avouées, et de ce fait, l'analyse du profil glycémique à jeun et postprandial n'est pas toujours le reflet de la réalité. Dans ces circonstances, au-delà des variables pré et post prandiales, le calcul du temps passé en hyperglycémie est intéressant. Cette variable est utile pour analyser les repas non planifiés, les prises alimentaires itératives dans le cadre de TCA et non dépistées par l'ASG.

Dans l'étude de Bühling et al. (19), dont les caractéristiques sont développées précédemment dans **le tableau 1** (page 7) on observe :

Dans le groupe de patientes enceintes non diabétiques (n=24) : le temps passé en hyperglycémie **> 1,20 g/l par 24h** est de  $138 \pm 120$  min soit en pourcentage environ  **$9,6 \pm 8,3$  %**, **> 1,40 g/l par 24h** est de  $38 \pm 47$  min soit en pourcentage environ  **$2,6 \pm 3,3$  %**, **> 1,60 g/l par 24h** est de  $7,5 \pm 14$  min soit en pourcentage **environ  $0,5\% \pm 1\%$** .

Dans le groupe de patientes avec DG (n=24) : le temps passé en hyperglycémie **> 1,20 g/l par 24h** est de  $190 \pm 155$  min soit en pourcentage environ  **$13,2 \pm 10,8$  %**, **> 1,40 g/l par 24h** est de  $64 \pm 88$  min soit en pourcentage environ  **$4,4 \pm 6$  %**, **> 1,60 g/l par 24h** est de  $14 \pm 21$  min soit en pourcentage environ  **$1 \pm 1,5$  %**.

Pour les deux patientes opérées d'une SG, on ne mettait pas en évidence de valeur de GI supérieure à 140 mg/dl, ce qui était rassurant. De plus, l'HGPO était interprétable (sans vomissement) et normale pour chacune d'entre elles. Concernant la tolérance, la patiente N°9 a qualifié l'HGPO d'intolérable et la patiente N°10 d'acceptable.

Pour les 2 patientes avec AG, on n'observe pas d'excursion glycémique, le Tpic GIPP n'est pas raccourci mais similaire à la moyenne des 57 patientes enceintes sans pathologie non diabétiques de notre étude de référence (70 minutes versus  $70 \pm 13$  minutes). Lors de l'HGPO, aucun vomissement ne s'est produit, et ce test a été bien toléré.

Au total, il semble que les patientes du groupe AG gardent un profil glycémique non modifié par la chirurgie, et la tolérance au test de dépistage du DG est bonne. En revanche, pour nos patientes opérées d'une SG, nos données sur 2 patientes uniquement, ne nous permettent pas d'étudier les effets éventuels de la chirurgie sur le profil glycémique au cours de la grossesse. Dans la littérature, on sait qu'après un tel geste chirurgical, des modifications hormonales sont effectives, expliquant notamment l'amélioration rapide de la maladie diabétique chez les patients opérés. Après une SG, c'est surtout la forte baisse de la ghréline qui est avancée. La ghréline est une hormone gastro-intestinale « orexigène », synthétisée en majorité par les cellules gastriques, exerçant un effet sur le métabolisme glucidique : elle augmente la glycémie par l'intermédiaire de l'élévation du glucagon et freine la sécrétion d'insuline. Ainsi, on comprend l'amélioration de l'insulino-sécrétion après une chirurgie de réduction gastrique où la concentration de ghréline sera nettement diminuée. Le niveau de GLP1 s'élève aussi après SG, et cela est essentiellement

secondaire à la perte de poids. Enfin, dans ce type de chirurgie, comme le GBP et le DS, la réduction gastrique accélère la vidange gastrique et peut expliquer d'éventuelles excursions glycémiques.

## **2. L'apport du holter dans l'évaluation du métabolisme glucidique.**

Les 5 patientes suivies pour un DG au cours de notre étude étaient dans le groupe chirurgical de type malabsorptif. Deux patientes ont été diagnostiquées sur une HGPO, la glycémie veineuse pathologique était dans les deux cas, la glycémie à 1 heure de la prise du glucose. L'une d'entre elles n'a pas nécessité d'insulinothérapie. Récemment, dans une étude portugaise de 2014 (12), l'auteur souligne l'augmentation du diagnostic de DG dans la population de GBP sur l'HGPO à 1 h de la prise de glucose (selon les nouveaux critères de DG de 2011), mais sans changer le pronostic obstétrical ou néonatal qui reste bon.

A contrario, 1 femme opérée d'un GBP de notre échantillon avait une HGPO normale, interprétable, mais le holter a permis de mettre en évidence des excursions glycémiques élevées, nécessitant un suivi spécialisé et une surveillance obstétricale. Au cours de cette surveillance, ont été constatés, un hydramnios et un poids foetal élevé pour l'âge gestationnel.

Notre étude pilote confirme bien que, dans la population de femmes enceintes aux antécédents de chirurgie avec composante malabsorptive, le diagnostic de DG est complexe et nécessite une adaptation des stratégies de dépistage et de surveillance. Le CGMS apparait être un outil diagnostique prometteur. Dans les populations à risque, les données de la littérature sont encourageantes, plaçant le CGMS au premier rang pour dépister les troubles précoces de la glycorégulation (43).

Au cours de la grossesse, les études restent limitées, aucune étude ne valide indiscutablement le holter glycémique comme méthode diagnostique du DG et aucun seuil validé de GI dans les recommandations n'est disponible.

L'analyse des GI issues du CGMS des 5 patientes ne permet pas de dégager une seule variable associée au DG. Toutefois, il semble que le temps passé en hyperglycémie pourrait être un marqueur de DG. Malheureusement, cela n'a jamais été validé sur une large cohorte de patientes.

Dans cette population de femmes enceintes, aux antécédents de chirurgie bariatrique avec un profil glycémique particulier, le CGMS apparaît être l'outil le plus adapté par rapport aux autres modalités diagnostiques telles que l'HGPO. Les données du CGMS sont cohérentes avec celles du sang veineux lors de l'HGPO, l'avantage est qu'il permet de mieux détecter les changements rapides de glycémie après la prise du glucose (44). Son utilisation conjointe avec la mesure des glycémies capillaires pendant le monitoring renforce sa précision et sa fiabilité. Reste le coût de cette technologie, qui n'est pas négligeable et qui mérite d'être pris en compte. Toutefois, cette situation clinique, de femmes enceintes opérées n'est pas très fréquente et peut-être qu'à cette échelle, l'outil est envisageable.

### 3. Les points forts du travail

Aucune étude à ce jour n'avait évalué le profil glycémique de patientes enceintes après différents types de chirurgie bariatrique. Notre étude pilote détaille chaque profil glycémique diurne, nocturne et post-prandial selon le type d'intervention chirurgicale. Cette analyse a été permise par le calcul de variables d'intérêt pour la grossesse, déjà décrites dans la littérature pour pouvoir ensuite les confronter. Le recueil et l'analyse de ces données ont été faits par une seule et même personne pour améliorer la reproductibilité. Cette exploration s'est faite en aveugle puisque le dispositif de type holter glycémique ne donne aucune information pendant le monitoring. Les patientes n'ont donc pas été influencées. Nos données sont issues de la « vie quotidienne » permettant d'obtenir un profil « ambulatoire » avec les habitudes alimentaires quotidiennes des patientes.

Enfin, un des points forts de notre étude est la comparaison aux données de Yogev au cours d'une grossesse « normale » sans diabète ni contexte chirurgical. Cette comparaison s'est faite distinctement entre le groupe de femmes obèses et non obèses de la population de référence. Cette dichotomie nous a permis d'analyser les effets propres de l'obésité et de la chirurgie.

Il existe des données de la littérature assez fortes pour dire qu'après une chirurgie bariatrique les femmes ont un risque moindre de DG (9), toutefois nous avons montré à travers ce travail que le profil glycémique de ces patientes n'est pas le reflet d'une restauration complète de la physiologie. Elles ont un profil glycémique qui est différent de celui des femmes sans chirurgie bariatrique, obèses ou non obèses. Il est donc important de connaître ces spécificités, et d'en évaluer les conséquences. Toutefois, nous n'avons ni l'effectif, ni les données obstétricales pour évaluer l'impact de ces particularités sur la grossesse dans notre travail.

Dans la récente étude Suédoise de 2015 (9) qui étudie le pronostic obstétrical de 670 femmes opérées dont 98 % sont des GBP, le DG est diagnostiqué dans 1,9% des cas chez les femmes enceintes opérées contre 6,8% chez les femmes contrôles. Mais les critères de dépistage de cette étude sont critiquables, le diagnostic était fait essentiellement sur les glycémies 2 h après prise des 75 g de glucose > 180 mg/dl. Ceci peut expliquer les faux négatifs et la faible incidence du DG retrouvée dans cette étude.

Notre travail met en évidence la spécificité du profil glycémique de ces femmes opérées surtout après GBP, cela nécessite d'être connu pour adapter la stratégie de dépistage du DG.

#### **4. Les limites du travail**

Une des principales limites de notre étude est le faible effectif. Ceci impose donc de la prudence dans l'interprétation des résultats.

Sur le plan méthodologique, le nombre de mesures n'était pas toujours similaire entre les femmes du fait d'un monitoring parfois raccourci chez certaines patientes. De même, les prises alimentaires n'ont pas toujours été au chiffre théorique de 9 repas avec comme principales causes, les prises alimentaires non avouées et les TCA. Nous n'avons pas évalué la tolérance du holter dans notre population et l'HGPO n'était pas toujours faite au CHRU.

Dans la comparaison aux données de l'étude de Yogev, la méthodologie diffère de la nôtre, d'une part, dans le diagnostic de DG au départ qui avait été écarté selon les critères de Carpenter et Coustan et d'autre part sur le recrutement des patientes. En effet, dans cette étude, celles ayant un antécédent de DG au cours d'une grossesse précédente étaient exclues. Dans notre travail, les patientes avec DG,

diagnostiquées au cours de l'exploration n'ont pas été exclues de l'analyse descriptive et comparative.

Même si nous avons exposé le temps passé avec une GI > 120, 140, 160 et < 70 mg/dl pour décrire les excursions des patientes opérées d'un GBP, certains paramètres décrits dans la littérature, reflétant les fluctuations glycémiques tels que le MAGE (Mean Amplitude of Glucose Excursion) n'ont pas été utilisés dans ce travail. Une étude dédiée serait tout à fait intéressante pour démontrer cette variabilité dans le groupe de GBP et évaluer son impact sur le pronostic obstétrical et néonatal. Ces paramètres de variabilité commencent à être étudiés au cours de la grossesse (45). Il semblerait que ces indicateurs de variabilité et notamment le MAGE, soient associés au poids fœtal, au pronostic néonatal et obstétrical. C'est ce qu'a avancé une équipe chinoise (46), en démontrant l'intérêt du CGMS au cours du DG pour diminuer la variabilité glycémique et améliorer le pronostic néonatal et obstétrical.

Enfin, il aurait été intéressant dans ce travail d'étudier les paramètres obstétricaux tels que le mode d'accouchement, la durée de gestation, la présence ou non d'une macrosomie à la naissance pour évaluer le pronostic de nos patientes dont les GI étaient élevées.

## CONCLUSION

Cette étude pilote souligne le grand intérêt du holter glycémique pour ces femmes enceintes ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique avant la grossesse, surtout lorsqu'elle entraîne une malabsorption. Le CGMS permet de révéler un profil glycémique particulier, dessiné par les effets du montage chirurgical et les modifications hormonales qui en résultent. Ces particularités sont à prendre en compte pour adapter les stratégies de dépistage du DG. Notre étude s'est aussi attachée à montrer que l'HGPO est mise en défaut pour les patientes opérées de chirurgie malabsorptive, au contraire des femmes avec AG. La stratégie actuelle de dépistage est donc à remettre en question pour ces femmes : d'une part, parce qu'elle est mal tolérée et d'autre part, parce qu'elle paraît inadaptée pour poser le diagnostic de DG. Ces femmes opérées, aux antécédents d'obésité sévère, gardent un risque de DG et montrent un profil glycémique non physiologique avec des fluctuations glycémiques marquées. Le monitoring continu des GI entre 24 et 28 SA est un outil prometteur pour évaluer ces anomalies. Certes, trop peu de données solides existent dans la littérature pour faire du CGMS un moyen diagnostique indiscutable. Mais son utilisation conjointe avec la mesure des glycémies capillaires pendant le monitoring renforce sa précision et sa fiabilité. De même, certains paramètres, issus du holter, comme le temps d'exposition à l'hyperglycémie pourrait être associé au risque de développer un DG. Enfin, il serait intéressant d'étudier la variabilité glycémique avec des paramètres spécifiques tel que le MAGE dans ce groupe de femmes opérées d'un GBP et d'en évaluer le retentissement sur le poids fœtal ainsi que l'issue obstétricale et néonatale des grossesses.



