

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

**THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Impact de l'utilisation du lecteur Freestyle libre sur l'équilibre métabolique  
et les complications materno-fœtales au cours de grossesses de patientes  
diabétiques de type 1**

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2020 à 18 heures  
A la Faculté de Médecine Henri Warembourg Pôle Formation  
**Par Kenza FAIZ - STITOU**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Damien SUBTIL**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Pierre FONTAINE**

**Monsieur le Docteur Thameur RAKZA**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Professeur Anne VAMBERGUE**

---

## **AVERTISSEMENT**

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



# ABREVIATIONS

**DT1** : Diabète de type 1

**FL** : Freestyle Libre

**ASG** : Autosurveillance glycémique capillaire

**CGM** : Mesure Continue du Glucose

**HbA1c** : Hémoglobine glyquée

**ADA** : American Diabetes Association

**CHRU** : Centre Hospitalier Régional Universitaire

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**IC** : Intervalle de Confiance

**FCS** : Fausse couche spontanée

**LGA** : Large for Gestational Age

**RCIU** : Retard de Croissance Intra-Utérin

**SA** : semaine d'aménorrhée

# Table des matières

|  |    |
|--|----|
| Résumé.....  | 6  |
| Introduction .....   | 8  |
| 1) Rappels sur le diabète de type 1.....   | 8  |
| a) Diagnostic.....   | 8  |
| b) Physiopathologie .....  | 8  |
| c) Epidémiologie .....   | 10 |
| 2) Diabète et grossesse .....  | 11 |
| a) Les complications materno-fœtales associées au diabète .....  | 11 |
| b) La prise en charge des grossesses de diabétiques de type 1 .....  | 14 |
| c) Les recommandations (selon l'ADA 2020 et la Société Française de Diabétologie) pour la prise en charge de la grossesse des patientes diabétiques de type 1. (16) (29) ....                            | 15 |
| d) Les recommandations concernant l'utilisation de CGM pendant les grossesses de patientes diabétiques de type 1, selon « Recommendations From the International Consensus on Time in Range » (30) ..... | 16 |
| 3) Freestyle Libre .....   | 21 |
| a) Système Freestyle Libre .....   | 21 |
| b) Freestyle libre et grossesse.....   | 23 |
| Objectif.....  | 26 |
| Matériels et méthodes.....   | 26 |
| 1) Design de l'étude .....   | 26 |
| 2) Participants .....  | 27 |
| 3) Les données cliniques de la population .....  | 27 |
| 4) Les données Freestyle Libre.....  | 31 |
| 5) Les données biologiques .....   | 32 |
| 6) Analyse Statistique .....   | 32 |
| Résultats .....  | 33 |
| 1) Population de l'étude (Figure 5).....   | 33 |
| 2) Caractéristiques maternelles dans chaque groupe.....  | 34 |
| 3) Données métaboliques dans chaque groupe.....  | 35 |
| a) HbA1c au cours de la grossesse .....  | 35 |
| b) Besoins insuliniques au cours de la grossesse .....   | 36 |
| 4) Complications maternofoetales : comparaison entre groupe Freestyle Libre versus groupe « Autosurveillance glycémique » .....  | 38 |
| 5) Analyse du groupe Freestyle Libre .....   | 40 |
| a) Comparaison entre HbA1c et HbA1c estimée .....  | 40 |
| b) Données du lecteur Freestyle Libre.....   | 41 |
| c) Complications materno-foetales .....  | 42 |
| Discussion.....  | 50 |
| Conclusion .....   | 62 |
| Références.....  | 63 |

# Résumé

**Contexte et objectif** : Malgré l'optimisation de l'équilibre métabolique eu cours de la grossesse des patientes diabétiques de type 1, les complications materno-fœtales restent supérieures en comparaison avec la population non diabétique. Le Freestyle Libre est un dispositif récent dans la gestion du diabète. Notre objectif est de comparer les complications maternofoetales des patientes DT1 utilisant le Freestyle Libre à celles des patientes utilisant l'Autosurveillance glycémique capillaire (ASG) et de comparer les données métaboliques du Freestyle Libre en fonction de l'existence ou non d'une macrosomie fœtale.

**Patients et méthodes** : Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective monocentrique non randomisée au sein du CHRU de Lille de 2017 à 2020. Les données clinico-biologiques concernant les caractéristiques pré-conceptionnelles, les complications materno-fœtales et les données métaboliques du Freestyle Libre ont été analysées et comparées à 8-12 SA, 24-28 SA, 30-33 SA et 35-37 SA.

**Résultats** : 153 grossesses sur 400 concernaient des femmes DT1. 77 dans le groupe FL et 76 dans le groupe ASG, d'âge moyen de 31 ans, de durée du diabète en moyenne de 15 ans, d'IMC moyen à 25 kg/m<sup>2</sup>, une HbA1c préconceptionnelle à 7,1% FL et 7,2% ASG. Les deux groupes différaient significativement pour la modalité de traitement : pompe à insuline sous-cutanée 83,1% FL vs 60,5% ASG, et multi-injection d'insuline 16,8% FL vs 39,4 ASG, p =0,003. Les HbA1c au cours de la grossesse ne différaient pas significativement entre les deux groupes. Le ratio dose totale d'insuline/poids était diminué dans le groupe FSL entre 24-28 SA 0.78 ± 0,25 vs 0.9 ± 0,3 ASG (p =0,0314), 30-33 SA : 0.89 ± 0,26 vs 1.05 ± 0,35 ASG (p =0,01) et 35-37 SA 0.88 ± 0,3 vs 1.04 ± 0,3 (p : 0,019). Il y avait une réduction des fausses couches spontanées (FCS) dans le groupe FL 5,26% vs 20% ASG, p =0,0129. Une augmentation des scores d'APGAR ≤ 7 à 1 minute dans le groupe FL 13,8% vs 5,8% ASG, p =0,007 et à 5

minutes dans le groupe FSL 8,6 vs 1,9% ASG, p : <0,001. Il n'y avait pas de différence significative concernant les autres complications materno-fœtales entre les deux groupes, notamment la macrosomie  $\geq 4$  kg et le LGA. Il existait une corrélation négative entre le poids de naissance et le temps cible du 1<sup>er</sup> au début du 3<sup>e</sup> trimestre, les épisodes d'hypoglycémie au 2<sup>e</sup> trimestre, l'HbA1c estimée et la glycémie moyenne à 35-37 SA. Elle était positive avec le temps au-dessus cible au 2<sup>e</sup> trimestre et à 30-33SA, la dose totale d'insuline, le ratio dose totale d'insuline/poids, l'HbA1c estimée et la glycémie moyenne au 2<sup>e</sup> trimestre.

**Conclusion :** L'intérêt de l'utilisation du dispositif Freestyle Libre par rapport à l'autosurveillance glycémique capillaire permettant une meilleure gestion de l'équilibre métabolique est qu'il devrait permettre d'obtenir une réduction des complications maternofoetales avec dans notre travail une diminution du taux de FCS. Il aiderait également à la réduction du taux de macrosomie même si ceci n'a pas pu être démontré en raison de notre effectif. Ce travail permet par ailleurs d'évaluer la relation entre les cinétiques des variables du Freestyle Libre à différents moments de la grossesse et le poids fœtal. Des études avec des effectifs plus importants sont nécessaires afin de corroborer ces premiers résultats.

**Mots-clés :** Diabète de type 1, Freestyle Libre, grossesse

# Introduction

## 1) Rappels sur le diabète de type 1

### a) Diagnostic

Selon l'OMS, le diagnostic de diabète sucré est basé sur une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L à deux reprises, une glycémie aléatoire supérieure à 2 g/L avec des symptômes d'hyperglycémie. (1)

L'affirmation du diabète de type 1 peut être clinique si l'hyperglycémie est associée à la triade classique « maigreur/cétose/âge < 35 ans ». Si l'un des critères manque, il est préférable de s'aider de paramètres immunogénétiques tels que les auto-anticorps et, plus accessoirement, le typage HLA. La mesure du peptide C basal ou après stimulation est rarement nécessaire, hors protocole de recherche, où la sécrétion endogène résiduelle doit être mesurée. (1)

Si ces marqueurs sont négatifs, il faudra éliminer les autres formes de diabète pouvant ressembler au type 1 (diabètes MODY 1 et 3, diabètes secondaires à une mutation du gène de l'insuline, diabètes mitochondriaux ou le syndrome de Wolfram). L'interrogatoire et l'histoire familiale permettront d'orienter la demande de confirmation au moyen du diagnostic moléculaire de l'anomalie génétique (1).

### b) Physiopathologie

Le diabète de type 1 est caractérisé par une carence absolue en insuline, due à la destruction des cellules bêta pancréatiques dont le mécanisme habituel est l'auto-immunité.

On distingue dans la classification de l'American Diabetes Association, qui fait référence, deux sous-types :

- le diabète de type 1 auto-immun, le plus fréquent (il représente plus de 90 % des cas en Europe), incluant le type 1 lent ou LADA.
- le diabète de type 1 idiopathique (caractérisé par l'absence d'auto-anticorps). Il s'agit d'un cadre nosologique mal défini, incluant les diabètes céto-siques du sujet noir originaire d'Afrique subsaharienne et les diabètes suraigus japonais. (1)



Le diabète de type 1 est une maladie polygénique héréditaire (2)

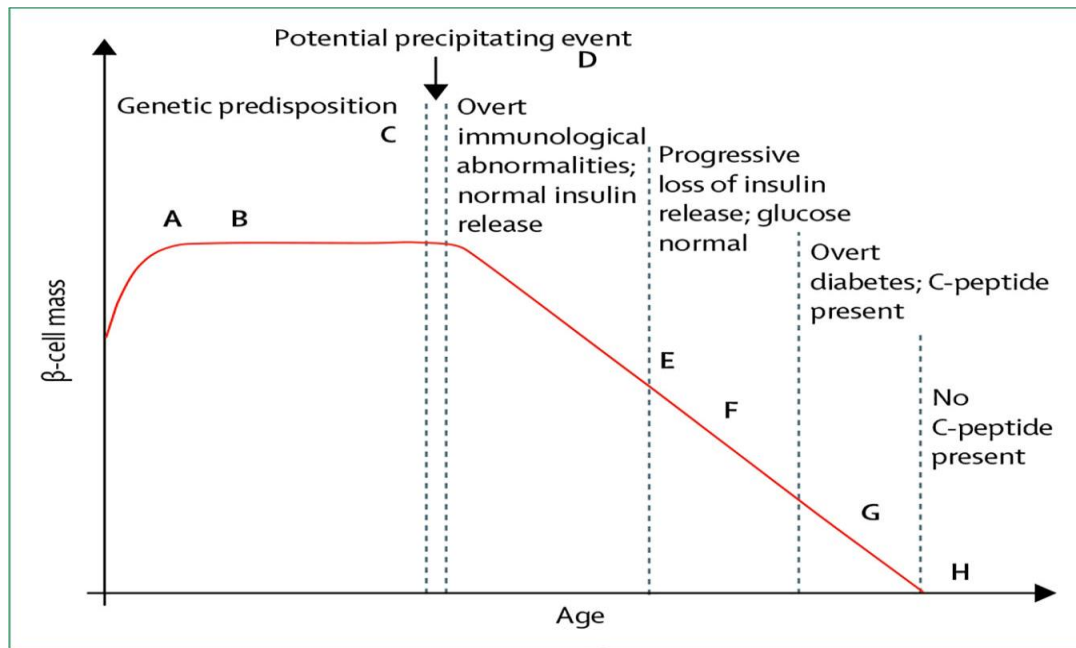
Les principaux gènes de prédisposition appartiennent au complexe majeur d'histocompatibilité : HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DQB1\*0201 et HLA-DQB1\*0302. D'autres HLA sont protecteurs : HLA-DR2, -DQ, -W1-2 et -DQB1\*0602. (3) (1)

Les principaux auto-antigènes ciblés par la réponse immune sont l'insuline et la pro-insuline, la GAD (décarboxylase de l'acide glutamique), l'IA2 (islet antigen number 2, apparenté à une tyrosine phosphatase) et Zn T-8 (Slc30A8).

La fréquence des autres maladies auto-immunes associées (10 à 15 %) et/ou des anticorps spécifiques d'organes (30 %) fait entrer le diabète de type 1 dans le cadre des syndromes poly-endocriniens auto-immuns (APS1 et APS2). (1)

La lésion pancréatique est l'insulite (inflammation de l'îlot de Langerhans), siège de la destruction des cellules bêta par les lymphocytes cytotoxiques (4).

L'histoire naturelle reconstruite d'après l'étude des modèles animaux et des études de familles est illustrée par la Figure 1 (Schéma dit de G. Eisenbarth). Se succèdent une phase préclinique où les mécanismes immuns détruisent les cellules bêta, un diagnostic clinique correspondant à la destruction de plus de 85 % de la masse des cellules bêta et une phase clinique séquellaire où les quelques cellules restantes seraient appelées à disparaître complètement. Ce modèle laisse persister encore beaucoup d'inconnues sur la rapidité des phénomènes (en mois ou années), l'existence d'étapes de non-retour, le rôle des phénomènes de régénération des cellules bêta. (1)



**Figure 1** : Modèle de G.Eisenbarth, histoire naturelle du diabète de type 1

### c) Epidémiologie

En 2019, 463 millions de personnes dans le monde vivent avec le diabète (5).

Le diabète de type 1 représente environ 10% des cas de diabètes en France et dans le monde.

La moitié des cas se déclare avant l'âge de 20 ans. Actuellement en France, l'incidence du diabète de type 1 est d'environ 15 cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans. Ce chiffre varie d'un pays à l'autre, avec en Europe un gradient nord-sud marqué par une prévalence plus importante au Nord. Le sex-ratio est de 1 (1).

Depuis une vingtaine d'années, le nombre de personnes atteintes de diabète de type 1 ne cesse d'augmenter, au rythme de 3 à 4% par an (6).

## **2) Diabète et grossesse**

La prévalence des diabètes gestationnels et pré-gestationnel de type 2 continue d'augmenter en raison de l'accroissement de l'obésité dans le monde, par rapport à celle du diabète pré-gestationnel de type 1 (7).

Toutefois, en France, d'après Billionnet C et al sur 796 346 accouchement en 2012, 7,24 % des femmes auraient présenté un diabète gestationnel au cours de leur grossesse, 0,16% un diabète pré-gestationnel de type 1 et 0,24% un diabète pré-gestationnel de type 2 (8).

### **a) Les complications materno-fœtales associées au diabète**

Le taux de mortinatalité chez les femmes atteintes de diabète de type 1 et de type 2 a diminué depuis 2002-2003 avec l'amélioration de la qualité de leur prise en charge. (9)

Cependant, les risques materno-fœtaux en termes de morbi-mortalité restent plus importants chez les patientes ayant un diabète préexistant à la grossesse que ce soit un diabète de type 1 ou de type 2 (10), avec un risque supérieur de complications plus spécifiquement dans le diabète de type 1.

En effet, elles présentent un risque plus important d'accouchement par déclenchement, par césarienne, d'avortement spontané précoce, de mort fœtale in-utero, de malformations fœtales, de prééclampsie, de macrosomie, de retard de croissance intra-utérin, de prématurité, de dystocie des épaules, de détresse respiratoire périnatale, d'hypoglycémie néonatale et d'hyperbilirubinémie néonatale (11).

Une grande cohorte nationale Française a étudié le risque de complications périnatales selon le type de diabète pendant la grossesse : (8)

|  | <b>Diabète de type 1</b>                                 | <b>Diabète de type 2</b>                    | <b>Diabète gestationnel</b>                 | <b>Absence de diabète</b> |
|--|--|---|---|---------------------------|
| <b>Prévalence (%)</b>                              | 0,16   | 0,24  | 6,4   | 93,2                      |
| <b>Âge maternel (ans)</b>                          | 30,3   | 33,3  | 32  | 29,5                      |
| <b>Prématurité (%)</b>                             | <b>24,9</b><br><b>OR 5,5 (IC<sub>95</sub> : 4,9-6,3)</b> | 16,1<br>OR 3,3 (IC <sub>95</sub> : 2,9-3,6) | 7,2<br>OR 1,2 (IC <sub>95</sub> : 1,1-1,2)  | 5,4<br>OR 1               |
| <b>Césarienne (%)</b>                              | <b>57,7</b><br><b>OR 4,3 (IC<sub>95</sub> : 3,8-4,8)</b> | 49,2<br>OR 2,9 (IC <sub>95</sub> : 2,7-3,2) | 29,1<br>OR 1,5 (IC <sub>95</sub> : 1,4-1,5) | 19,8<br>OR 1              |
| <b>Prééclampsie (%)</b>                            | <b>9,2</b><br><b>OR 6,7 (IC<sub>95</sub> : 5,6-8,2)</b>  | 5,9<br>OR 3,9 (IC <sub>95</sub> : 3,2-4,7)  | 2,4<br>OR 1,5 (IC <sub>95</sub> : 1,5-1,6)  | 1,5<br>OR 1               |
| <b>Mort fœtale après 22 SG</b>                     | <b>11/1 000</b>  | 6/1 000                                     | 1/1 000                                     | 3/1 000                   |
| <b>Macrosomie (%)</b>                              | <b>42,5</b><br><b>OR 7,0 (IC<sub>95</sub> : 6,1-8)</b>   | 30,4<br>OR 3,9 (IC <sub>95</sub> : 3,2-4,7) | 15,7<br>OR 1,7 (IC <sub>95</sub> : 1,7-1,8) | 9,4<br>OR 1               |
| <b>Fracture clavicule OR (IC<sub>95</sub>)</b>     | <b>7,3 (4,2-12,9)</b>                                    | 2,7 (1,3-5,5)                               | 1,1 (0,9-1,3)                               | 1                         |
| <b>Malformation cardiaque OR (IC<sub>95</sub>)</b> | <b>4,4 (3-6,5)</b>                                       | 3,2 (2,2-4,7)                               | 1,1 ( 1-1,2)                                | 1                         |
| <b>Détresse respiratoire OR (IC<sub>95</sub>)</b>  | <b>2,6 (2-3,4)</b>                                       | 1,9 (1,5-2,5)                               | 1,2 (1,1-1,2)                               | 1                         |

Type de diabète et complications périnatales en 2011, données françaises de la CNAM, selon Billionnet C et al.

Plus récemment, l'étude CONCEPTT de 2017, une étude multicentrique nord-américaine (Canada, USA) et européenne (Angleterre, Ecosse, Espagne et Italie) chez 325 femmes diabétiques de type 1, randomisées selon l'utilisation ou non d'une surveillance par mesure continue du glucose met en évidence dans le groupe ayant le meilleur contrôle glycémique (CGM) (84% d'origine européenne avec un âge moyen de 31,5 ans, un IMC pré-gestationnel moyen à 25,3 kg/m<sup>2</sup>, 17 ans d'ancienneté du diabète en moyenne, une HbA1c pré-conceptionnelle à 7,37%, 45% sous pompe à insuline sous-cutanée et 55% en multi-injection d'insuline) (12) :

- 63 % de césariennes
- 27 % d'hospitalisation en soin intensif néonatal de haut niveau pendant plus de

24 heures

- 25 % d'hyperbilirubinémie néonatale
- 23 % de macrosomie (poids à la naissance  $\geq$  4 kg)
- 15 % d'hypoglycémie néonatale
- 9 % de prééclampsie
- 9 % de détresse respiratoire
- 5 % d'avortement spontané précoce
- 5 % de naissance prématurées avant 34 semaines d'aménorrhée et 38% avant 37 semaines d'aménorrhées
- 2 % de malformations fœtales
- 2 % de retard de croissance intra-utérin
- 1% de dystocie des épaules

Dans une revue de la littérature plus ancienne menée en 2013, sur 14099 femmes diabétiques de type 1, les malformations congénitales représentaient 5% des grossesses diabétiques de type 1 contre 2,1% des grossesses des patientes non diabétiques, la mortalité périnatale 2,7 % contre 0,72%, la prématurité 25% contre 6% et la macrosomie 54,2% contre 10% dans la population générale (11).

Les complications materno-foetales chez les patientes diabétiques de type 1 sont principalement en lien avec le déséquilibre du diabète. En premier : l'hyperglycémie, notamment les pics hyperglycémiques prandiaux, puis le risque d'hypoglycémie majeure au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse.

Par ailleurs, la grossesse chez les patientes diabétiques de type 1 représente un état propice à la survenue d'une cétose diabétique à des niveaux de glycémie bas au moindre facteur précipitant (13). La variabilité glycémique a donc un impact sur les complications du diabète et materno-foetales (14).

Il existe une amélioration du risque de complications materno-foetales chez les patientes

diabétiques de type 1 enceintes avec l'avènement des progrès technologiques dans la prise en charge du diabète de type 1, notamment l'utilisation d'analogues de l'insuline, de la pompe à insuline sous-cutanée et la mesure continue du glucose (CGM).

Malgré cette amélioration, les objectifs en termes de réduction des complications materno-fœtales des diabétiques de type 1 (déclaration de Saint Vincent de 1989) ne sont pas atteints, avec un risque majoré 2 à 5 fois plus important que dans la population générale (15).

### **b) La prise en charge des grossesses de diabétiques de type 1**

Les femmes atteintes de diabète de type 1 ont besoin d'une prise en charge rapprochée et multidisciplinaire pendant la période pré-conceptionnelle, la grossesse et le post-partum (14).

Les dernières recommandations de l'American Diabetes Association (ADA) publiées en 2020 recommandent une planification des grossesses chez les patientes diabétiques de type 1, avec en période pré-conceptionnelle un contrôle glycémique strict permettant d'obtenir une HbA1c < 6,5%, sans hypoglycémie significative, afin de réduire le risque de malformations congénitales, de prééclampsie, de macrosomie principalement (16).

En effet, une glycémie élevée lors de la période conceptionnelle et au début du premier trimestre est associée à des taux accrus de malformations congénitales (17). Une HbA1c plus élevée au début de la grossesse est également associée à une prévalence plus élevée d'avortements spontanés (18) (19), de mort fœtale intra-utérine (20), de prééclampsie (21), d'accouchements prématurés (22) (23) et de mortalité périnatale (24).

Pendant la grossesse, en raison d'une augmentation du turn-over des globules rouges (25), l'objectif d'HbA1c est <6%, sans hypoglycémie excessive. L'atteinte de cet objectif doit passer par un contrôle de la glycémie pré et post-prandiale selon des objectifs précis (cf les recommandations ci-dessous). Certains travaux ont tenté de définir de nouvelles cibles d'HbA1c au cours de la grossesse, chez des patientes non diabétiques. Notamment, l'étude d'O'Connor et al en 2012 : normes d'HbA1c au 1<sup>er</sup> trimestre : 4,2-5,4% ; au 2<sup>e</sup> trimestre : 3,9-5,5% ; au 3<sup>e</sup> trimestre : 4,1-5,8% (26).

L'utilisation de la surveillance du glucose en continue (CGM) en complément peut aider à atteindre les objectifs d'HbA1c. L'atteinte de cet objectif d'HbA1c passe par une insulinothérapie optimisée associée à un suivi nutritionnel rapproché afin d'optimiser les règles hygiéno-diététiques pour éviter les excursions glycémiques (16).

L'insulinothérapie sous forme injectable par schéma basal-bolus ou par pompe à insuline sous cutanée (CSII) sont deux approches efficaces pendant la grossesse (27).

L'insulinothérapie est à adapter aux besoins insuliniques qui varient au cours de la grossesse : ils diminuent lors du 1<sup>er</sup> trimestre avec un risque accru d'hypoglycémie (amélioration de l'insulino-sensibilité), puis les besoins réaugmentent lors du 2<sup>e</sup> trimestre (augmentation de l'insulino-résistance placentaire), pour doubler voire tripler au début du 3<sup>e</sup> trimestre et enfin une décroissance à la fin du 3<sup>e</sup> trimestre (vieillesse placentaire) (28).