A travers ce travail, nous avons également perçu l'utilité du CGMS dans notre population sur un autre versant, qui est celui de l'analyse des effets des prises alimentaires et du comportement alimentaire sur le profil glycémique.

Tout cela nécessite la poursuite de l'étude des GI au cours de la grossesse, même si le coût de cette méthode n'est pas négligeable et nécessitera une évaluation dédiée.

Cette étude pilote ouvre de nouvelles perspectives de travail en espérant augmenter la taille de l'effectif. De nouveaux travaux s'attacheront à poursuivre ces explorations (annexe 6), et d'autres à étudier spécifiquement la variabilité glycémique avec des indicateurs obtenus grâce au CGMS, car il semblerait que ces fluctuations soient associées au pronostic obstétrical et néonatal.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ObEpi-Roche, enquête épidémiologique de référence sur l'évolution de l'obésité et du surpoids en France n.d.
2. Ducarme G, Rodrigues A, Aissaoui F, Davitian C, Pharisien I, Uzan M. Grossesse des patientes obèses: quels risques faut-il craindre? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* janv 2007;35(1):19-24.
3. Grossetti E, Beucher G, Régeasse A, Lamendour N, Herlicoviez M, Dreyfus M. Obstetrical complications of morbid obesity. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* déc 2004;33(8):739-44.
4. Thangaratnam S, Rogozinska E, Jolly K, Glinkowski S, Roseboom T, Tomlinson JW, et al. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ.* 16 mai 2012;344(may16 4):e2088-e2088.
5. Hezelgrave NL, Oteng-Ntim E. Pregnancy after Bariatric Surgery: A Review. *J Obes.* 14 juill 2011.
6. Maggard MA, Yermilov I, Li Z, Maglione M, Newberry S, Suttrop M, et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *JAMA.* 19 nov 2008;300(19):2286-96.
7. Fumery L, Pigeyre M, Fournier C, Arnalsteen L, Rivaux G, Subtil D, et al. Impact de la chirurgie bariatrique sur le pronostic obstétrical. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* mars 2013;41(3):156-63.
8. Burke AE, Bennett WL, Jamshidi RM, Gilson MM, Clark JM, Segal JB, et al. Reduced Incidence of Gestational Diabetes with Bariatric Surgery. *J Am Coll Surg.* 1 août 2010;211(2):169-75.
9. Johansson K, Cnattingius S, Näslund I, Roos N, Trolle Lagerros Y, Granath F, et al. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 26 févr 2015;372(9):814-24.
10. Le diabète gestationnel. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* déc 2010;39(8):S139.
11. Beucher G, Viaris de Lesegno B, Dreyfus M. Complications maternelles du diabète gestationnel. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* déc 2010;39(8):S171-88.

12. Freitas C, Araújo C, Caldas R, Lopes DS, Nora M, Monteiro MP. Effect of new criteria on the diagnosis of gestational diabetes in women submitted to gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* déc 2014;10(6):1041-6.
13. Hanaire H, Bertrand M, Guerci B, Anduze Y, Guillaume E, Ritz P. High Glycemic Variability Assessed by Continuous Glucose Monitoring After Surgical Treatment of Obesity by Gastric Bypass. *Diabetes Technol Ther.* 13 avr 2011;13(6):625-30.
14. Chen R, Yogeve Y, Ben-Haroush A, Jovanovic L, Hod M, Phillip M. Continuous glucose monitoring for the evaluation and improved control of gestational diabetes mellitus. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* oct 2003;14(4):256-60.
15. Pigeyre M, Vaurs C, Raverdy V, Hanaire H, Ritz P, Pattou F. Increased risk of OGTT-induced hypoglycemia after a gastric bypass in severely obese patients with normal glucose tolerance. *Surg Obes Relat Dis.* janv 2015
16. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of Glycemia in Normal Pregnancy. *Diabetes Care.* juill 2011;34(7):1660-8.
17. Porter H, Lookinland S, Belfort MA. Evaluation of a new real-time blood continuous glucose monitoring system in pregnant women without gestational diabetes. A pilot study. *J Perinat Neonatal Nurs.* juin 2004;18(2):93-102.
18. Yogeve Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2004;191(3):949-53.
19. Bühling KJ, Kurzidim B, Wolf C, Wohlfarth K, Mahmoudi M, Wäscher C, et al. Introductory Experience with the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS®; Medtronic Minimed®) in Detecting Hyperglycemia by Comparing the Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG) in Non-Pregnant Women and in Pregnant Women with Impaired Glucose Tolerance and Gestational Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* nov 2004;112(10):556-60.
20. Bühling KJ, Winkel T, Wolf C, Kurzidim B, Mahmoudi M, Wohlfarth K, 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(2):125-31.
21. Cypryk K, Pertyńska-Marczewska M, Szymczak W, Wilczyński J, Lewiński A. Evaluation of metabolic control in women with gestational diabetes mellitus by the continuous glucose monitoring system: a pilot study. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* juin 2006;12(3):245-50.
22. Siegmund T, Rad NT, Ritterath C, Siebert G, Henrich W, Buhling KJ. Longitudinal changes in the continuous glucose profile measured by the CGMS in healthy pregnant women and determination of cut-off values. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* juill 2008;139(1):46-52.

23. Harmon KA, Gerard L, Jensen DR, Kealey EH, Hernandez TL, Reece MS, et al. Continuous glucose profiles in obese and normal-weight pregnant women on a controlled diet: metabolic determinants of fetal growth. *Diabetes Care*. oct 2011;34(10):2198-204.
24. Hernandez TL, Barbour LA. A Standard Approach to Continuous Glucose Monitor Data in Pregnancy for the Study of Fetal Growth and Infant Outcomes. *Diabetes Technol Ther*. févr 2013;15(2):172-9.
25. 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*. 11 févr 2008;31(5):1060-79.
26. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. juill 2007;30 Suppl 2:S251-60.
27. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus--how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol*. sept 1989;161(3):646-53.
28. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, 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*. janv 1991;164(1 Pt 1):103-11.
29. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care*. oct 1992;15(10):1251-7.
30. De Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med*. 9 nov 1995;333(19):1237-41.
31. Stearns AT, Balakrishnan A, Tavakkolizadeh A. Impact of Roux-en-Y gastric bypass surgery on rat intestinal glucose transport. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. nov 2009;297(5):G950-7.
32. Goldfine AB, Mun EC, Devine E, Bernier R, Baz-Hecht M, Jones DB, et al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 2007;92(12):4678-85.
33. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. *Gastroenterology*. mars 2014;146(3):669-80.e2.

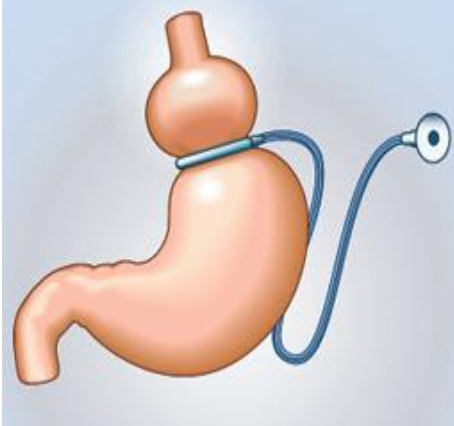
34. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* oct 2007;87(4):1409-39.
35. Vambergue A, Valat AS, Dufour P, Cazaubiel M, Fontaine P, Puech F. Pathophysiology of gestational diabetes. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* oct 2002;31(6 Suppl):4S3-4S10.
36. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care.* févr 2008;31 Suppl 2:S150-4.
37. Clerici G, Slavescu C, Fiengo S, Kanninen TT, Romanelli M, Biondi R, et al. Oxidative stress in pathological pregnancies. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* févr 2012;32(2):124-7.
38. Stanley K, Magides A, Arnot M, Bruce C, Reilly C, McFee A, et al. Delayed gastric emptying as a factor in delayed postprandial glycaemic response in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* avr 1995;102(4):288-91.
39. Sala PC, Torrinhas RS, Giannella-Neto D, Waitzberg DL. Relationship between gut hormones and glucose homeostasis after bariatric surgery. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6(1):87.
40. Kestilä KK, Ekblad UU, Rönnemaa T. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* août 2007;77(2):174-9.
41. Ben-Haroush A, Yogev Y, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. The postprandial glucose profile in the diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* août 2004;191(2):576-81.
42. Bonis C, Lorenzini F, Bertrand M, Guyard-Boileau B, Guillaume E, Boulange H, et al. P43 Grossesse après by-pass gastrique : faut-il revoir les critères de dépistage du diabète gestationnel ? *Diabetes Metab.* mars 2014;40, Supplement 1:A40.
43. Soliman A, DeSanctis V, Yassin M, Elalaily R, Eldarsy NE. Continuous glucose monitoring system and new era of early diagnosis of diabetes in high risk groups. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(3):274-82.
44. Chen Z, Shen J, Xu L, Fu X, Li J, Ma Y. Accuracy of a continuous glucose monitoring system in detection of blood glucose during oral glucose tolerance test. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* juin 2011;31(7):1256-8.
45. Dalfrà MG, Chilelli NC, Di Cianni G, Mello G, Lencioni C, Biagioni S, et al. Glucose Fluctuations during Gestation: An Additional Tool for Monitoring Pregnancy Complicated by Diabetes. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:279021.
46. Yu F, Lv L, Liang Z, Wang Y, Wen J, Lin X, et al. Continuous Glucose Monitoring Effects on Maternal Glycemic Control and Pregnancy Outcomes in Patients With Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 24 juill 2014;99(12):4674-82.

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : Techniques de chirurgie bariatrique :

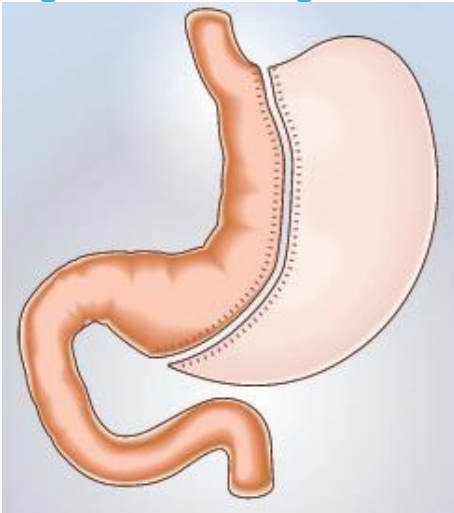
- ✓ **Techniques restrictives** : ces techniques réduisent les ingesta par diminution du volume de l'estomac

#### 1/ Anneau gastrique ajustable



L'anneau de gastroplastie est placé en haut de l'estomac créant une poche gastrique de petit volume.

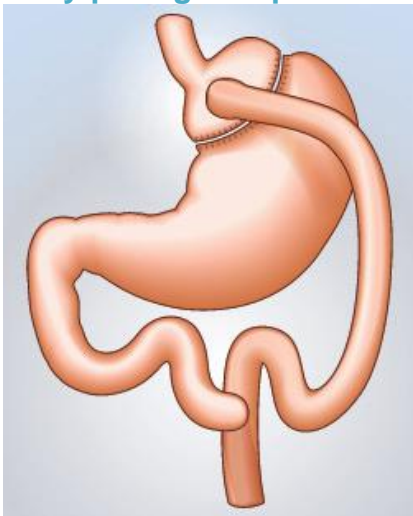
#### 2/ gastrectomie longitudinale



La gastrectomie longitudinale en manchon (sleeve gastrectomie) réduit définitivement le volume de l'estomac.

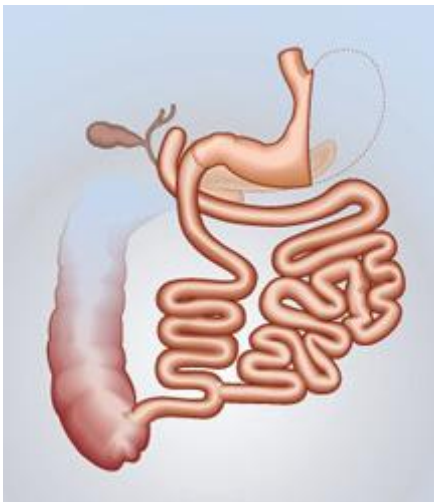
- ✓ **Techniques mixtes** : restrictives et malabsorptives : ces techniques associent une diminution du volume gastrique à une malabsorption

### 1/ By-pass gastrique



Le by-pass gastrique associe une réduction du volume gastrique à une malabsorption par exclusion du duodénum et d'une partie du jéjunum.

### 2/ Duodénal Switch



Le duodénal switch ou dérivation bilio-pancréatique est une technique qui permet de limiter la quantité d'aliments ingérés et l'assimilation de ces aliments par l'intestin.

La taille de l'estomac est réduite par gastrectomie, l'intestin grêle divisé en deux parties et l'estomac est raccordé à la partie servant à véhiculer les aliments jusqu'au gros intestin.

## ANNEXE 2 : Lettre d'information

### LETTRE D'INFORMATION

### DESTINEE AUX PATIENTES

#### L'apport de la mesure continue de la glycémie interstitielle par holter glycémique pour évaluer le profil glycémique au cours de la grossesse après chirurgie bariatrique

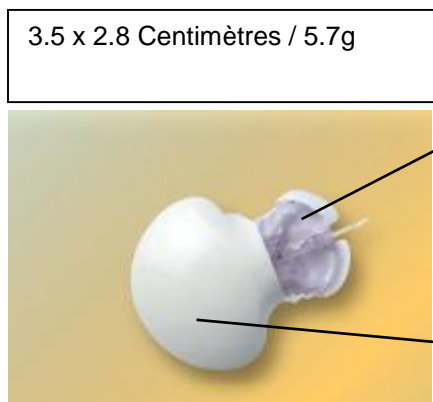
Madame,

Nous vous proposons de poser un capteur de glycémies interstitielles. Cette lettre d'information vous détaille en quoi consiste ce dispositif. Vous pourrez prendre le temps pour lire et comprendre ces informations, de réfléchir à votre participation et pour demander au médecin de vous expliquer ce que vous n'aurez pas compris.

#### BUT DU DISPOSITIF :

Montrer l'intérêt du monitoring continu de la glycémie par holter chez des femmes enceintes opérées d'une chirurgie bariatrique (By Pass gastrique (GBP), sleeve gastrectomie (SG), duodenal switch (DS) et anneau gastrique (AG)) dans l'évaluation du métabolisme glucidique. Ce nouvel outil pourrait compléter l'Hyperglycémie Provoquée Par voie Orale (HGPO), méthode diagnostique mal tolérée dans cette population.

#### QU'EST-CE QUE LE HOLTER ?



#### Capteur de glucose interstitiel :

Ce capteur est placé au niveau du bras en position sous cutanée.

Il est silencieux

Aucune manipulation n'est à réaliser.

Vous pouvez continuer l'ensemble de vos activités avec le capteur.

**Les douches sont possibles avec ce système.**

Transmetteur i pro 2 : enregistre une glycémie interstitielle toutes les 5 minutes.

LA POSE EST-ELLE DOULOUREUSE ? Non la pose n'est pas douloureuse.

Le capteur se pose en quelques secondes, l'aiguille est ensuite rétractée et ne reste pas sous la peau.

COMBIEN DE TEMPS GARDE-T-ON LE HOLTER ?

Le holter glycémique reste en place 3 jours.

COMMENT CALIBRER LE HOLTER ?

Une fois le capteur et le transmetteur posés, vous devez réaliser une auto-surveillance glycémique :





Dès le premier jour, ces glycémies capillaires sont indispensables pour calibrer le holter. Il faudra faire entre 6 glycémies capillaires par jour pendant les 3 jours de monitoring.

**QUELQUES PRECISIONS :**

Pendant le monitoring continu, vous relèverez l'heure de début et de fin des repas ainsi que leur composition pour expliquer l'évolution de votre glycémie selon la prise alimentaire. un tableau sera à votre disposition. Vous préciserez également tout autre événement : sensation d'hypoglycémie, stress, maladie, réalisation d'une activité physique. ....

**DUMPING SYNDROME ET HYPOGLYCEMIES.....**

L'hypoglycémie est la baisse de la glycémie (taux de sucre dans le sang)  $< 0,50$  g/l, associée à des symptômes simultanés : faim brutale, troubles de la concentration, fatigue, troubles visuels, sueurs, palpitations....

Le dumping syndrome est une complication classique des chirurgies de réduction de volume de l'estomac dont le by pass gastrique et la sleeve gastrectomie.

Les signes cliniques présentés par les patients sont expliqués par l'irruption rapide d'aliments particulièrement sucrés ou d'aliments lipidiques dans l'intestin grêle.

**L'HGPO :**

L'hyperglycémie provoquée par voie orale, est un test réalisé chez la femme enceinte pour dépister le diabète « gestationnel » ou « diabète de grossesse » au 6<sup>ème</sup> mois. Ce test sera réalisé dans notre service sous surveillance médicale. Une prise de sang sera faite à 30 minutes, à 1 heure et à deux heures de l'ingestion des 75 g de glucose. La tolérance de ce test sera évaluée.

### ANNEXE 3 : Approche méthodologique

*Méthode utilisée pour extraire les variables d'intérêt du CGMS à partir des données brutes transposées dans un tableur Excel.*

	A	B	C	D	E	F
1	20/05/2014	09:46:47	68			
2	20/05/2014	09:51:47	69			
3	20/05/2014	09:56:47	71			
4	20/05/2014	10:01:47	77	début du repas		
5	20/05/2014	10:06:47	85			
6	20/05/2014	10:11:47	93			
7	20/05/2014	10:16:47	99			
8	20/05/2014	10:21:47	101	20 min pd1		
9	20/05/2014	10:26:47	99			
10	20/05/2014	10:31:47	93			
11	20/05/2014	10:36:47	86			
12	20/05/2014	10:41:47	78			
13	20/05/2014	10:46:47	71			
14	20/05/2014	10:51:47	65			
15	20/05/2014	10:56:47	60			
16	20/05/2014	11:01:47	57			
17	20/05/2014	11:06:47	56			
18	20/05/2014	11:11:47	56	56,3333333 GPP 1h		
19	20/05/2014	11:16:47	58			
20	20/05/2014	11:21:47	59			
21	20/05/2014	11:26:47	61			
22	20/05/2014	11:31:47	62			
23	20/05/2014	11:36:47	63			
24	20/05/2014	11:41:47	64			
25	20/05/2014	11:46:47	65			
26	20/05/2014	11:51:47	65			
27	20/05/2014	11:56:47	66			
28	20/05/2014	12:01:47	66			
29	20/05/2014	12:06:47	66			
30	20/05/2014	12:11:47	65	65,6666667 GPP2h		
31	20/05/2014	12:16:47	66			
32	20/05/2014	12:21:47	67			
33	20/05/2014	12:26:47	69			
34	20/05/2014	12:31:47	71			
35						
36						

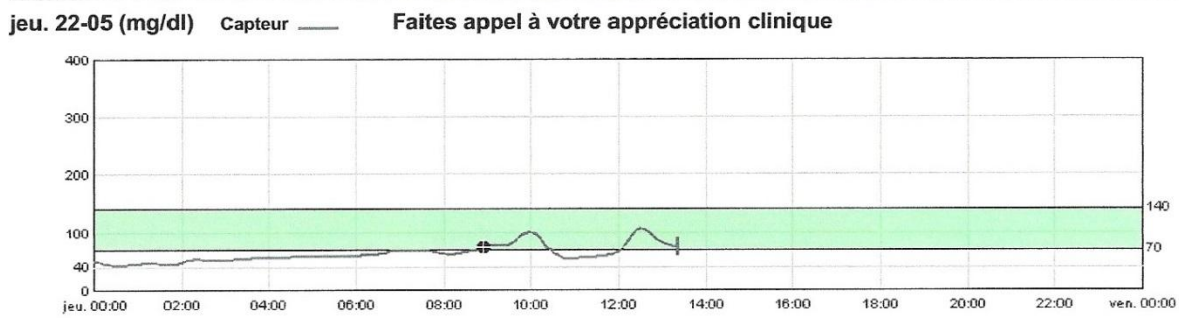
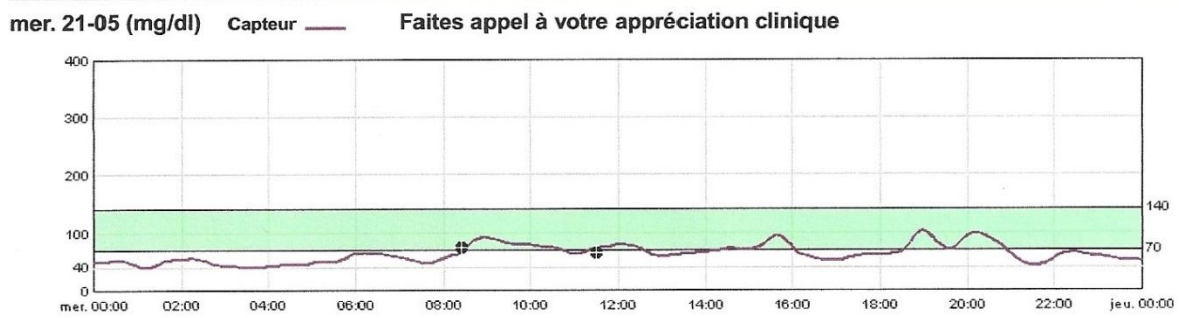
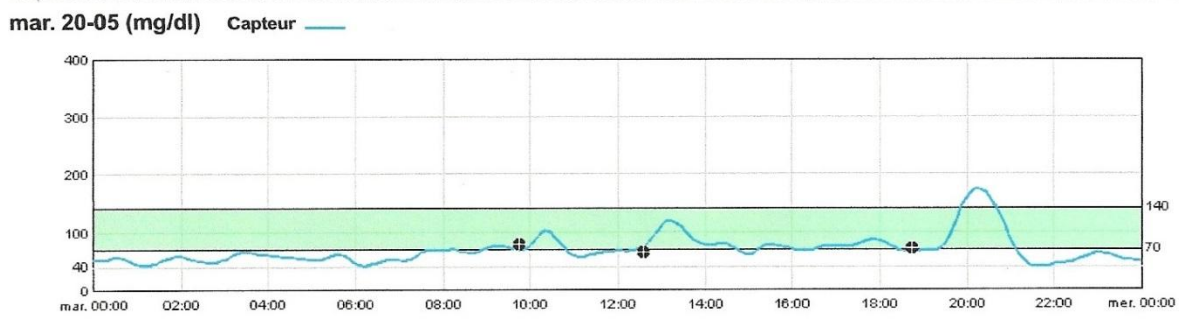
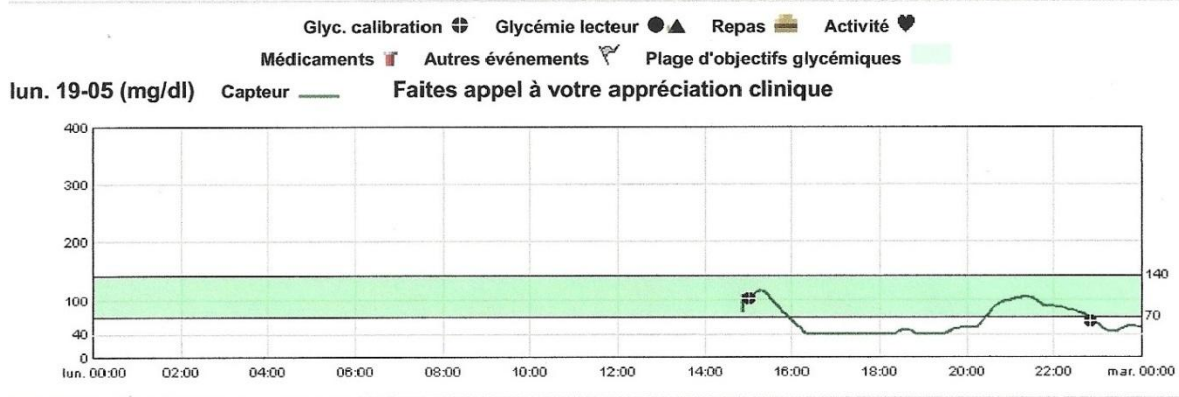
**ANNEXE 4 : Tableau de recueil de chaque prise alimentaire**

JOURNEE	Petit déjeuner	déjeuner	dîner	Autres situations
<b>Jour 1</b>	Heure début :	Heure début	Heure début	Heure début
	Heure fin :	Heure fin :	Heure fin :	Heure fin :
<b>Jour 2</b>	Heure début	Heure début	Heure début	Heure début
	Heure fin :	Heure fin :	Heure fin :	Heure fin :
<b>Jour 3</b>	Heure début	Heure début	Heure début	Heure début
	Heure fin :	Heure fin :	Heure fin :	Heure fin :