**c) Les recommandations (selon l'ADA 2020 et la Société Française de Diabétologie) pour la prise en charge de la grossesse des patientes diabétiques de type 1. (16) (29)**

**En pré-conceptionnel :**

Un **suivi multidisciplinaire.**

Un **conseil pré-conceptionnel :**

- Dès l'adolescence
- Discussion de la planification d'une éventuelle grossesse
- Une contraception efficace jusqu'à l'obtention d'une HbA1c dans les objectifs

**Objectif d'HbA1c < 6,5% :**

- Explication de l'importance de l'atteinte de l'objectif d'HbA1C afin de réduire :
  - Le risque de malformations congénitales, de prééclampsie, de macrosomie et les autres complications.
  - Le risque de développer ou d'aggraver une rétinopathie diabétique.
- Par l'obtention de glycémies dans les objectifs en toute sécurité

## **Pendant la grossesse :**

**Objectif d'HbA1c < 6% sans hypoglycémie significative**, l'objectif pouvant passer à < 7% afin d'éviter les hypoglycémies.

### **Intensification de l'autosurveillance glycémique :**

- Glycémie capillaire pré et post-prandiale
- Objectifs :
  - **A jeun et préprandiale : < 0,95 g/l**
  - **1 h post-prandiale : < 1,40 g/l**
  - **2 h post-prandiale : < 1,20 g/l**

Utilisation d'un **CGM en complément** de l'autosurveillance glycémique et non substituer à l'autosurveillance glycémique. Les HbA1c estimées et les calculs des indicateurs de gestion du glucose ne doivent pas être utilisés pour estimer l'HbA1c.

### **Insulinothérapie optimisée :**

- En multi-injection ou en pompe insuline sous-cutanée.

#### **d) Les recommandations concernant l'utilisation de CGM pendant les grossesses de patientes diabétiques de type 1, selon « Recommendations From the International Consensus on Time in Range » (30)**

En février 2019, le congrès de l'Advanced Technologies and Treatments for Diabetes (ATTD) a convoqué un panel de personnes atteintes de diabète, de cliniciens et de chercheurs experts dans les CGM. Leur objectif était de développer des cibles glycémiques dans l'utilisation de CGM (Temps dans la plage cible, sous la plage cible, au-dessus de la plage cible) afin de fournir des guidelines aux cliniciens, chercheurs, et aux personnes atteintes de diabète dans l'utilisation, l'interprétation des données CGM au cours des soins cliniques de routine et de la recherche. Afin de faire des recommandations généralisables et compréhensibles, le panel de consensus a inclus des personnes atteintes de diabète et avait une représentation internationale des médecins et des chercheurs venant de toutes les régions géographiques.



L'HbA1c est actuellement reconnue comme le marqueur pour prédire le développement de complications du diabète à long terme chez les personnes diabétiques de type 1 et de type 2 et a été utilisée comme critère d'évaluation principal pour de nombreuses études CGM (30). Alors que l'HbA1c reflète la glycémie moyenne sur les 2 à 3 derniers mois, sa limitation est le manque d'informations sur les excursions glycémiques et les complications aiguës d'hypo- et d'hyperglycémie. L'HbA1c ne parvient pas également à identifier l'ampleur et la fréquence intra et inter-journalière de la variation glycémique. De plus, certaines conditions comme l'anémie, les hémoglobinopathies, la carence en fer, et la grossesse peuvent fausser la mesure d'HbA1c. Surtout, comme montré par Beck et al (31), l'HbA1c peut échouer à refléter avec précision la glycémie moyenne même si aucune de ces conditions n'est présente. Malgré ces limitations, l'HbA1c est le seul outil évalué prospectivement pour évaluer le risque de complications du diabète, et a son importance en clinique pour la prise de décision. Au contraire, l'utilité de l'HbA1c est encore améliorée lorsqu'elle est utilisée en complément des données glycémiques mesurées par CGM.

Contrairement à la mesure l'HbA1C, l'utilisation de CGM permet l'observation directe des excursions glycémiques et profils glycémiques quotidiens, qui peut aider pour décider de changements thérapeutiques immédiats et/ou des modifications du mode de vie.

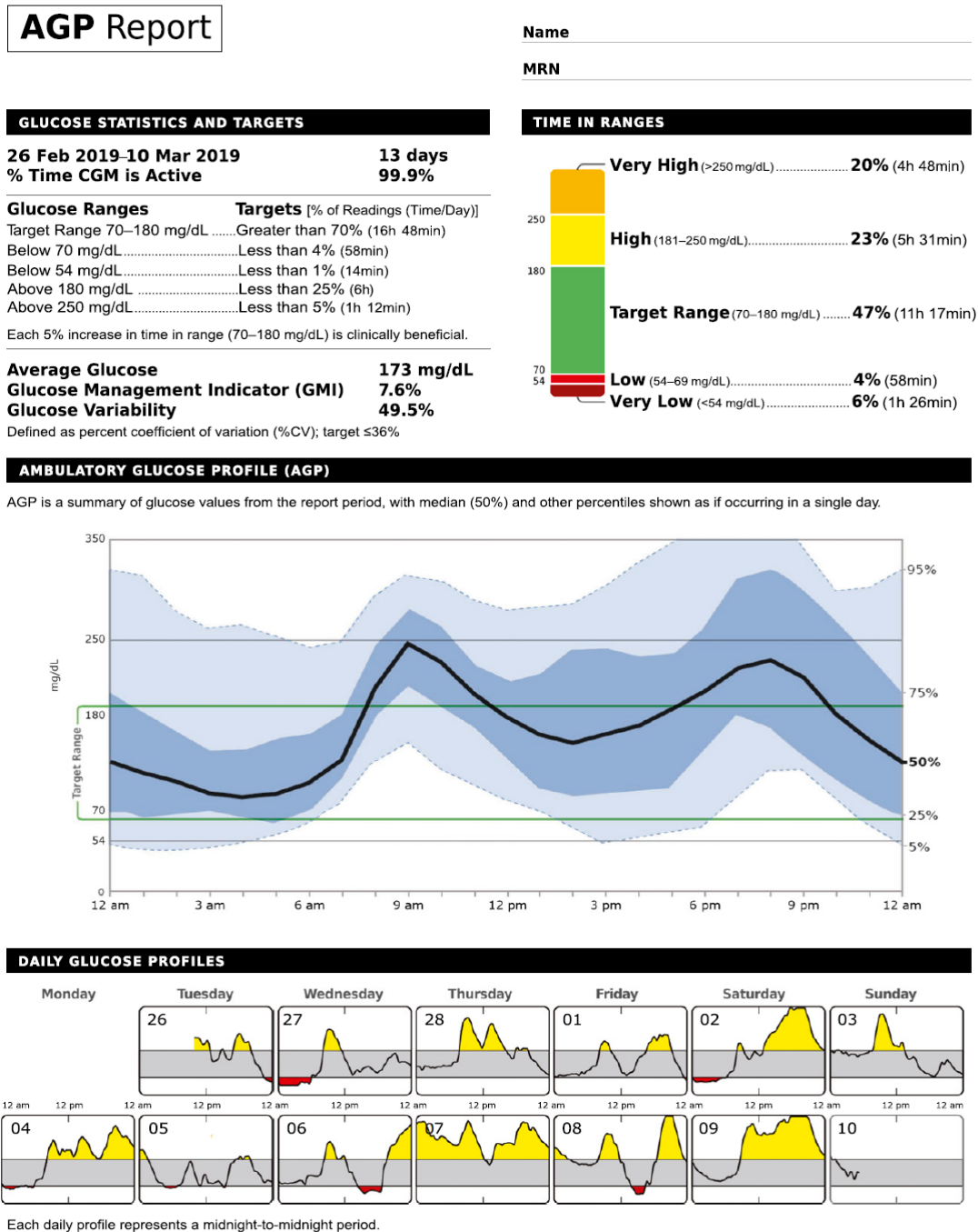
Le CGM offre également la possibilité d'évaluer la variabilité glycémique et d'identifier les moments où surviennent les hypo- et hyperglycémies. Cependant, les inconvénients potentiels de l'utilisation de CGM comprennent le besoin d'être activement utilisé pour être efficace, le fait de pouvoir provoquer de l'anxiété, d'avoir des limitations quant à sa précision, en particulier avec le retard d'enregistrement de changements de glycémie, et de pouvoir provoquer des allergies. Une autre limitation de CGM est que cette technologie n'est pas encore largement disponible dans plusieurs régions du monde.

Une utilisation efficace des données CGM pour optimiser les résultats cliniques exigent que l'utilisateur interprète les données collectées et agisse en fonction de ces données de manière adéquate (30).

Pour ces raisons, il a été décidé d'établir :

- Des paramètres communs pour l'évaluation du statut glycémique avec le CGM (30) :
  - Nombre de jour CGM porté (14 jours recommandés)
  - Pourcentage de données capturées (recommandé : 70% des données sur 14 jours)
  - Glycémie moyenne
  - Indicateur de gestion du glucose
  - Variabilité glycémique (%Coefficient de Variation) cible  $\leq 36\%$  (32)
  - Temps au-dessus de la cible  $\geq 250\text{mg/dL}$ , Niveau 2
  - Temps au-dessus de la cible : 181–250mg/dL, Niveau 1
  - Temps dans la cible : 70–180 mg/dL
  - Temps en dessous de la cible : 54–69mg/dL, Niveau 1
  - Temps en dessous de la cible :  $\leq 54\text{mg/dL}$ , Niveau 2

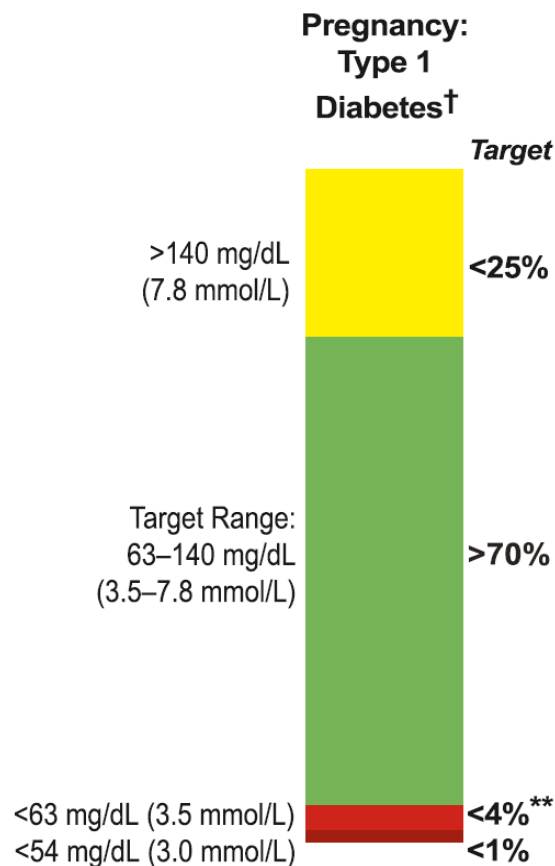
- Une visualisation graphique des données glycémiques et du profil glycémique quotidien avec le CGM (Figure 2) :



**Figure 2 : Profil glycémique ambulatoire**

- Des cibles cliniques claires. Durant la grossesse, l'objectif est d'augmenter le pourcentage de temps dans la cible le plus rapidement possible, tout en réduisant le temps au-dessus de la cible et la variabilité glycémique. Les cibles glycémiques CGM pendant les grossesses de patientes diabétiques de type 1 choisies sont donc les suivantes (Figure 3) :

- Temps dans la cible : 63-140 mg/dL, >70% des données
- Temps en-dessous de la cible :
  - Niveau 1 : < 63 mg/dL, <4% des données
  - Niveau 2 : < 54 mg/dL, <1%
- Temps au-dessus de la cible : > 140 mg/dL, <25% des données



**Figure 3** : cible CGM pendant la grossesse des diabétiques de type 1

### 3) Freestyle Libre

#### a) Système Freestyle Libre

Le système Freestyle Libre (Figure 4) est le premier dispositif d'une nouvelle génération de lecteurs de glycémie sans piqûre. Il s'agit d'un système flash d'autosurveillance du glucose dans le liquide interstitiel chez les personnes (âgées de 4 ans et plus) atteintes de diabète. Ce dispositif est conçu pour remplacer la mesure de la glycémie capillaire par prélèvement sanguin.

Il se compose :

- D'un capteur placé sur la peau pour une durée de 14 jours, qui mesure le taux de glucose toutes les minutes et produit une valeur moyenne toutes les 15 minutes. Il a une mémoire-tampon de 8 heures.