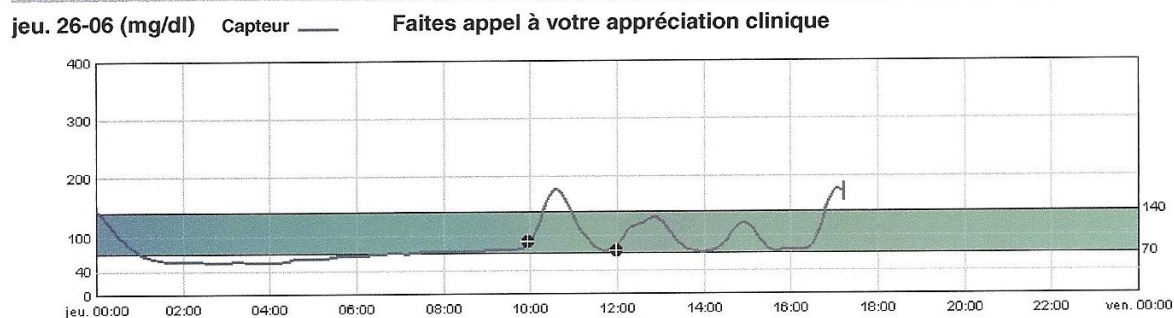
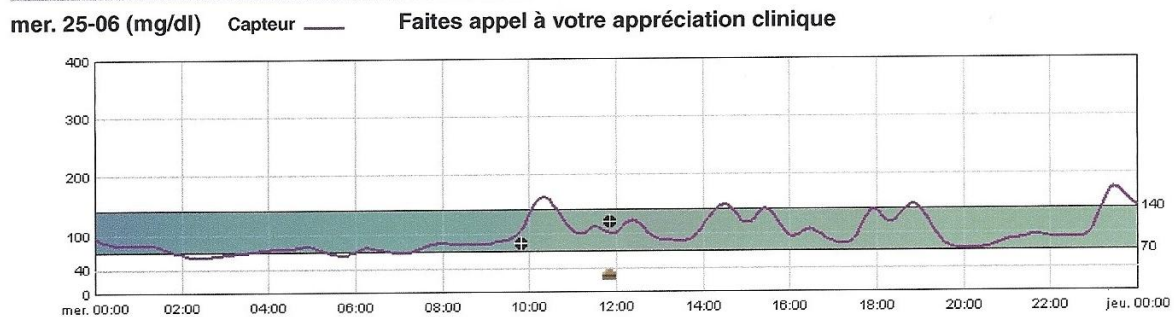
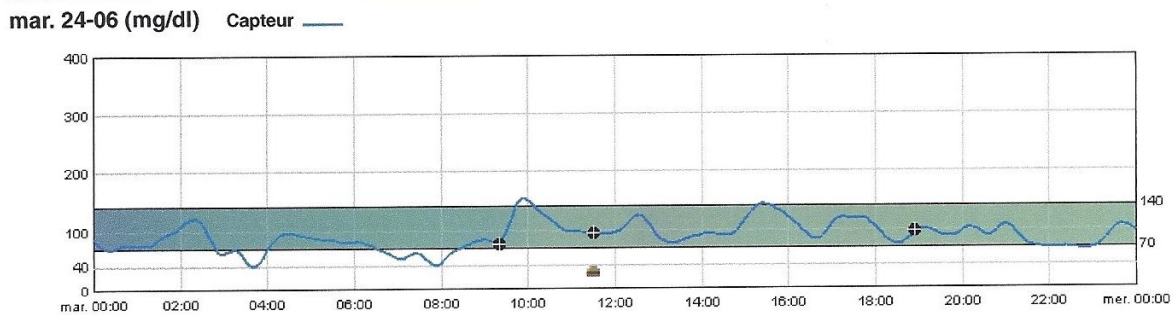
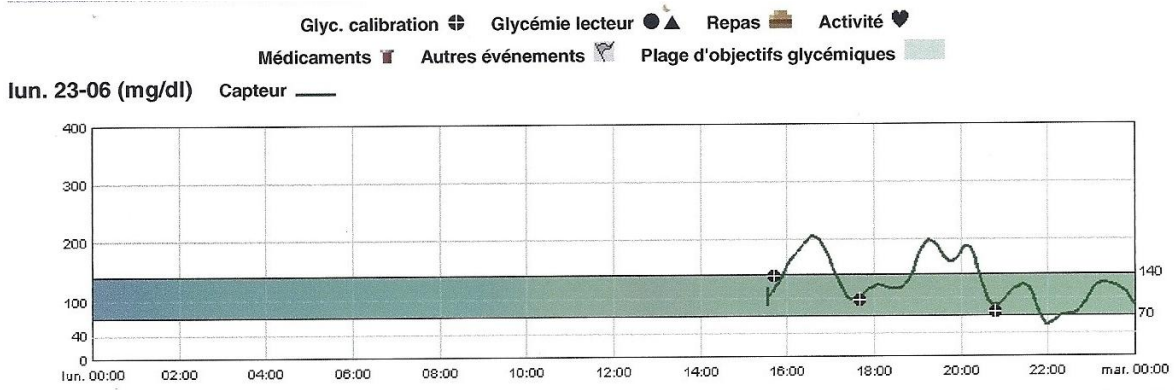
## ANNEXE 5 : Tracés CGMS des patientes N°1 à N°12

### • Tracés holter patientes opérées d'un GBP

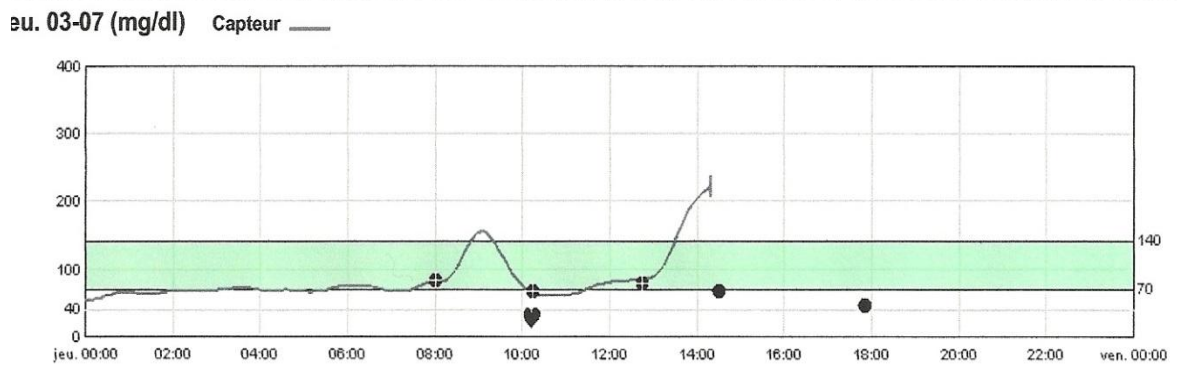
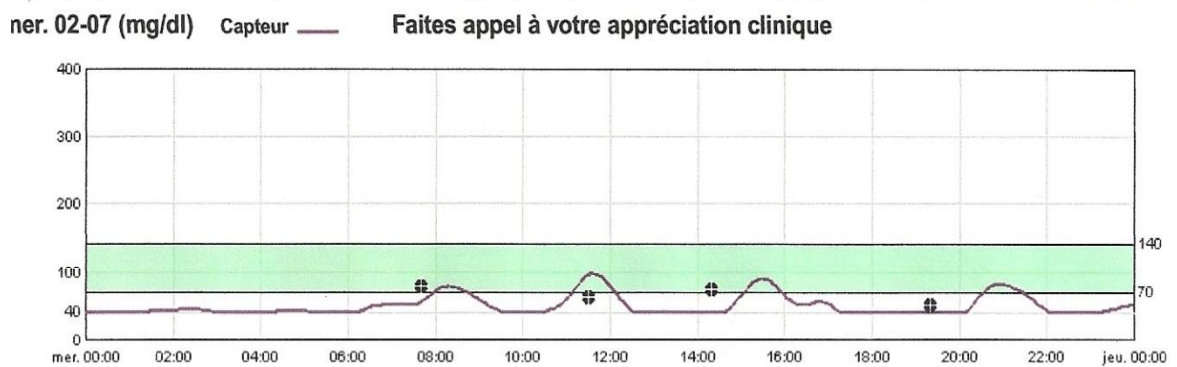
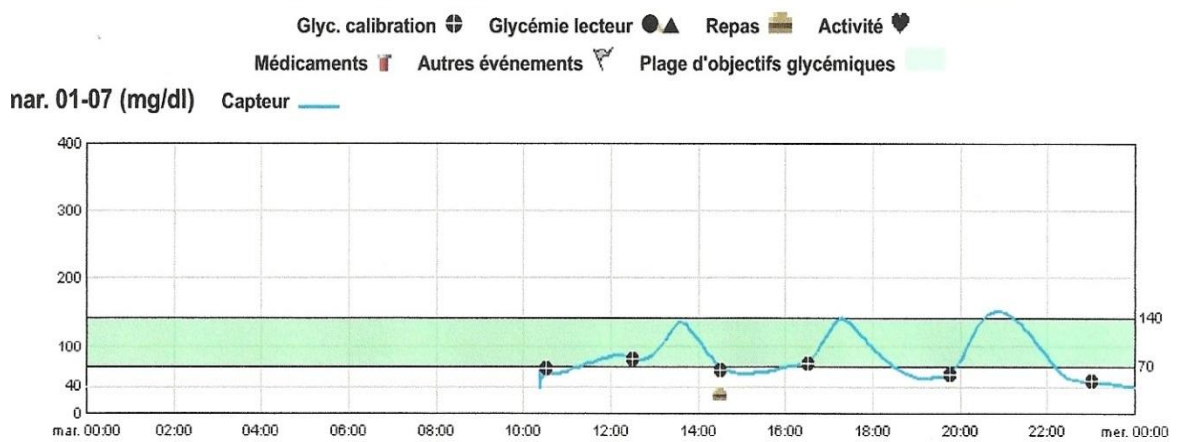
✓ Tracé holter patiente N°1 : GBP