Si le patient scanne le capteur à des intervalles supérieurs à 8 heures, les premières valeurs sont perdues. Le capteur doit être retiré avant de subir une IRM et peut résister à une immersion sous 1 mètre d'eau pendant 30 minutes au maximum. En cas de panne, durant la période de garantie, un remplacement gratuit standard du lecteur ou du capteur défectueux par un produit neuf est assuré dans un délai de 3 jours ouvré en France.

- D'un lecteur utilisé pour scanner le capteur et afficher les données générées correspondant à l'ensemble du profil glycémique (valeurs, tendances, variabilité glycémique, historique des 8 dernières heures, etc.). Les données du lecteur peuvent être reportées sur ordinateur via USB. Le lecteur comporte également un lecteur de glycémie et de cétonémie intégré (33).

Son cout annuel en France, après acquisition du pack de démarrage, a été évalué à 1487.70€ TTC (34), tandis que celui de l'autosurveillance glycémique capillaire pour 6 glycémies capillaires par jour a été évalué à 965,79€ TTC (35).



**Figure 4** : Dispositif Freestyle Libre (capteur et lecteur)

L'évaluation du système Freestyle Libre par la CNEDiMST (Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé), repose principalement sur deux études cliniques contrôlées, randomisées, l'une spécifiques des diabétiques de type 1 (IMPACT, non publiée), l'autre des diabétiques de type 2 (REPLACE, non publiée).

Dans l'étude IMPACT, l'intérêt clinique du Freestyle Libre a été évalué chez des patients adultes diabétiques de type I sous insulinothérapie intensifiée (multi-injection ou pompe à insuline) avec une HbA1c moyenne de 6,74 % (36).

Les résultats ont été en faveur du Freestyle Libre en termes de temps passé en hypoglycémie en comparaison au groupe contrôle pratiquant l'autosurveillance glycémique par prélèvement capillaire. L'étude clinique REPLACE sur une population de sujets adultes diabétiques de type 2 sous insuline avec une HbA1c moyenne de 8,68 %.

Dans ces deux études les résultats n'ont pas mis en évidence de différence entre le freestyle Libre et le groupe contrôle en termes de réduction du taux d'HbA1c, mais les résultats issus des questionnaires de qualité de vie étaient en faveur du Freestyle Libre en termes de satisfaction du patient.

En termes de tolérance, les principaux événements indésirables issus des études cliniques ont été des réactions au niveau du site d'insertion du capteur (rash cutanés, infections, allergies, érythèmes, nécroses), avec un faible nombre d'incidents déclarés dans le cadre d'une matériovigilance (33).

La CNEDiMITS indique que la diminution du temps passé en hypoglycémie et l'augmentation du temps passé dans l'objectif glycémique sont de nature à préserver le patient de la survenue d'hypoglycémies sévères.

A compter du 1er juin 2017, le lecteur et le capteur du système Freestyle Libre ont été inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables (au taux de 60 % par l'Assurance maladie) (37). La prise en charge du système Freestyle Libre est exclusivement réservée :

- Aux patients atteints d'un diabète de type 1 ou de type 2 ( $\geq 4$  ans)
- Traités par insulinothérapie intensifiée, par pompe externe ou nécessitant 3 injections ou plus par jour et pratiquant une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ( $\geq 3$  mesures par jour).

## **b) Freestyle libre et grossesse**

Nous savons que les patientes diabétiques de type 1 enceintes ont un risque majoré de complications materno-fœtales. Ce risque augmente proportionnellement avec le déséquilibre glycémique, c'est pourquoi un control glycémique strict est requis afin de réduire la survenue de ces complications.

Des cibles glycémiques plus strictes et l'importante variabilité des besoins insuliniques durant la grossesse, prédisposeraient la survenue d'événement hypoglycémiques, et d'hypoglycémies sévères arrivant chez près de 50 % des patientes diabétiques de type 1 enceintes, notamment au début de la grossesse. Il est alors recommandé d'intensifier l'autosurveillance glycémique capillaires à 6 glycémies capillaires par jour afin d'atteindre les objectifs glycémiques lors de la grossesse (16) (29).

La mesure continue du glucose (CGM) améliorerait la qualité de vie des patients diabétiques de type 1, apportant une bonne précision sans la douleur et l'inconvénient de l'autosurveillance glycémique au bout du doigt.

Néanmoins, peu d'étude ont évalué et/ou montré la fiabilité et la sécurité de l'utilisation du Système Freestyle Libre chez les patientes diabétiques de type 1 enceintes.

Une étude anglaise et autrichienne chez 24 patientes diabétiques de type 1 enceintes, 11 diabétiques de type 2 enceintes et 39 ayant un diabète gestationnel a comparé l'utilisation du capteur Freestyle Libre durant 2 semaines à l'autosurveillance glycémique capillaire réalisée 4 fois par jour, peu importe le terme de grossesse. Dans cette étude, la précision clinique des résultats des capteurs était de 88,1% (résultats dans la zone A et les zones A et B de la grille d'erreur de consensus) et de 99,8% pour l'autosurveillance glycémique. La différence relative absolue moyenne globale était de 11,8%. La précision du capteur n'était pas affectée par le type de diabète, le stade de la grossesse, l'utilisation d'insuline, l'âge ou l'indice de masse corporelle. Les questionnaires des utilisateurs ont indiqué des niveaux élevés de satisfaction concernant l'utilisation des capteurs et du système Freestyle Libre en comparaison à l'autosurveillance glycémique capillaire (38). Enfin, l'utilisation de ce dispositif permet d'avoir des données glycémiques nocturne alors que la réalisation de glycémies capillaires nocturnes peut représenter une difficulté pour les patients diabétiques. L'étude GOLD, un essai clinique randomisé et multicentrique comparant l'utilisation de CGM à l'autosurveillance glycémique pendant 69 semaines sur 161 patients diabétiques de type 1 en multi-injection d'insuline, a montré une réduction des hypoglycémies nocturnes <0,70 g/L de 48% et <0,54 g/L de 65%, ainsi qu'une amélioration dans la confiance des patients pour détecter et répondre à une baisse de la glycémie évitant ainsi l'hypoglycémie, pendant l'utilisation de CGM (39).



A ce jour, les études sur l'utilisation des CGM chez les patientes diabétiques de type 1 enceintes sont limitées.

Il existe une étude Anglaise et Danoise, sur l'utilisation du CGM pendant la grossesse de patientes ayant un diabète pré-gestationnel dont 89 diabétiques de type 1. Cette étude montrait qu'une naissance LGA était associée à une glycémie moyenne plus basse (7,0 vs 7,1 mmol/L;  $p : <0,01$ ) au 1<sup>er</sup> trimestre, avec une glycémie moyenne plus élevée au 2<sup>e</sup> trimestre (7,0 vs 6,7 mmol/L ;  $p : <0,001$ ) et au 3<sup>e</sup> trimestre (6,5 vs 6,4 mmol/L;  $p : <0,01$ ) par rapport aux naissances non macrosomes (40).

L'étude CONCEPTT montre que l'utilisation de CGM pendant la grossesse chez des patientes atteintes de diabète de type 1 est associée à une amélioration du risque de complications materno-fœtales susceptibles d'être attribués à une exposition réduite à l'hyperglycémie maternelle. Cette étude contrôlée randomisée multicentrique a comparé la surveillance continue de la glycémie (CGM) associée à l'autosurveillance glycémique à l'autosurveillance glycémique capillaire seule chez des femmes diabétiques de type 1, elle montre que le CGM pendant la grossesse augmente le pourcentage de temps passé dans la cible glycémique, améliore légèrement l'HbA1c sans augmentation de la survenue d'hypoglycémie et réduit les complications néonatales. Le CGM par rapport à l'autosurveillance glycémique entraîne une réduction d'environ 50% de LGA, d'admissions néonatales en réanimation > 24 h et d'hypoglycémie néonatales. (12)

Au total, elle montrait que la combinaison de systèmes CGM et CSII, en boucle fermée ou non, peut permettre une utilisation plus efficace de la pompe à insuline pendant la grossesse, avec des études dans des populations sélectionnées prometteuses (12).

Une étude de cohorte observationnelle qui a évalué les variables glycémiques rapportées à l'aide de CGM et leur association avec la naissance d'enfant LGA a montré que la glycémie moyenne avait une plus grande association que le temps dans la cible, le temps sous la cible ou le temps au-dessus de la cible (41). La glycémie moyenne rapportée par la CGM est supérieure à l'HbA1c estimée, aux indicateurs de gestion du glucose et autres calculs pour estimer l'HbA1c sur 89 patientes diabétiques de type 1 enceintes (42). Cependant, en 2020,

dans l'étude Belge d'Heindrichs et al, sur la précision du dispositif Freestyle Libre réalisée chez 14 patientes présentant un diabète gestationnel, il y avait une sous-estimation des glycémie par le dispositif Freestyle Libre (43).

On peut penser que le dispositif Freestyle Libre pourrait jouer un rôle important dans la diminution du risque de complications materno-fœtales par l'amélioration du contrôle glycémique et de la qualité de vie des patientes enceintes diabétiques de type 1. Il s'agit d'un dispositif encore récent. A ce jour, selon clinicaltrials.gov, une dizaine d'essais cliniques sont en cours sur ce dispositif mais aucun pendant la grossesse et peu d'études ont été publiées afin de prouver cette hypothèse.

## **Objectif**

L'objectif principal de cette étude est de comparer les complications maternofoetales chez les patientes diabétiques de type 1 utilisant le dispositif Freestyle Libre à celles des patientes utilisant l'Autosurveillance glycémique capillaire.

L'objectif secondaire est de comparer dans le groupe de patientes avec Freestyle Libre, les données métaboliques en fonction de l'existence ou non d'une macrosomie fœtale.

## **Matériels et méthodes**

### **1) Design de l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique, non randomisée cas contrôles, menée chez des patientes âgées de 20 à 42 ans, diabétiques de type 1 enceintes :

- un groupe utilisant le dispositif Freestyle Libre
- l'autre groupe utilisant l'autosurveillance glycémique capillaire

Suivies au sein du CHRU de Lille, de 2017 à 2020, maternité de niveau III.

Les données métaboliques, Freestyle Libre et obstétricales habituellement recueillies lors du suivi de grossesse ont été collectées et comparées entre ces deux groupes.

## **2) Participants**

La population de l'étude a été recrutée à partir d'une base de données de patientes présentant un diabète préexistant à la grossesse qui ont accouché de 1997 à 2020.

Selon la loi Française, les patientes ont été informées que les données liées à leur prise en charge pouvaient être utilisées à des fins de recherche scientifiques à moins que la patiente ne s'y oppose. Les données ont été analysées de manière anonyme, et la base de données a été déclarée au Comité National de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Seules les grossesses de patientes diabétiques de type 1 ont été incluses.

Les critères d'inclusion étaient :

- d'avoir accouché de 2017 (année de l'inscription du système Freestyle Libre sur la liste des produits et des prestations remboursables en France) à 2020.

Les critères d'exclusion étaient :

- un âge inférieur à 18 ans.
- un autre type de diabète : diabète de type 2, diabète monogénique, diabète syndromique, diabètes secondaires et un doute diagnostique.
- un manque de données.
- l'absence de consentement.
- les grossesses gémellaires.

## **3) Les données cliniques de la population**

Les examens médicaux et obstétricaux maternels, l'année du diagnostic de diabète et la présence de complications ont été recueillis dans les dossiers des patientes.

Le suivi diabétologique et obstétrical a été réalisé tous les mois, les patientes ont bénéficié d'un contact téléphonique deux fois par semaine avec une infirmière spécialisée afin d'évaluer le contrôle glycémique et d'adapter l'insulinothérapie si nécessaire.

Les patientes étaient toutes suivies par la même équipe de diabétologie, d'obstétrique dans une maternité de niveau III.

L'insulinothérapie était réalisée soit en multi-injection : insuline rapide avant les repas et analogue d'insuline lente le matin et/ou au coucher, soit en pompe à insuline sous-cutanée. Toutes les patientes réalisaient une autosurveillance glycémique soit à l'aide du dispositif Freestyle Libre, soit capillaire, avec pour objectif glycémique une glycémie avant le repas < 0,95 g/l et après le repas < 1,40 g/l.

Le suivi diabétologique et obstétrical était en accord avec les guidelines Français selon la Société Francophone du Diabète (SFD) et le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF).

### **Les paramètres cliniques recueillis étaient :**

- L'âge, le poids avant la grossesse en kilogramme, la taille en centimètre, l'indice de masse corporel (IMC) avant la grossesse en Kg/m<sup>2</sup>, la prise de poids pendant la grossesse en kg.

- Un tabagisme actif maternel

#### **- Les données sur le diabète :**

- L'insulinothérapie : en multi-injection ou en pompe à insuline sous-cutanée

- L'ancienneté du diabète en années

- l'HbA1c pré-conceptionnelle en pourcentage, définie comme le dernier résultat d'HbA1c plasmatique avant la grossesse.

- La présence de complication vasculaire du diabète avant la grossesse avec la présence d'antécédents d'/de :

- Hypertension artérielle définie par une tension artérielle > 140/90 mmHg ou l'utilisation d'un traitement anti-hypertenseur.
- Néphropathie diabétique définie par une albuminurie ≥ 30 mg/24h ou une insuffisance rénale.
- Rétinopathie diabétique et son stade, définis par le résultat du dernier fond d'œil réalisé avant la grossesse.

- L'apparition ou l'aggravation d'une complication vasculaire du diabète : la rétinopathie diabétique et son stade, et la protéinurie.

## - Les données obstétricales :

- La date de début de grossesse
- La gestité et la parité
- Les antécédents de fausse couche spontanée, de mort fœtale in-utero, de prééclampsie, d'accouchement par césarienne et de macrosomie.
- La survenue de complications materno-fœtales :
  - Hypertension artérielle gravidique définie par l'apparition ou l'aggravation d'une hypertension artérielle au cours de la grossesse.
  - Prééclampsie définie par l'association d'une tension artérielles systolique > 140 mmHg ou diastolique > 90 mmHg et d'une protéinurie  $\geq$  300 mg/24h après 20 SA.
  - La survenue d'un HELLP syndrome défini par l'association d'une prééclampsie et d'une anémie hémolytique (frottis sanguin anormal, bilirubine totale > 1,2 mg/dl, Lactate DésHydrogénase sanguin > 600 ui/l), d'une cytolyse hépatique (élévation des ASAT et ALAT) et d'une thrombopénie (plaquettes < 100000/mm<sup>3</sup>).
  - La survenue de fausse couche spontanée définie par une perte de la grossesse avant 22 SA
  - La survenue d'une mort fœtale in-utéro définie par une perte de la grossesse après 22 SA. Le seuil de survie fœtale selon l'OMS étant un âge gestationnel supérieur à 22 SA et un poids fœtal supérieur à 500g.
  - La survenue d'une acido-cétose diabétique
  - Un retard de croissance intra-utérin défini par un poids inférieur au 10<sup>e</sup> percentile calculé par la formule AUDIPOG selon le terme de la grossesse, le sexe et le poids fœtal.
  - Un accouchement prématuré défini ici par un terme < 37 SA et < 34 SA.
  - La macrosomie définie par un poids de naissance  $\geq$  4000g.
  - Le LGA selon l'AUDIPOG définie par une macrosomie calculée par la formule

AUDIPOG correspondant à un poids fœtal supérieur au 90<sup>e</sup> percentile selon le terme de grossesse, le sexe et le poids de naissance.

- La survenue d'un transfert en réanimation de la mère et/ou du nouveau-né.
- Des troubles du rythme fœtaux pendant l'accouchement.
- Une dystocie des épaules définie par la nécessité d'utilisation de manœuvre obstétricale lors de l'accouchement.
- Les traumatismes périnéaux : définis par la survenue d'éraillures, de déchirure et la nécessité de réaliser une épisiotomie.
- Les malformations congénitales
- La survenue d'une hémorragie de la délivrance définie par un volume des pertes sanguines lors de l'accouchement  $\geq 500$  ml, et la quantification du volume des pertes sanguines en mL

- Le mode d'accouchement : par voie basse, par césarienne et si celle-ci était programmée ou en urgence en cours de travail.

- Les scores d'APGAR  $\leq 7$  à 1 et 5 minutes, évaluant la fréquence cardiaque, la respiration, la coloration cutanée, le tonus et la réactivité du nouveau-né. Un score  $\geq 8$  correspondant à un nouveau-né bien portant, un score  $< 3$  correspondant à état de mort apparente nécessitant une prise en charge en réanimation en urgence et un score entre 3 et 7 témoignant d'une souffrance néonatale justifiant une prise en charge adaptée.

- Les paramètres démographiques du nouveau-né à la naissance : le poids en gramme, le sexe phénotypique du nouveau-né : masculin ou féminin.

- **Les doses d'insuline** au cours de la grossesse recueillies entre 8 et 12 SA, 24 et 28 SA, 30 et 33 SA, et 35 et 37 SA :

- Dose totale d'insuline en Ui
- Dose d'insuline lente en Ui
- Dose d'insuline Rapide en Ui
- Le ratio d'insuline correspondant au rapport entre la dose d'insuline totale et le poids de la patiente au moment du recueil, en Ui/Kg

#### **4) Les données Freestyle Libre**

- L'utilisation de Libreview pour le suivi. Libreview étant un système de gestion de données sécurisé dans la prise en charge du diabète. Il se base sur la technologie Cloud qui donne accès à des rapports standardisés, partagés avec les professionnels de santé et les patients détenteurs d'un lecteur d'autosurveillance du glucose de type Freestyle Libre.

- Les données calculées par le dispositif Freestyle Libre au cours de la grossesse recueillies entre 8 et 12 SA, 24 et 28 SA, 30 et 33 SA, et 35 et 37 SA :

- L'HbA1c estimée en pourcentage
  - La glycémie moyenne en g/l
  - Les données capturées par le capteur en pourcentage
  - Le coefficient de variation en pourcentage
  - Le nombre d'épisodes d'hypoglycémie définie par une glycémie  $< 0,63$  g/l
  - Le nombre de jours sur lequel le recueil des données Freestyle Libre a été établi
  - Le temps passé dans la cible en pourcentage, défini par une glycémie  $< 0,63$  g/l et  $> 1,40$  g/l
  - Le temps passé en hypoglycémie en pourcentage, défini par une glycémie  $< 0,63$  g/l
  - Le temps passé en hyperglycémie en pourcentage, défini par une glycémie  $> 1,40$  g/l
- L'ensemble des données Freestyle Libre n'a pu être recueillie de 8 à 12 SA pour certaines patientes suivies dans un autre centre avant la prise en charge de la grossesse et celles dont l'initiation du dispositif Freestyle Libre a été réalisée après la découverte de la grossesse.

## 5) Les données biologiques

L'HbA1c a été dosée tous les mois au cours de la grossesse par électrophorèse capillaire (Capillaris Tera SEBIA, normale : 4.0-6.0 %, coefficient de variation < 3%). Certification qualité ingénieur par Bio-Rad.

L'HbA1c exprimée en pourcentage a été collectée entre 8 et 12 SA, 24 et 28 SA, 30 et 33 SA, et 35 et 37 SA.

## 6) Analyse Statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages. Les variables quantitatives Gaussiennes ont été décrites en termes de moyenne et d'écart-type et les variables quantitatives non Gaussiennes ont été décrites en termes de médiane et d'intervalle interquartile.

Les associations entre une variable qualitative à deux modalités et une variable quantitative Gaussienne ont été étudiées à l'aide d'un test de Student.

Les associations entre une variable qualitative à plus de deux modalités et une variable quantitative Gaussienne ont été étudiées à l'aide d'une ANOVA, ou à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis pour une variable quantitative non Gaussienne.

Les associations entre une variable qualitative à plus de deux modalités et une variable qualitative ont été étudiées à l'aide d'un test du Chi-deux ou un test de Fisher en fonction de l'effectif. L'association entre deux variables quantitatives était évaluée à l'aide du test de corrélation de Pearson. Les tests statistiques sont bilatéraux avec des p valeurs considérées comme significatives au seuil de 5%. Les intervalles de confiance sont calculés à 95%. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R version 3.6.3 (2020-02-29) et Graph Pad Prism 8.



# Résultats

## 1) Population de l'étude (Figure 5)

De 2017 à 2020, 400 grossesses de patientes avec un diabète pré-existant ont été identifiées : 201 diabétiques de type 2, 32 présentant un autre type de diabète et 167 diabétiques de type 1, dont 14 ont été exclues selon nos critères établis.

Au total, 153 grossesses de patientes diabétiques de type 1 enceintes ont été incluses :

- 77 dans le groupe utilisant le dispositif Freestyle Libre
- 76 dans le groupe autosurveillance glycémique capillaire

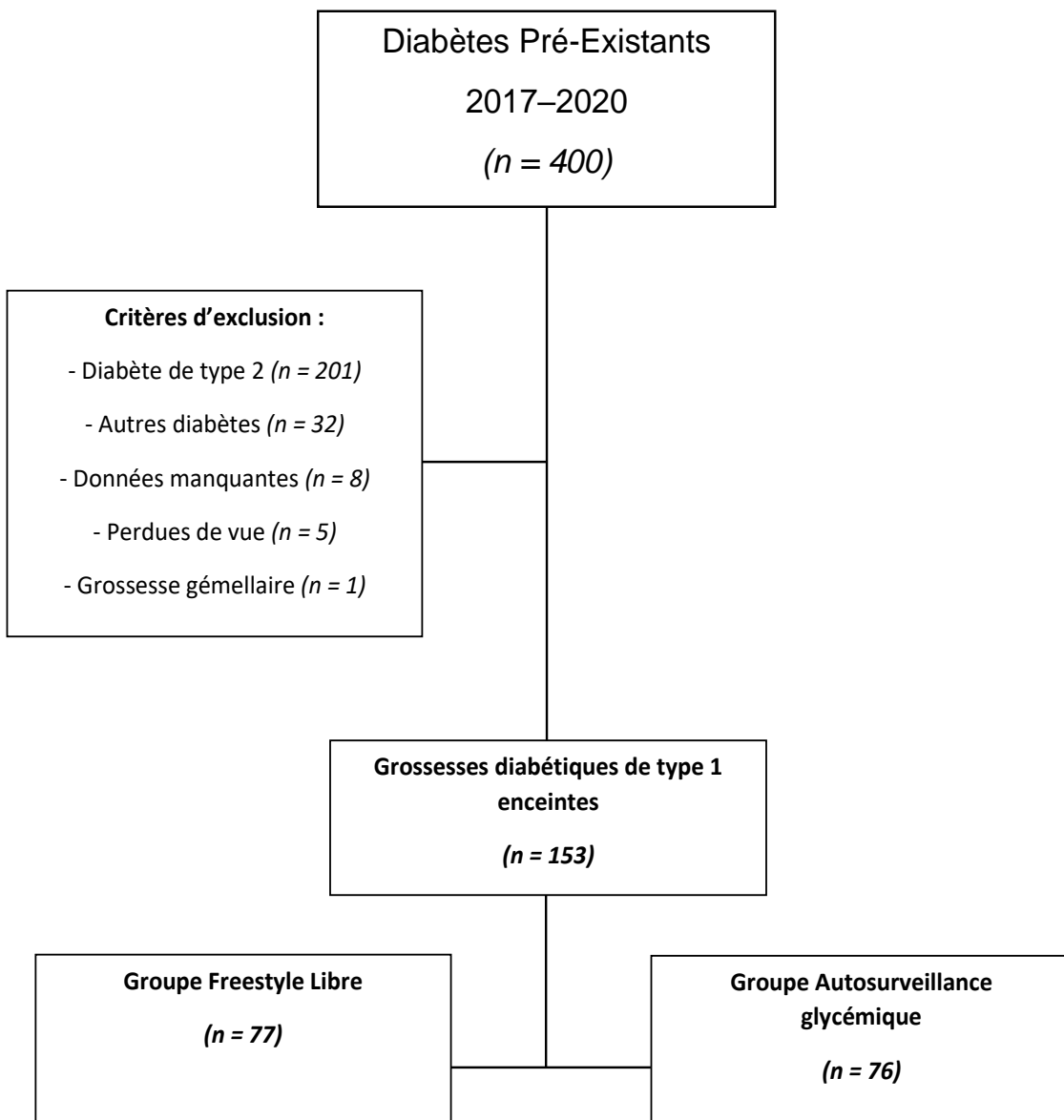


Figure 5 : Flowchart d'inclusion

## 2) Caractéristiques maternelles dans chaque groupe

Les caractéristiques maternelles anté-conceptionnelles sont présentées dans le Tableau 1.