✓ Tracé holter patiente N° 3 : GBP

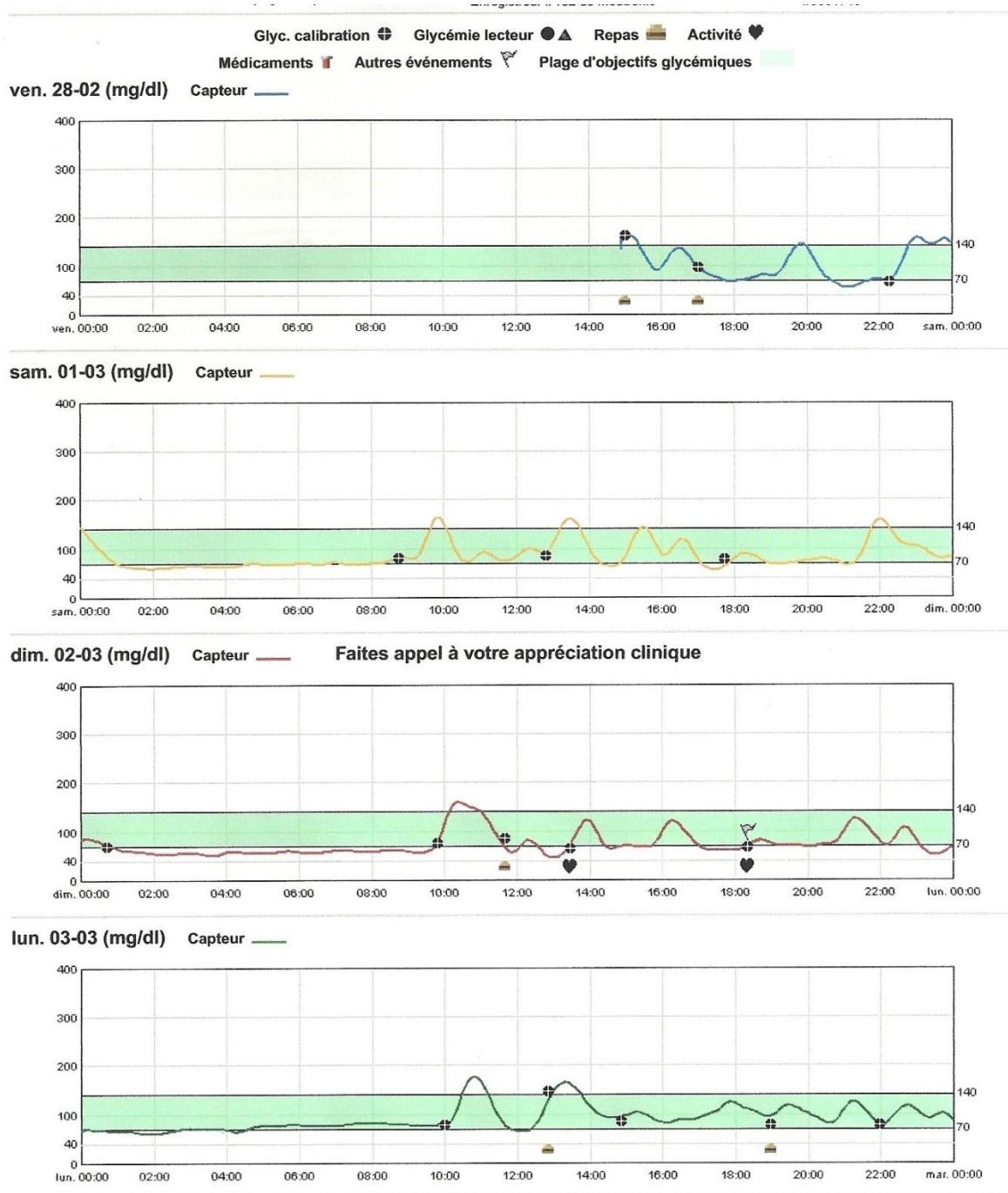


✓ Tracé holter patiente N°4 : GBP

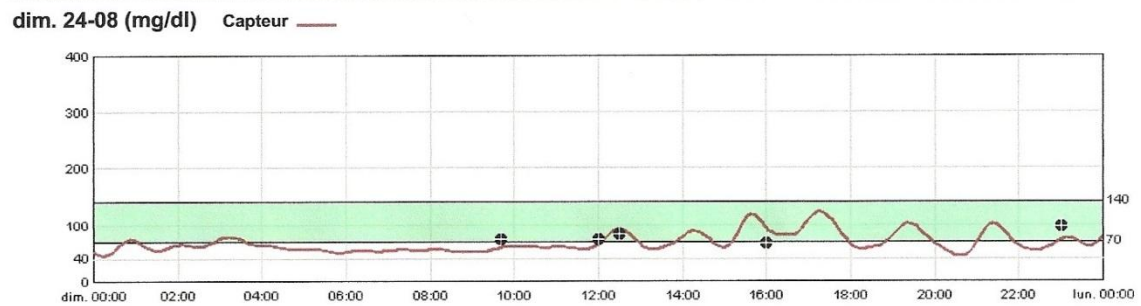
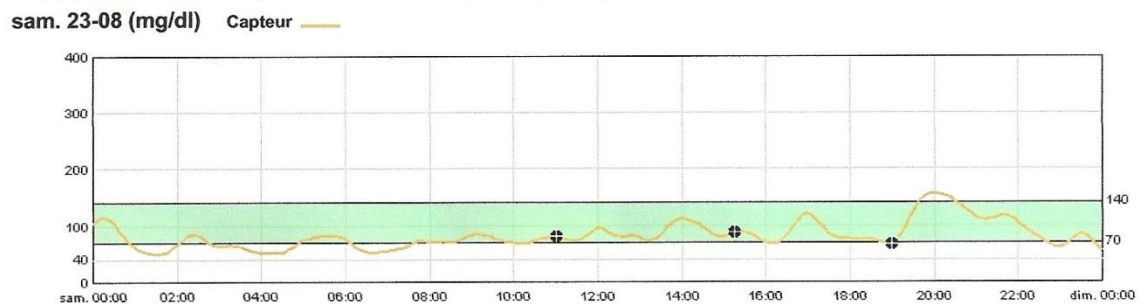
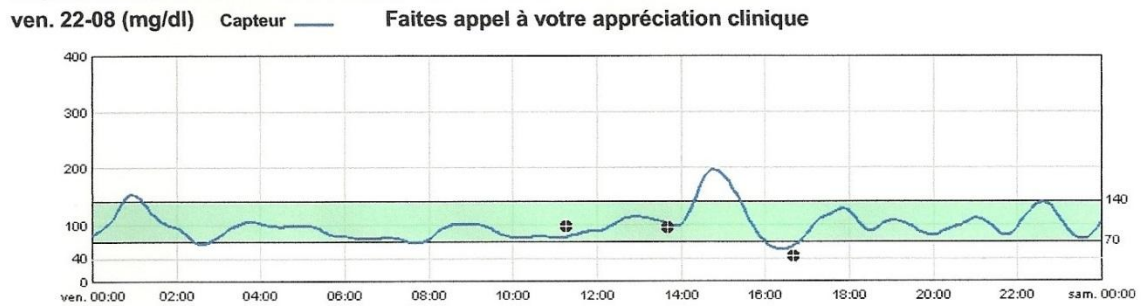
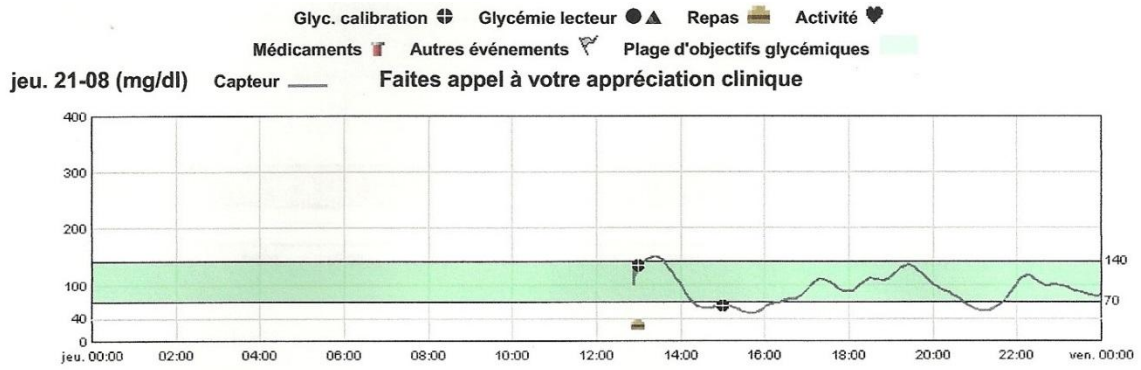