| Tableau 1<br>Caractéristiques maternelles | Freestyle Libre n=77 | ASG n=76   | p            |
|---|----------------------|------------|--------------|
| Age, années                               | 31.4 ± 4,7           | 31.7 ± 4,6 | 0,7090       |
| IMC avant grossesse, Kg/m <sup>2</sup>    | 25.7 ± 5,2           | 25.3 ± 5,2 | 0,6149       |
| Multi-injection insuline, %               | 16,8                 | 39.4       | <b>0,003</b> |
| Pompe à insuline sous-cutanée, %          | 83.1                 | 60.5       | <b>0,003</b> |
| Ancienneté du diabète, années             | 15.4 ± 8,2           | 14.5 ± 9   | 0,5409       |
| HbA1c pré-conceptionnelle, %              | 7.1                  | 7.2        | 0,7379       |
| HTA avant grossesse, %                    | 6,5                  | 5,2        | 0,7482       |
| Néphropathie diabétique ag, %             | 3,9                  | 3.9        | 1            |
| Rétinopathie diabétique ag, %             | 22.08                | 11.8       | 0,141        |
| Traitement par laser ag, %                | 7.8                  | 5.2        | 0,745        |
| Neuropathie diabétique ag, %              | 6.5                  | 5.2        | 1            |
| Tabagisme actif, %                        | 10.5                 | 22.2       | 0,099        |
| Gestité                                   | 1.03 ± 1,4           | 1.25 ± 1,4 | 0,338        |
| Parité                                    | 0.58 ± 0,8           | 0.63 ± 0,8 | 0,73         |
| ATCD de FCS, %                            | 19.5                 | 22.3       | 0,906        |
| ATCD de MFIU, %                           | 6.5                  | 9.2        | 0,535        |
| ATCD de prééclampsie, %                   | 4                    | 1.3        | 0,309        |
| ATCD de césarienne, %                     | 15.8                 | 18.4       | 0,640        |
| ATCD de macrosomie, %                     | 5.26                 | 13.1       | 0,567        |

Les valeurs sont en % ou moyenne SD, SD : Déviation standard, Significatif si p < 0,05

IMC : indice de masse corporelle

ATCD : Antécédents, FCS : fausse couche spontanée,

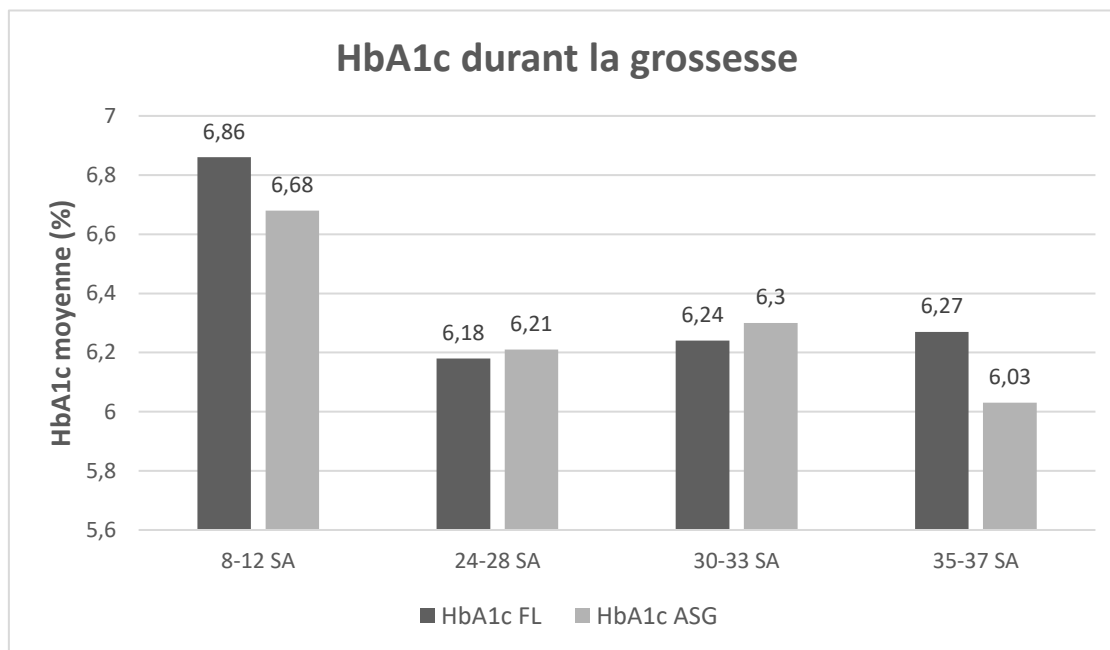
MFIU : Mort fœtale In-utéro, ag : avant grossesse

Il n'y avait pas de différence significative pour l'ensemble des caractéristiques maternelles anté-conceptionnelles hormis pour la modalité de traitement (multi-injection ou pompe sous cutanée d'insuline). En effet, Il existait une proportion plus importante de patientes sous pompe à insuline sous-cutanée dans le groupe Freestyle Libre : 83.1% vs 60.5% dans le groupe Auto-surveillance glycémique, p=0,003. Ainsi qu'une proportion plus importante de patientes en multi-injection d'insuline dans le groupe Autosurveillance glycémique 39.4% vs 16,8% pour le groupe Freestyle Libre, p = 0,003.

### 3) Données métaboliques dans chaque groupe

Nous avons analysé les données métaboliques dans chaque groupe à savoir l'HbA1c à différents moments de la grossesse ainsi que les besoins insuliniques.

#### a) HbA1c au cours de la grossesse



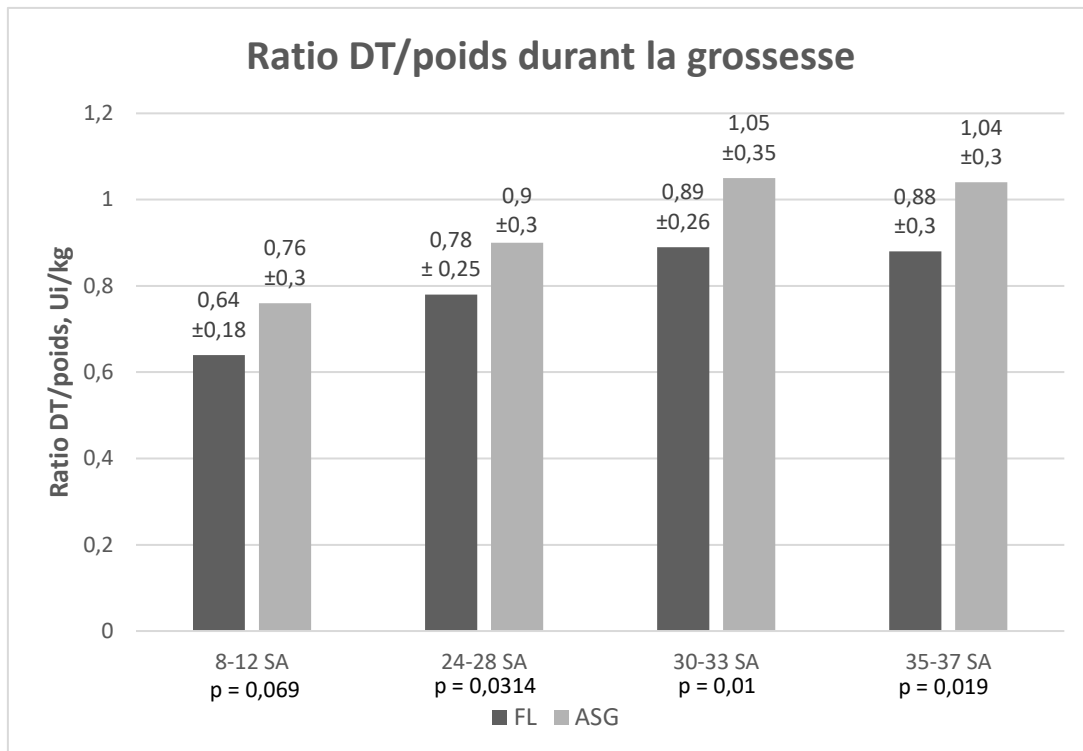
**Figure 6** : HbA1c veineuse durant de la grossesse de patientes diabétiques de type 1 dans le groupe Freestyle Libre et Autosurveillance glycémique, valeurs exprimées en pourcentage (%)

| <b>Tableau 3</b><br><b>HbA1c %, n</b> | <b>Freestyle Libre</b><br><b>(n=77)</b> | <b>ASG</b><br><b>(n=76)</b> | <b>p</b> |
|---------------------------------------|---|-----------------------------|----------|
| 8-12 SA (% , n)                       | 6.86 (57)                               | 6.68 (35)                   | 0,33     |
| 24-28 SA (% , n)                      | 6.18 (68)                               | 6.21 (59)                   | 0,80     |
| 30-33 SA (% , n)                      | 6.24 (63)                               | 6.30 (49)                   | 0,611    |
| 35-37 SA(% , n)                       | 6.27 (54)                               | 6.03 (43)                   | 0,1731   |

Valeurs exprimées en %, significatif si  $p < 0,05$ ,

Les données concernant l'évolution de l'HbA1c au cours de la grossesse sont présentées dans la Figure 6 et le Tableau 3. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes Freestyle Libre et ASG pour l'HbA1c quel que soit le moment de la grossesse. Cependant, on constate une diminution de l'HbA1c avec l'évolution de la grossesse jusqu'au 2<sup>e</sup> trimestre puis une ré-élévation au 3<sup>e</sup> trimestre, dans les 2 groupes.

## b) Besoins insuliniques au cours de la grossesse



**Figure 7 :** Ratio dose totale d'insuline sur le poids dans le groupe Freestyle Libre et Autosurveillance glycémique au cours de grossesses de patientes diabétiques de type 1.

| <b>Tableau 4</b>            |                             |                 |               |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|---------------|
| <b>Besoins insuliniques</b> | <b>Freestyle Libre n=77</b> | <b>ASG n=76</b> | <b>p</b>      |
| <b><u>8 et 12 SA :</u></b>  | <b>n = 57</b>               | <b>n = 35</b>   |               |
| Dose totale, Ui             | 46.4 ± 16                   | 52.5 ± 29       | 0,267         |
| Insuline lente, %           | 31.9                        | 41.3            | 0,140         |
| Insuline rapide, %          | 69.3                        | 59.5            | 0,115         |
| Ratio DT/poids, Ui/kg       | 0.64 ± 0,18                 | 0.76 ± 0,3      | 0,069         |
| <b><u>24 et 28 SA :</u></b> | <b>n = 68</b>               | <b>n = 53</b>   |               |
| Dose totale, Ui             | 60.6 ± 22                   | 67 ± 26         | 0,167         |
| Insuline lente, %           | 30.35                       | 36.75           | 0,1089        |
| Insuline rapide, %          | 69.65                       | 62.7            | 0,099         |
| Ratio DT/poids, Ui/kg       | 0.78 ± 0,25                 | 0.9 ± 0,3       | <b>0,0314</b> |
| <b><u>30 et 33 SA :</u></b> | <b>n = 63</b>               | <b>n = 49</b>   |               |
| Dose totale, Ui             | 72.4 ± 25                   | 80.9 ± 31       | 0,125         |
| Insuline lente, %           | 28                          | 35.9            | 0,064         |
| Insuline rapide, %          | 72                          | 64.1            | 0,0647        |
| Ratio DT/poids, Ui/kg       | 0.89 ± 0,26                 | 1.05 ± 0,35     | <b>0,01</b>   |
| <b><u>35 et 37 SA :</u></b> | <b>n = 54</b>               | <b>n = 43</b>   |               |
| Dose totale, Ui             | 74.9 ± 28                   | 80.6 ± 26       | 0,307         |
| Insuline lente, %           | 26.3                        | 32.5            | 0,165         |
| Insuline rapide, %          | 73.7                        | 67.5            | 0,1655        |
| Ratio DT/poids, Ui/kg       | 0.88 ± 0,3                  | 1.04 ± 0,3      | <b>0,019</b>  |

Valeurs exprimées en moyennes SD (SD : Déviation standard) ou en %, Significatif si  $p < 0,05$   
DT : dose totale d'insuline

Les données comparatives concernant l'évolution des besoins insuliniques au cours de la grossesse sont présentées dans le Tableau 4. Il existe une différence significative pour le ratio de la dose totale d'insuline sur le poids au 2<sup>e</sup> Trimestre, au début et à la fin du 3<sup>e</sup> trimestre, avec des besoins insuliniques moindres pour le groupe Freestyle Libre par rapport au groupe autosurveillance glycémique (Figure 7). Il n'y avait pas d'autres différences significatives entre les groupes concernant les autres paramètres liés aux besoins insuliniques.