✓ Tracé holter patiente N°6 : GBP

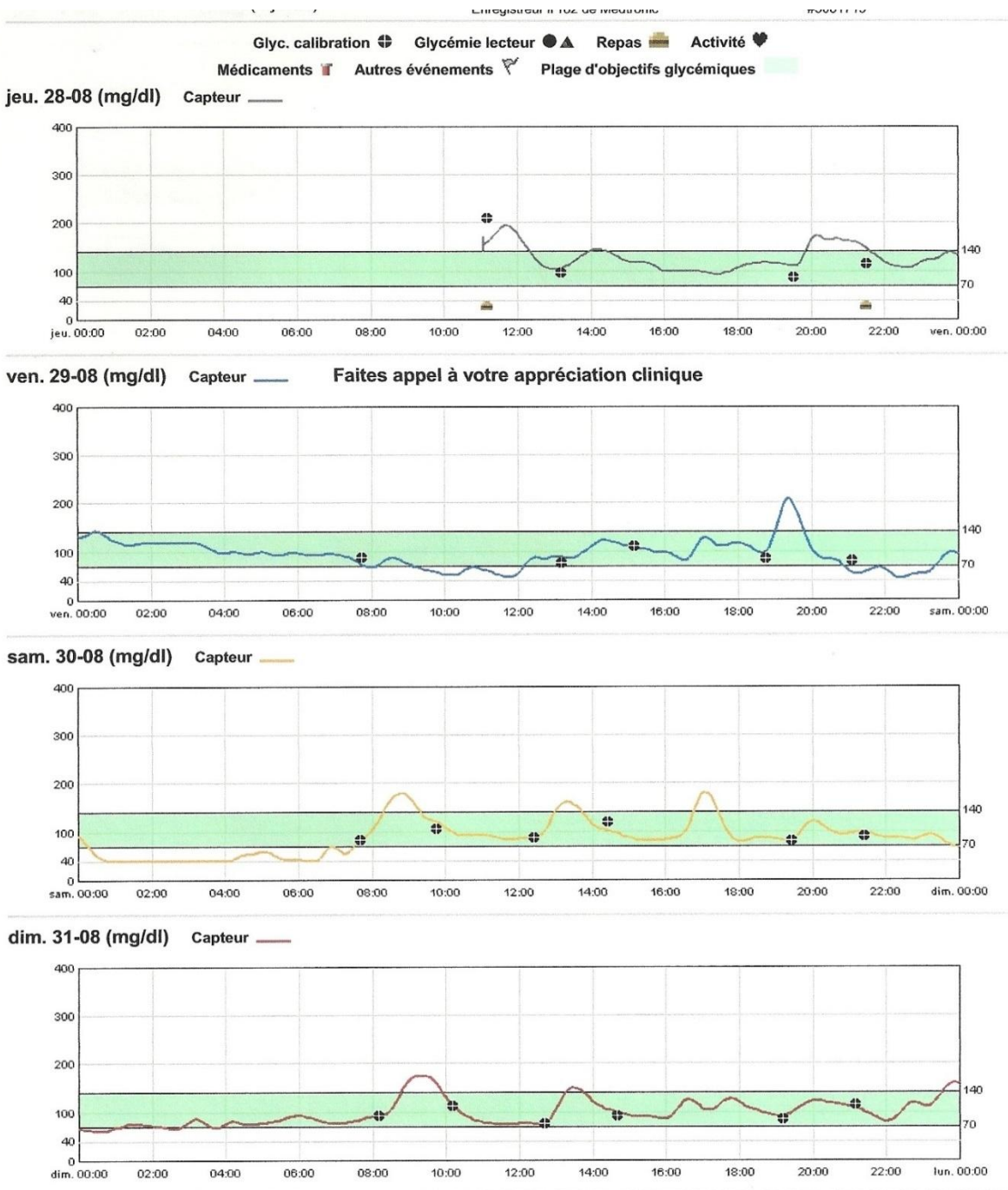


✓ Tracé holter patiente N°7 : GBP

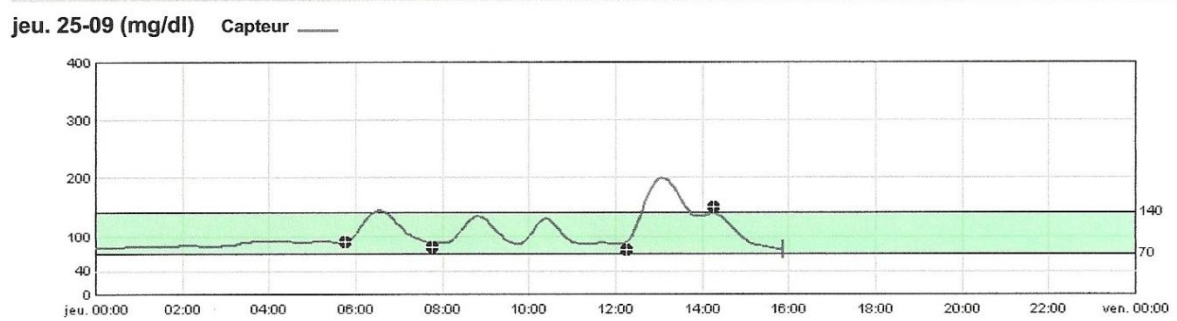
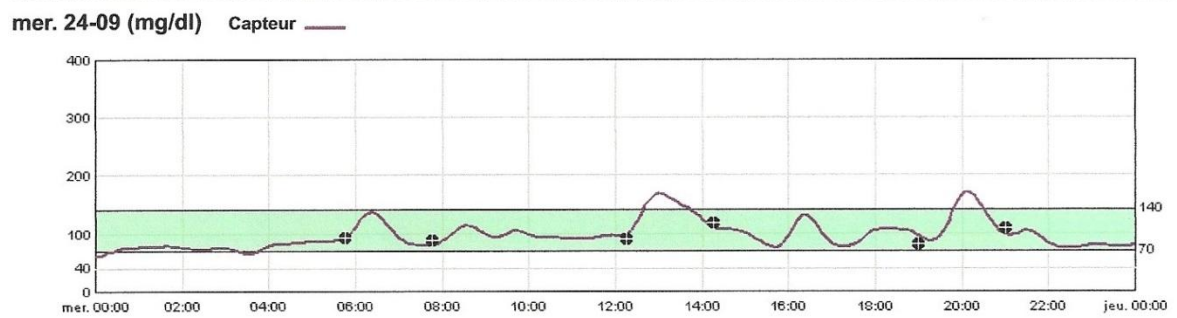
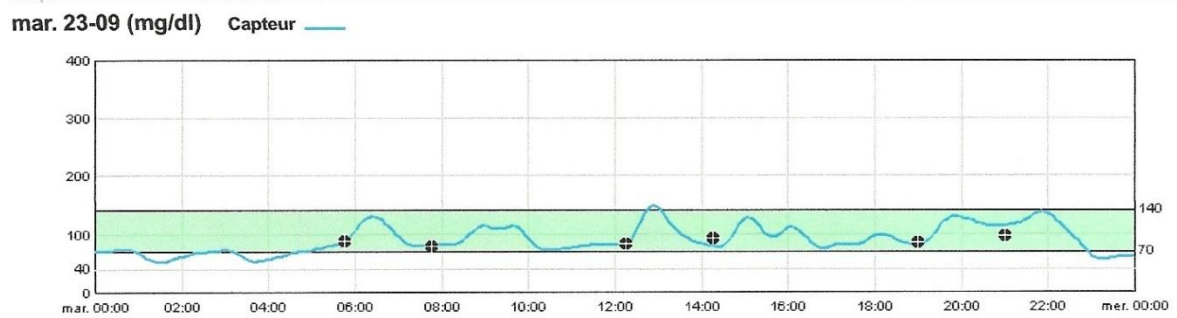
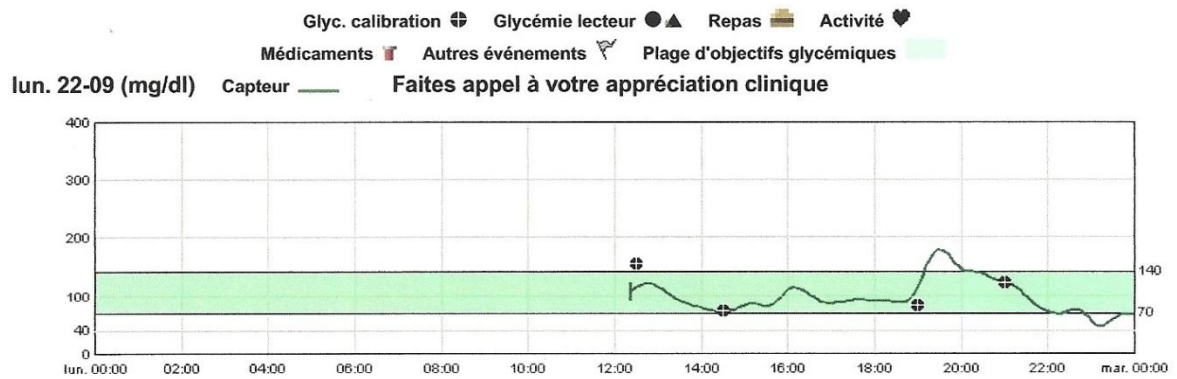




✓ Tracé holter patiente N°8 : GBP

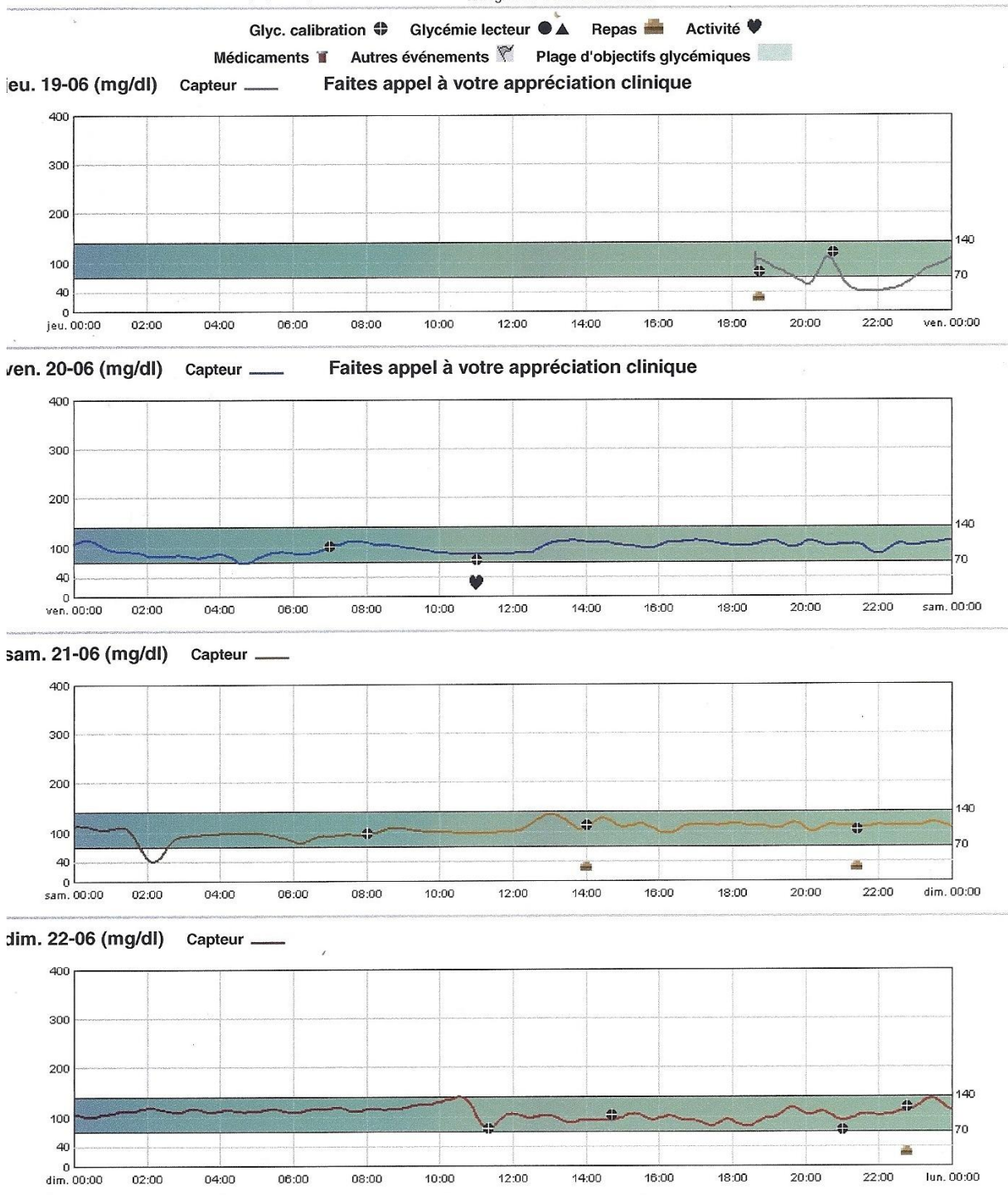


✓ Tracé holter patiente N°12 : GBP



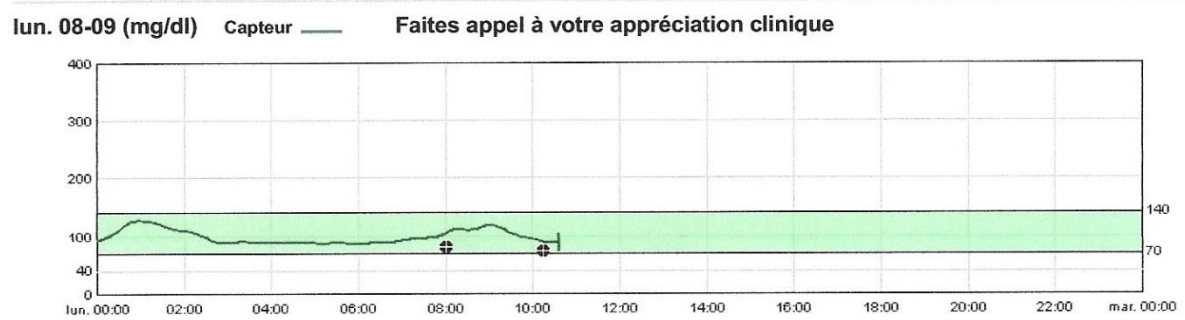
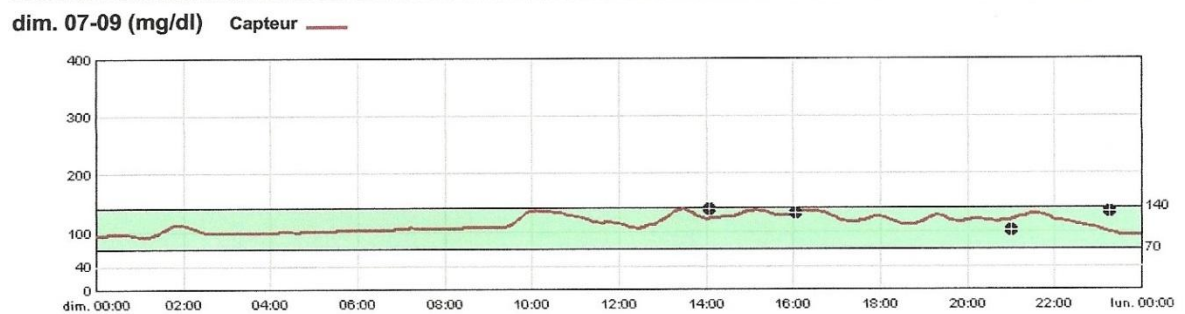
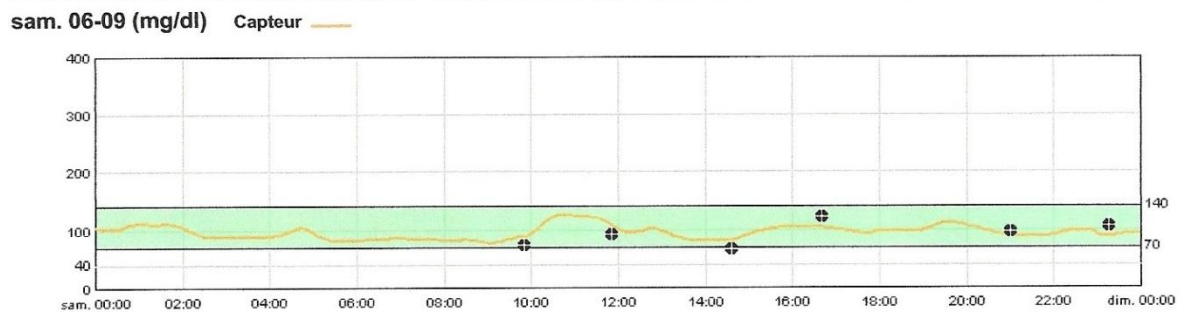
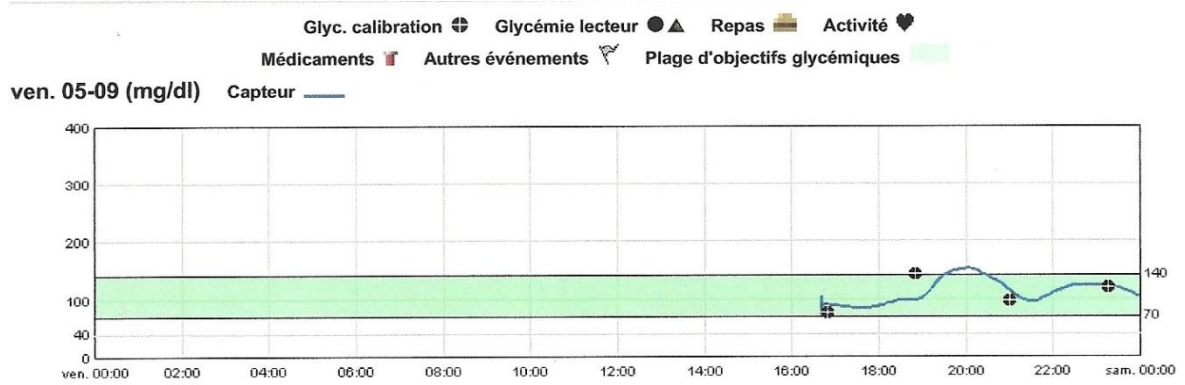
• **Tracé holter patiente opérée d'un duodéanal switch**