#### 4) Complications maternofoetales : comparaison entre groupe Freestyle Libre versus groupe « Autosurveillance glycémique »

| Tableau 2<br>Complications Materno-foetales | Freestyle Libre<br>(n=77) | ASG<br>(n=76)      | p                |
|---|---------------------------|--------------------|------------------|
| Prise de poids, Kg                          | 12.1 ± 4,8 (64)           | 12.64 ± 5,5 (50)   | 0,62             |
| Aggravation Rétinopathie diabétique, %      | 40,58 (28/69)             | 24,1 (14/58)       | 0,11             |
| Aggravation Protéinurie, %                  | 20 (14/70)                | 8.8 (5/57)         | 0,13             |
| Aggravation HTA, %                          | 15.7 (11/70)              | 8.8 (5/57)         | 0,36             |
| Prééclampsie, %                             | 17.1 (12/70)              | 7 (4/57)           | 0,15             |
| FCS, %                                      | 5.26 (4/76)               | 20 (15/75)         | <b>0,0129</b>    |
| Acido-cétose diabétique, %                  | 6,9 (5/72)                | 3 (2/60)           | 0,25             |
| Terme accouchement, SA                      | 36.57 ± 3,5 (72)          | 36.42 ± 4,9 (60)   | 0,8              |
| Prématurité < 37 SA, %                      | 22,2 (16/72)              | 23,7 (14/60)       | 0,8              |
| Prématurité < 34 SA, %                      | 9,7 (7/72)                | 6,6 (4/60)         | 0,5              |
| RCIU, %                                     | 2.9 (2/69)                | 5.2 (3/58)         | 0,66             |
| MFIU, %                                     | 4.1 (3/73)                | 3.3 (2/60)         | 1                |
| Césarienne, %                               | 44 (31/70)                | 44.8 (26/58)       | 1                |
| Césarienne en cours de travail, %           | 67.7 (21/31)              | 46.15 (12/26)      | 0,17             |
| Poids de naissance, g                       | 3561.59 ± 772 (63)        | 3490.84 ± 817 (58) | 0,63             |
| Macrosomie ≥ 4kg, %                         | 25.4 (16/63)              | 22.4 (13/58)       | 0,9              |
| LGA, %                                      | 36.5 (23/63)              | 44.8 (26/58)       | 0,45             |
| APGAR 1 min ≤7, %                           | 13,8 (8/58)               | 5,8 (11/51)        | <b>0,007</b>     |
| APGAR 5 min ≤7, %                           | 8,6 (5/58)                | 1,9 (1/51)         | <b>&lt;0,001</b> |
| Transfert réa nouveau-né, %                 | 7.5 (5/67)                | 11.5 (6/52)        | 0,53             |
| Trouble du rythme n-né, %                   | 34.3 (23/67)              | 32.1 (17/53)       | 0,9              |
| Manœuvre accouchement, %                    | 31,7 (19/60)              | 19,6 (11/56)       | 0,2              |
| Traumatisme périnée, %                      | 35 (15/60)                | 35,7 (20/56)       | 0,29             |
| Dystocie, %                                 | 15 (9/60)                 | 10.7 (6/56)        | 0,68             |
| Malformation congénitale, %                 | 1.6 (1/61)                | 3.6 (2/56)         | 0,6              |
| Transfert réa maternel, %                   | 3 (2/67)                  | 0                  | 0,5              |
| Embolie pulmonaire, %                       | 0                         | 0                  | 0,42             |
| HELLP syndrome, %                           | 0                         | 0                  | 0,42             |
| Hémorragie délivrance, %                    | 31.3 (21/67)              | 35.2 (19/54)       | 0,8              |
| Volume pertes sanguines, ml                 | 403.64 ± 331 (67)         | 444.44 ± 375 (54)  | 0,53             |
| Sexe masculin naissance, %                  | 54.3 (38/70)              | 53.45 (31/58)      | 1                |
| Sexe féminin naissance, %                   | 45.7 (32/70)              | 46.55 (27/58)      | 1                |

Valeurs exprimées en % ou moyenne SD (SD : déviation standard), \*Significatif si p < 0,05  
HTA : hypertension artérielle, FCS : fausse couche spontanée, RCIU : retard de croissance intra-utérin, MFIU : mort fœtale in-utéro, n-né : nouveau-né

La comparaison des complications materno-fœtales est présentée dans le Tableau 2.

Il n'y avait pas de différence significative pour l'ensemble des complications materno-fœtales recherchées entre le groupe Freestyle libre et le groupe Autosurveillance glycémique hormis :

- **La survenue de fausse couche spontanée :**

Il existe une différence significative pour les FCS entre le groupe Freestyle Libre et Autosurveillance glycémique avec moins de FCS dans le groupe Freestyle Libre. Avec une réduction significative du taux de FCS dans le groupe Freestyle Libre 5.26% vs 20% dans le groupe autosurveillance glycémique,  $p = 0,0129$ .

Afin d'expliquer cette réduction du taux de FCS dans le groupe Freestyle Libre comparativement au groupe Autosurveillance glycémique nous avons évalué l'impact du niveau d'HBA1c pré-conceptionnel dans les 2 groupes qui n'était pas significativement différent : 7.1% dans le groupe FL vs 7.2%,  $p = 0,7379$ , ainsi que l'effet traitement.

Quand on restreint notre analyse aux patientes traitées par pompe ambulatoire dans les 2 groupes (FL :  $n = 64$  et ASG :  $n = 46$ ), nous avons pu démontrer qu'il existait une réduction significative du taux de FCS dans le groupe Freestyle Libre comparativement au groupe de patientes sous pompe et autosurveillance glycémique (6,35% vs 22,2%,  $p = 0,020$ ).

Cependant, cette réduction n'a pas été mise en évidence dans le groupe Multi-injection d'insuline et FSL vs Multi-injection d'insuline et ASG.

- **Le score d'APGAR à 1 min et à 5 min :**

Les pourcentages de score d'APGAR à 1 minute et à 5 minutes de vie  $\leq 7$  sont

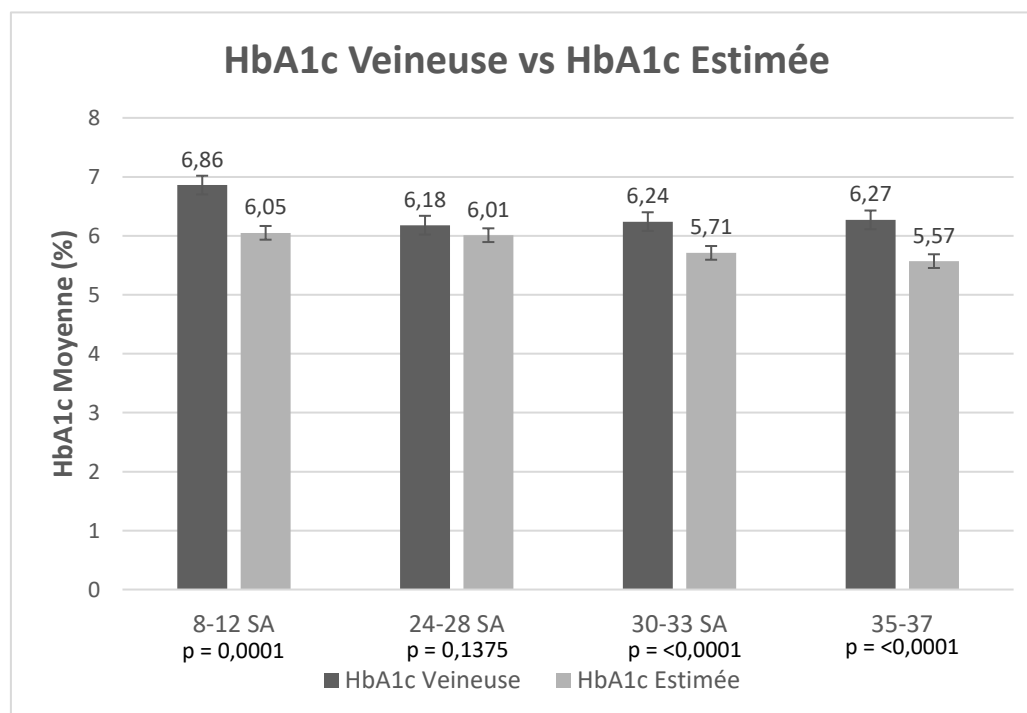
significativement plus élevés dans le groupe FL : à 1 minute : 13,8% vs 5,8% dans le groupe

ASG,  $p = 0,007$  et à 5 minutes : 8,6% vs 1,9% dans le groupe ASG,  $p = <0,001$ .

## 5) Analyse du groupe Freestyle Libre

Dans une seconde partie de notre travail, nous nous sommes centrés uniquement sur le groupe de patientes ayant un dispositif Freestyle Libre que ce soit sous multi-injection d'insuline ou sous pompe ambulatoire afin d'évaluer la relation entre les données du Freestyle Libre et les complications materno-fœtales en s'intéressant au taux de FCS et au taux de LGA. Nous avons en préambule de ce travail regardé s'il existait une corrélation entre l'HbA1c estimée et l'HbA1c veineuse mesurée et avons analysé la cinétique des différents paramètres mesurés lors de la mesure continue du glucose au cours de la grossesse.

### a) Comparaison entre HbA1c et HbA1c estimée



**Figure 8** : Comparaison de l'HbA1c veineuse et de l'HbA1c Estimée dans le groupe Freestyle Libre au cours de grossesses de patientes diabétiques de type 1.

| Tableau 6         | HbA1c Veineuse, %  | HbA1c E, %         | p                 |
|-------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| 8-12 SA (n : 57)  | 6.86 [6.61 ; 7.1]  | 6,05 [5,74 ; 6,36] | <b>0,0001</b>     |
| 24-28 SA (n : 68) | 6.18 [6.04 ; 6.32] | 6,01 [5,84 ; 6,14] | 0,1375            |
| 30-33 SA (n : 63) | 6.24 [6.12 ; 6.36] | 5,71 [5,59 ; 5,84] | <b>&lt;0,0001</b> |
| 35-37 SA (n : 54) | 6.27 [6.15 ; 6.39] | 5,57 [5,4 ; 5,74]  | <b>&lt;0,0001</b> |

Significatif si  $p < 0,05$ , valeur exprimée en % IC95%

FL : Freestyle Libre, HbA1c E : HbA1c estimée



La comparaison des HbA1c veineuses et des HbA1c estimées au cours de la grossesse est présentée dans la Figure 8 et le Tableau 6. Il existe une différence significative avec une HbA1c estimée plus basse lors du 1<sup>er</sup> (8-12 SA) et 3<sup>e</sup> trimestre (30-33 SA et 35-37 SA).