✓ Tracé patiente N° 2 : DS



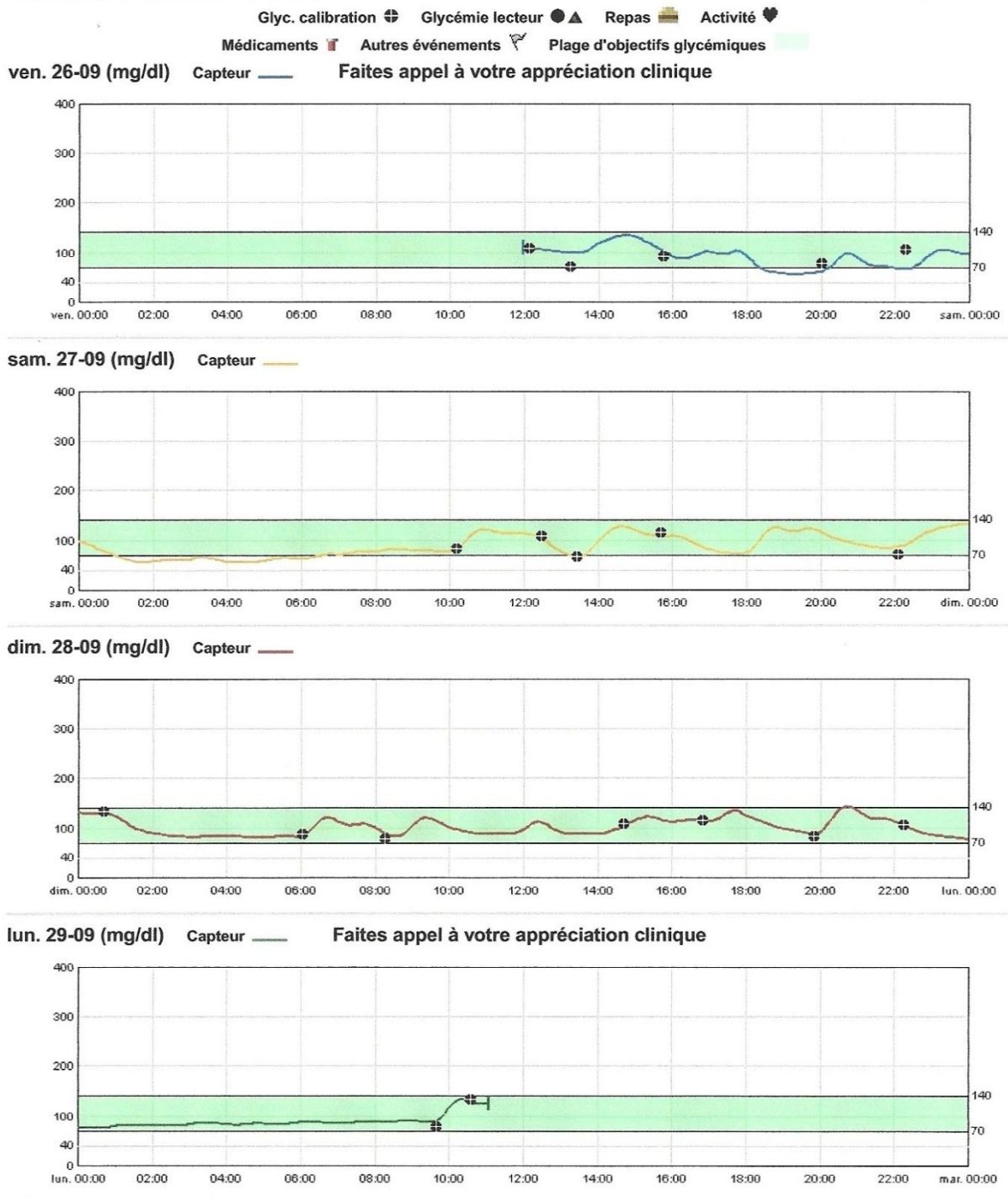
• Tracés holter patientes opérées d'une sleeve gastrectomie

✓ Tracé holter patiente N° 9 : SG



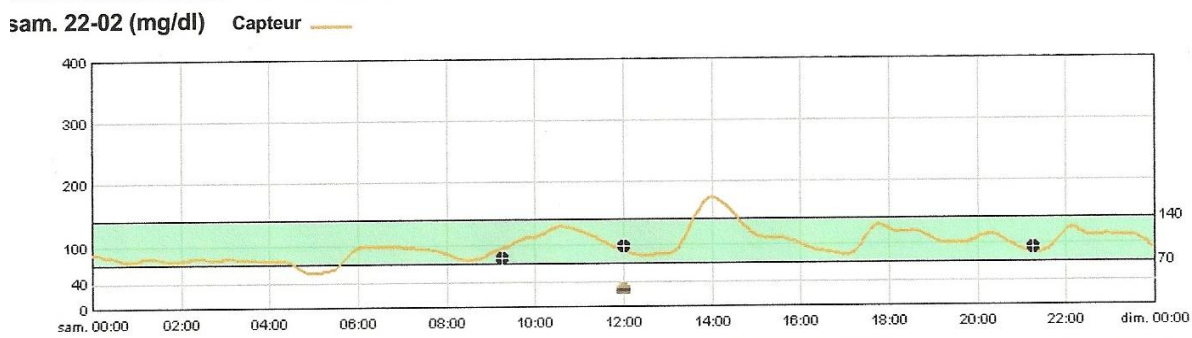
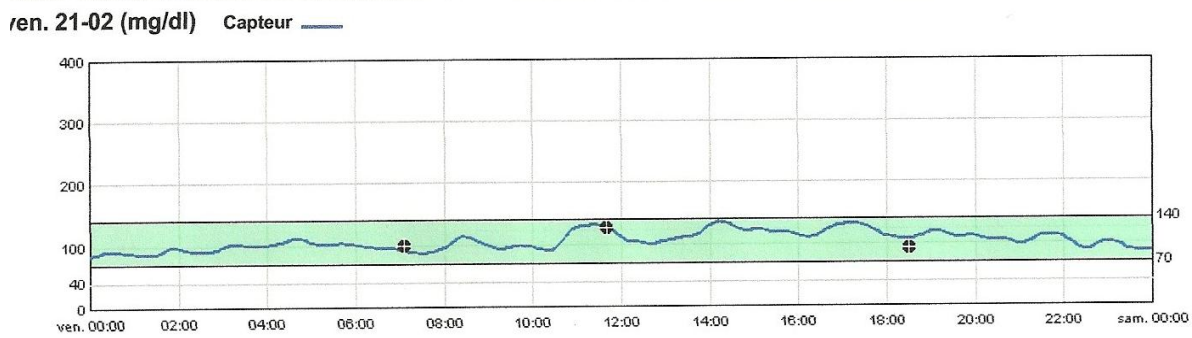
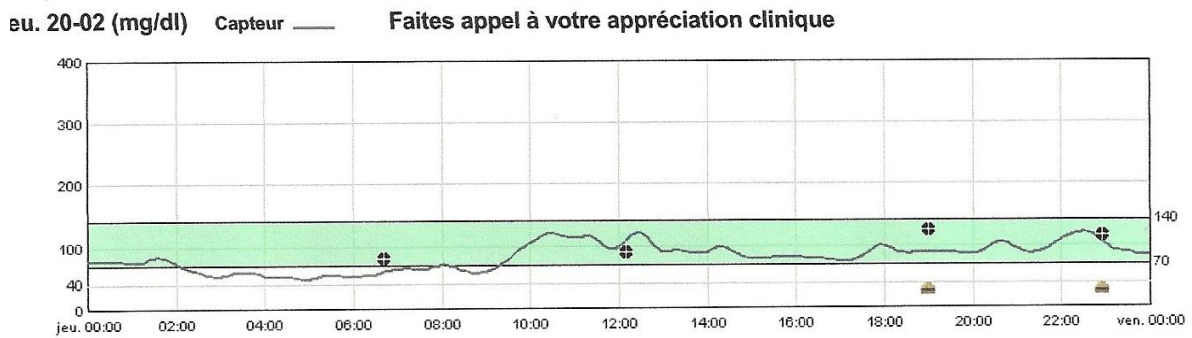
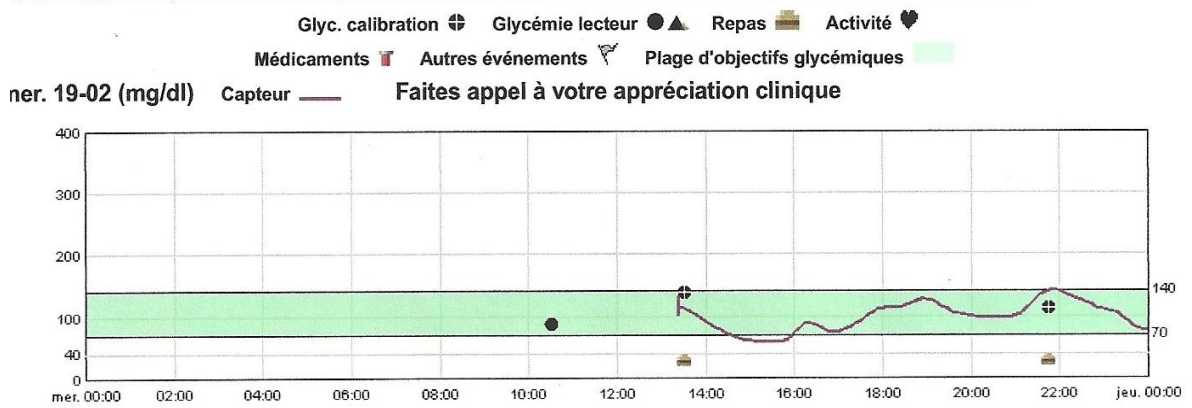


✓ Tracé holter patiente N°10 : SG

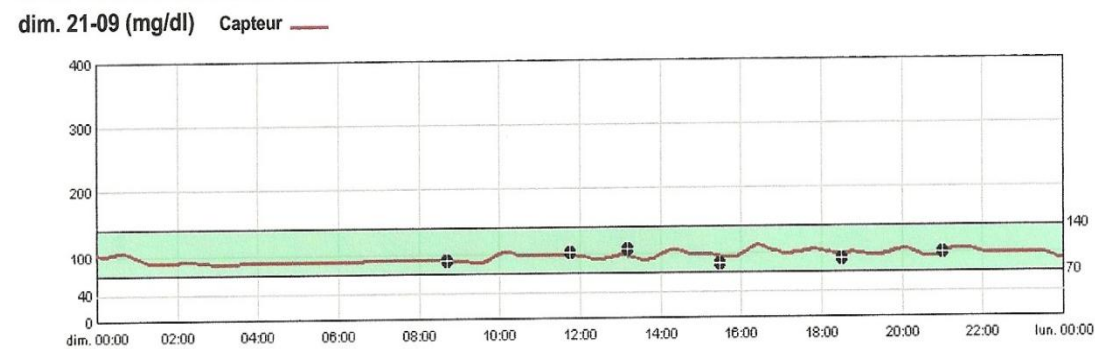
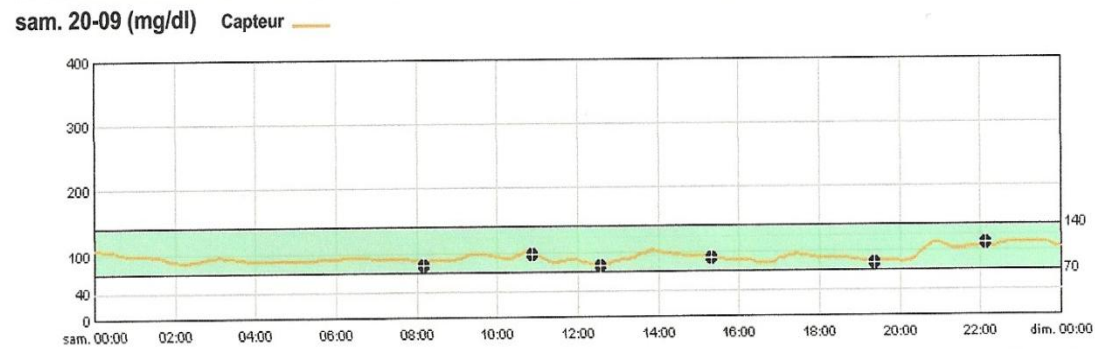
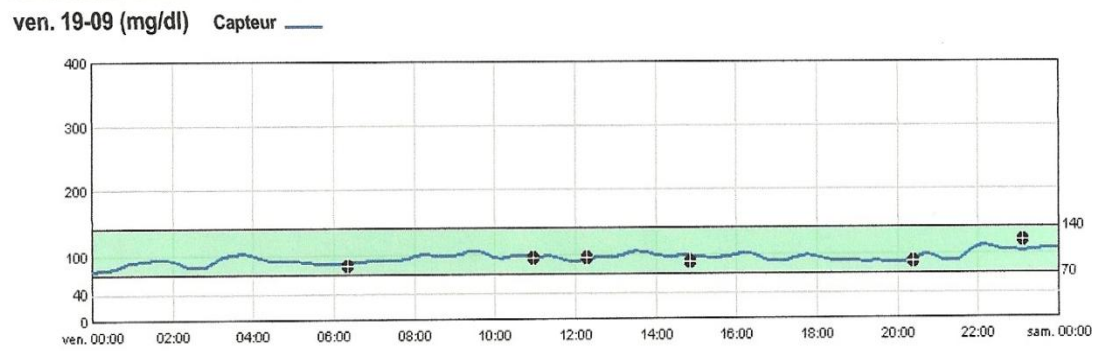
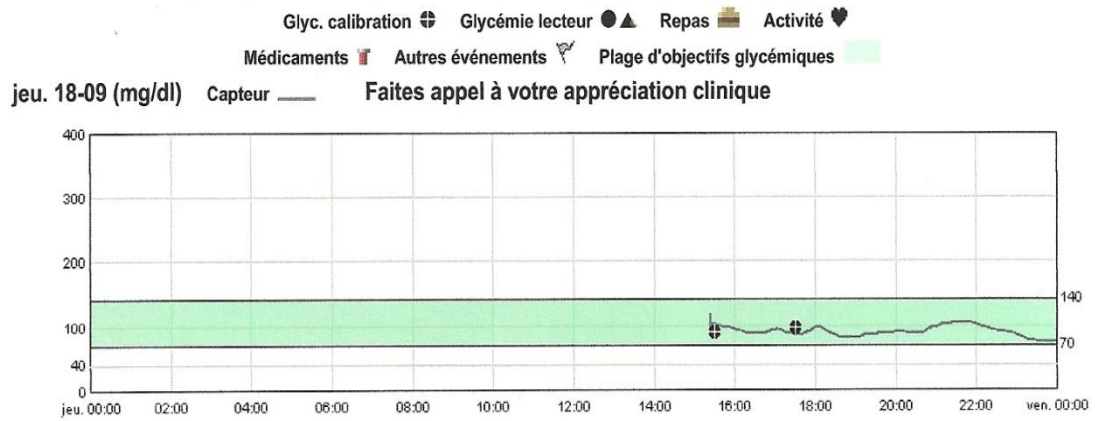


• Tracés holter patientes avec AG

✓ Tracé holter patiente N° 5 : AG



✓ Tracé holter patiente N°11 : AG

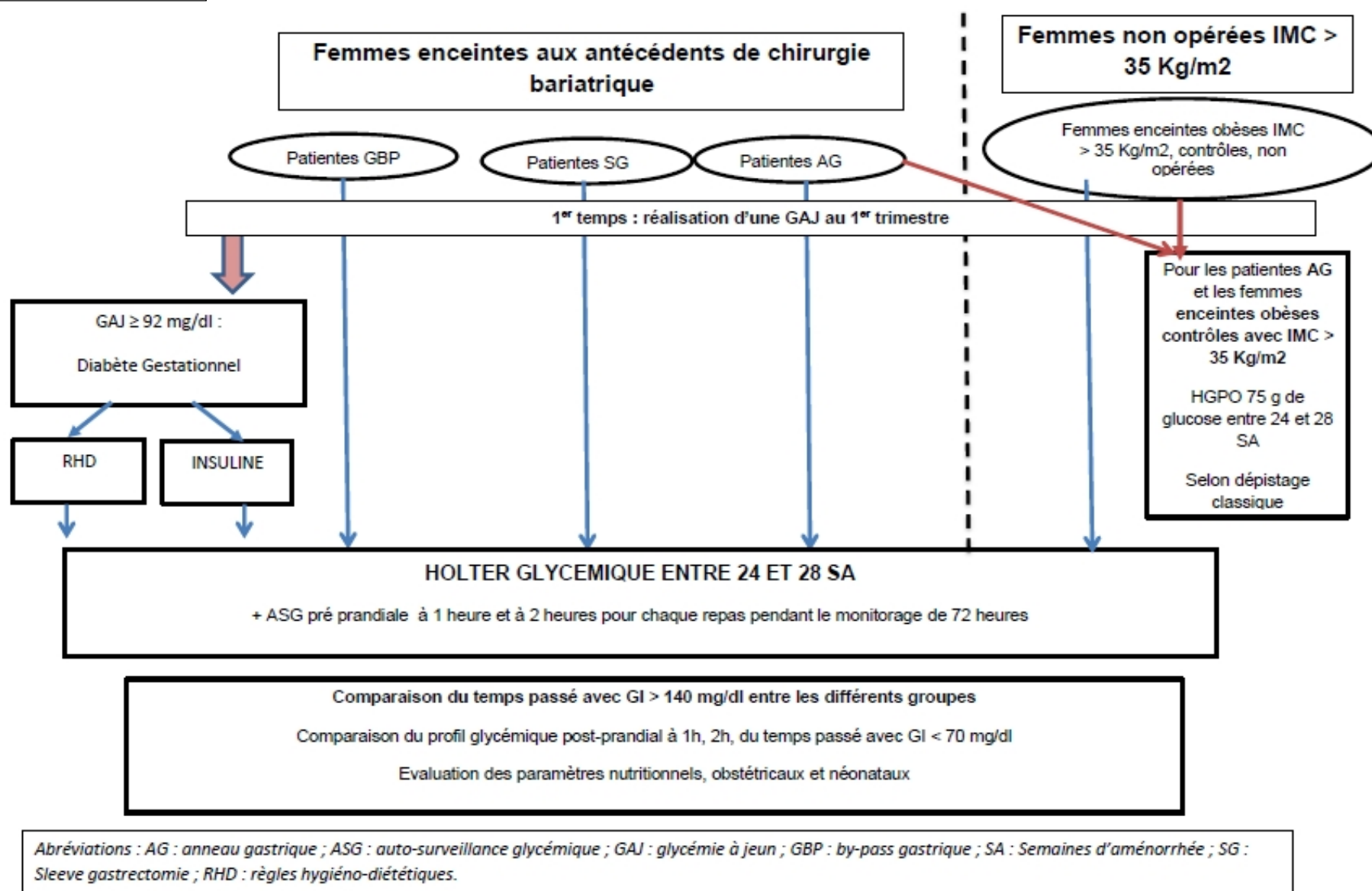


**ANNEXE 6 : Protocole pour la prochaine étude de cohorte**

PROMOTEUR	CHRU Lille
TITRE	Comparaison du profil glycémique de femmes enceintes opérées (by-pass gastrique, sleeve gastrectomie et anneau gastrique) et de femmes enceintes non opérées avec obésité sévère (IMC > 35 Kg/m <sup>2</sup> ).
NOMBRE DE CENTRES	1 : CHRU Lille
TYPE D'ETUDE	Etude de cohorte prospective
OBJECTIFS	<p><b><u>L'objectif principal :</u></b>  Comparer le temps passé en hyperglycémie &gt; 140 mg/dl mesuré par le CGMS entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée chez des femmes opérées (by-pass gastrique/ sleeve gastrectomie et anneau gastrique) versus celui de femmes obèses sévère (IMC &gt; 35Kg/m<sup>2</sup>), contrôles sans contexte chirurgical.</p> <p><b><u>Les objectifs secondaires :</u></b>  - Evaluer les paramètres obstétricaux et les paramètres nutritionnels de ces grossesses.  - Comparer le profil glycémique post-prandial entre les différentes chirurgies et les obèses contrôles non opérées.</p>
PLAN EXPERIMENTAL	Page suivante (page 84)
CRITERES D'EVALUATION	<p><b>Le critère de jugement principal :</b>  sera le temps passé avec un GI &gt; 140 mg/dl entre les différents groupes et selon la présence d'un DG dépisté au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse.</p> <p><b>Critères de jugement secondaires :</b>  - Comparaison des paramètres obstétricaux selon le temps passé avec un GI &gt; 140mg/dl et le temps passé avec une GI &lt; 70 mg/dl  - Description des paramètres nutritionnels de ces grossesses</p>
CRITERES D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientes enceintes âgées de 18 à 45 ans,</li> <li>- ayant bénéficié avant la grossesse d'une sleeve gastrectomie, d'un by-pass gastrique ou d'un anneau gastrique,</li> <li>- femmes non opérées enceintes obèses avec IMC &gt;35Kg/m<sup>2</sup>,</li> <li>- Grossesse unique au 1<sup>er</sup> trimestre.</li> </ul>
CRITERES DE NON INCLUSION	<p><b><u>Critères d'exclusion :</u></b>  - maladie chronique rénale, hépatique, cardiaque, néoplasique,  - prise de médicaments ayant un retentissement sur le métabolisme glucidique (corticoïdes, béta2mimétiques ou béta bloquant),  - grossesse gémellaire,  - refus de participation,  - personne placée sous protection juridique.</p>



## Plan Expérimental



**AUTEUR : Nom :** DERVEAUX

**Prénom :** Alexandra

**Date de Soutenance :** le jeudi 9 avril 2015

**Titre de la Thèse :** L'apport de la mesure continue de la glycémie interstitielle par holter glycémique au cours de la grossesse après chirurgie bariatrique

**Thèse - Médecine - Lille:** 2015

**Cadre de classement :** Nutrition, diabétologie

**DES + spécialité :** DES d'Endocrinologie-Diabétologie-Métabolisme, DESC de Nutrition

**Mots-clés :** grossesse - obésité - chirurgie bariatrique - mesure continue du glucose - diabète gestationnel

**Résumé : Contexte:** Chez les femmes enceintes aux antécédents de chirurgie bariatrique, il est difficile d'évaluer le métabolisme glucidique avec nos méthodes usuelles. Notre objectif était de décrire le profil glycémique entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée dans cette population à l'aide du holter glycémique, et de comparer ces données à une population de référence de femmes enceintes non opérées. **Méthode:** 12 femmes (7 opérées d'un bypass gastrique (GBP), 1 d'un duodéal switch (DS), 2 d'un anneau gastrique et 2 d'une sleeve gastrectomie), ont bénéficié de la pose d'un holter pendant 3 jours. Les glycémies interstitielles (GI) nocturnes, pré et post-prandiales (PP) incluant les GIPP à 1heure et à 2heures (GIPP 1h et 2h), le temps d'apparition du pic glycémique PP (TPicGIPP) et le temps passé au-delà de 140 mg/dl et sous 70 mg/dl ont été analysés. En parallèle, une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) a été réalisée pour dépister le diabète gestationnel (DG). Nos données ont ensuite été comparées à une population de référence de femmes enceintes non opérées, sans diabète, issue de la littérature (Yogev). **Résultats:** L'âge médian des femmes était de 28,5 ans, leur IMC pré-gestationnel de 34,4 kg/m<sup>2</sup> et le délai entre la chirurgie et la grossesse de 2,5 ans. Chez nos 12 patientes, la GIPP2h était plus basse et le TPicGIPP plus court comparativement aux femmes obèses de l'étude de Yogev (n= 15) (91,3±17,1 mg/dl vs 107,4±14 mg/dl, p=0,0125 et 55,1±17,1 min vs 88±31 min, p=0,003). Comparativement aux femmes non obèses de cette étude (n=42), seule la GIPP1h était plus haute (114,3±13,6 mg/dl vs 103,2±13 mg/dl, p=0,0127). Pour les 7 GBP, la GIPP2h était d'autant plus basse (82±16,3 mg/dl) et le TPicGIPP plus court (50,9±20,8 min) par rapport aux femmes obèses. Comparativement aux femmes non obèses, la GI nocturne, la GIPP2h étaient plus basses (65,4±10,8 mg/dl et 82±16,3 mg/dl respectivement) et la GIPP1h plus élevée (114,8±17,6 mg/dl). Aucune différence n'était observée sur la GI à jeun entre les groupes. Les nombreuses excursions au-delà de 140 mg/dl et sous 70 mg/dl n'étaient observées que dans le groupe GBP. Deux femmes GBP avaient les critères du DG à l'HGPO et 3 (1 DS et 2 GBP) ont été diagnostiquées sur le holter du fait d'une intolérance à l'HGPO. **Conclusion:** Le holter est utile pour analyser le profil particulier de ces femmes opérées, quand il est difficile de dépister le DG, surtout après GBP. Ces spécificités sont dues à la chirurgie et aux modifications hormonales.

**Composition du Jury :**

**Président :** Madame le Professeur ROMON - ROUSSEAUX Monique

**Asseseurs :** Madame le Professeur LIBBRECHT - VAMBERGUE Anne, Monsieur le Professeur DERUELLE Philippe, Monsieur le Professeur CAIAZZO Robert, Madame le Docteur PIGEYRE Marie.