#### b) Données du lecteur Freestyle Libre

| <b>Tableau 7</b><br><b>Données Freestyle Libre</b> | <b>8-12 SA</b><br><b>n = 57</b> | <b>24-28 SA</b><br><b>n = 68</b> | <b>30-33 SA</b><br><b>n = 63</b> | <b>35-37 SA</b><br><b>n = 54</b> |
|--|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| HbA1c estimée, %                                   | 6.05                            | 6.01                             | 5.72                             | 5.57                             |
| Glycémie moyenne, g/l                              | 1.28 ± 0,2                      | 1.26 ± 0,15                      | 1.18 ± 0,1                       | 1.13 ± 0,15                      |
| Données capteur, %                                 | 79.3                            | 90.6                             | 94.3                             | 94.7                             |
| Coefficient de variation, %                        | 40.2                            | 35.8                             | 36.6                             | 34.2                             |
| Episode d'hypoglycémie                             | 21.18 ± 15                      | 19.51 ± 14                       | 17.84 ± 10                       | 14.24 ± 7                        |
| Nombre de jours estimation                         | 20.5 ± 10                       | 17.81 ± 10                       | 14.16 ± 7                        | 11.18 ± 4                        |
| Temps cible, %                                     | 51.3                            | 50.6                             | 55.4                             | 61.3                             |
| Temps en dessous cible, %                          | 10.7                            | 8.8                              | 10.5                             | 10.9                             |
| Temps au-dessus cible, %                           | 38                              | 40.6                             | 34                               | 28.5                             |

Libreview utilisé par 46.45% des patientes

Valeurs exprimées en % ou en moyenne SD (SD : déviation standard), Significatif si  $p < 0,05$

Les caractéristiques des données du lecteur Freestyle Libre sont présentées dans le Tableau 7.

Il existe une amélioration de l'HbA1c estimée, de la glycémie moyenne calculée à l'aide du lecteur Freestyle Libre, du pourcentage de données capturées au cours de la grossesse.

La survenue d'hypoglycémie diminue au cours de la grossesse.

Au 1<sup>er</sup> trimestre (8-12 SA), le temps dans la cible est à 51,3%, avec un temps en dessous de la cible à 10,7% et au-dessus de la cible à 38%.

Au 2<sup>e</sup> trimestre (24-28 SA), le pourcentage de temps dans la cible est le plus bas à 50,6% au profit du temps passé au-dessus de la cible où il est le maximal à 40,6% alors que le temps passé en dessous de la cible est minimal à 8,8%.

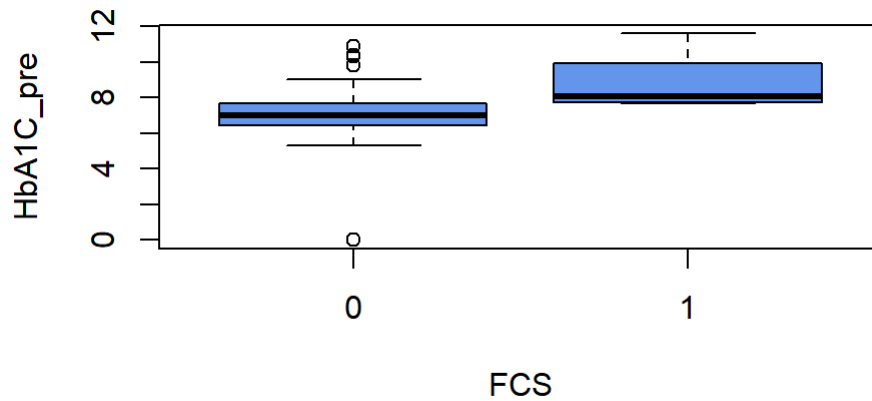
Au début du 3<sup>e</sup> trimestre (30-33 SA), le temps passé dans la cible s'améliore et est de 55,4%, le temps en dessous de la cible est à 10,5% et au-dessus de la cible diminue à 34%.

A la fin du 3<sup>e</sup> trimestre (35-37 SA) le temps passé dans la cible est maximal à 61,3%, avec un temps passé en dessous de la cible 10,9% et un temps au-dessus de la cible minimal à 28,5%.

### c) Complications materno-foetales

- **Fausse couche spontanée :**

Lorsqu'on compare les patientes dont la grossesse a abouti à une FCS (n = 4) aux grossesses sans FCS dans le groupe Freestyle Libre (n = 72), il y a une différence significative concernant l'HbA1c pré-conceptionnelle : 8.85% pour les patientes avec une FCS et 7.05 % pour les patientes sans FCS, p = 0.024 (Figure 9).



**Figure 9 :** Moyenne d'HbA1c veineuse selon la survenue de FCS, dans le groupe Freestyle Libre.

Valeurs exprimées en pourcentage %.

Il n'y avait pas d'autre différence significative pour les données Freestyle Libre concernant la comparaison des FCS aux grossesses sans FCS.

- LGA défini selon AUDIPOG

| <b>Tableau 5a</b><br><b>Anté-conceptionnel</b> | <b>LGA</b><br><b>n = 23</b> | <b>Non LGA</b><br><b>n = 40</b> | <b>p</b>     |
|--|-----------------------------|---------------------------------|--------------|
| Age, années                                    | 31.7 [29.9;33.5]            | 31.7 [30.3;33.2]                | 0,84         |
| Taille, cm                                     | 170 [167 ;172]              | 165 [164 ;167]                  | <b>0,002</b> |
| IMC ag, Kg/m <sup>2</sup>                      | 25.1 [23.4;26.7]            | 25.6 [24.1;27.1]                | 0,89         |
| Ancienneté diabète, années                     | 16.4 [13.2;19.6]            | 15.2 [12.5;17.9]                | 0,65         |
| HbA1c Pré-conceptionnelle, %                   | 7.27                        | 6.85                            | <b>0,028</b> |

Valeurs exprimées en % ou en moyenne IC95%

Significatif si p < 0,05

| <b>Tableau 5b</b><br><b>8-12 SA</b> | <b>LGA</b><br><b>n = 17</b> | <b>Non LGA</b><br><b>n = 31</b> | <b>p</b>    |
|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------|
| Dose totale Insuline, Ui            | 47.1 [41 ;53.2]             | 44.2 [37.7;50.7]                | 0,28        |
| Ratio DT/poids, Ui/kg               | 0.66 [0.57;0.75]            | 0.61 [0.54;0.68]                | 0,45        |
| HbA1c, %                            | 6.88                        | 6.88                            | 0,8         |
| HbA1c Estimée, %                    | 6.26                        | 5.81                            | 0,18        |
| Glycémie moyenne, g/l               | 1.3 [1.1;1.5]               | 1.2 [1.1;1.2]                   | 0,23        |
| Données capteur, %                  | 75.6                        | 83.60                           | 0,38        |
| Coefficient de variation, %         | 47.7                        | 36.06                           | <b>0,01</b> |
| Episode hypoglycémie                | 26.6 [17.7;35.5]            | 18.9 [12.3;25.5]                | 0,15        |
| Temps cible, %                      | 44.5                        | 55.7                            | 0,09        |
| Temps en dessous cible, %           | 14.62                       | 10.25                           | 0,08        |
| Temps au-dessus cible, %            | 40.8                        | 34                              | 0,21        |

Valeurs exprimées en % ou en moyenne IC95%

Significatif si p < 0,05

| <b>Tableau 5c</b><br><b>24-28 SA</b> | <b>LGA</b><br><b>n = 23</b> | <b>Non LGA</b><br><b>n = 38</b> | <b>p</b> |
|--------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|----------|
| Dose totale Insuline, Ui             | 60.5 [53.4;67.6]            | 59.6 [51.6;67.6]                | 0,8      |
| Ratio DT/poids, Ui/kg                | 0.77 [0.69;0.85]            | 0.77 [0.69;0.85]                | 0,9      |
| HbA1c, %                             | 6.33                        | 6.10                            | 0,2      |
| HbA1c Estimée, %                     | 6.13                        | 5.9                             | 0,17     |
| Glycémie moyenne, g/l                | 1.29 [1.22;1.36]            | 1.24 [1.18;1.3]                 | 0,2      |
| Données capteur, %                   | 88.8                        | 90.9                            | 0,4      |
| Coefficient de variation, %          | 37.2                        | 34.9                            | 0,4      |
| Episode hypoglycémie                 | 19.3 [13.5;25]              | 19.5 [13.1;26]                  | 0,7      |
| Temps cible, %                       | 47.2                        | 51.6                            | 0,4      |
| Temps en dessous cible, %            | 9.3                         | 8.7                             | 0,6      |
| Temps au-dessus cible, %             | 43.37                       | 39.7                            | 0,52     |

Valeurs exprimées en % ou en moyenne IC95%

Significatif si p < 0,05

| <b>Tableau 5d<br/>30-33 SA</b> | <b>LGA<br/>n = 23</b> | <b>Non LGA<br/>n = 33</b> | <b>p</b>     |
|--------------------------------|-----------------------|---------------------------|--------------|
| Dose totale Insuline, Ui       | 68,5 [60;77]          | 76,3 [62.6;86.4]          | 0,3          |
| Ratio DT/poids, Ui/kg          | 0.83 [0.73;0.93]      | 0.93 [0.83;1.03]          | 0,11         |
| HbA1c, %                       | 6.4                   | 6.1                       | <b>0,02</b>  |
| HbA1c Estimée, %               | 5.81                  | 5.64                      | 0,17         |
| Glycémie moyenne, g/l          | 1.2 [1.14;1.26]       | 1.16 [1.11;1.21]          | 0,18         |
| Données capteur, %             | 95                    | 93                        | 0,97         |
| Coefficient de variation, %    | 41.3                  | 33.4                      | <b>0,005</b> |
| Episode hypoglycémie           | 18.1 [13;23.2]        | 16.3 [12.7 ;20]           | 0,62         |
| Temps cible, %                 | 51                    | 57.4                      | 0,35         |
| Temps en dessous cible, %      | 12                    | 10                        | 0,23         |
| Temps au-dessus cible, %       | 37.1                  | 32.6                      | 0,4          |

Valeurs exprimées en % ou en moyenne IC95%

Significatif si  $p < 0,05$

| <b>Tableau 5e<br/>35-37 SA</b> | <b>LGA<br/>n = 21</b> | <b>Non LGA<br/>n = 27</b> | <b>p</b>     |
|--------------------------------|-----------------------|---------------------------|--------------|
| Dose totale Insuline, Ui       | 79.45 [61.7;81.2]     | 71.5 [67;91.9]            | 0,4          |
| Ratio DT/poids, Ui/kg          | 0.76 [0.68;1]         | 0.86 [0.77;1.12]          | 0,2          |
| HbA1c, %                       | 6.4                   | 6.1                       | <b>0,017</b> |
| HbA1c Estimée, %               | 5.35                  | 5.5                       | 0,7          |
| Glycémie moyenne, g/l          | 1.12 [1.05;1.2]       | 1.12 [1.05;1.2]           | 0,68         |
| Données capteur, %             | 92.6                  | 95.5                      | 0,6          |
| Coefficient de variation, %    | 38.2                  | 32.15                     | 0,1          |
| Episode hypoglycémie           | 14.75 [10.8 ;18.6]    | 14.1 [11;17.1]            | 1            |
| Temps cible, %                 | 58.8                  | 61.8                      | 0,82         |
| Temps en dessous cible, %      | 12.25                 | 11.35                     | 0,5          |
| Temps au-dessus cible, %       | 29                    | 28.3                      | 0,92         |

Valeurs exprimées en % ou en moyenne IC95%

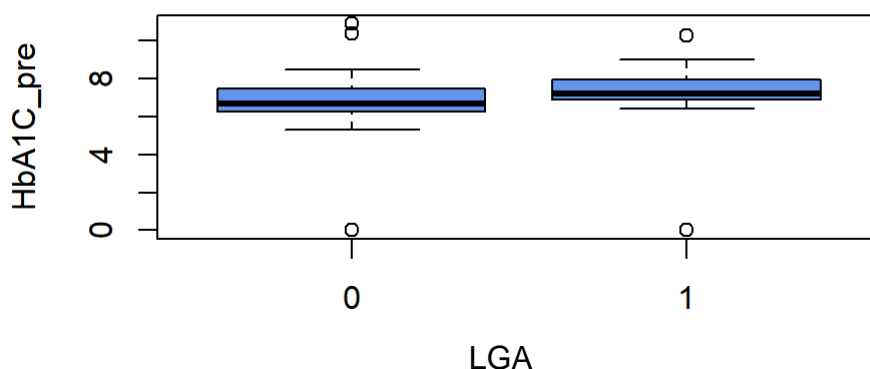
Significatif si  $p < 0,05$

Concernant la survenue de LGA, lorsqu'on compare les grossesses avec une naissance LGA

(n = 23) à celles non macrosome (n = 40) dans le groupe Freestyle Libre :

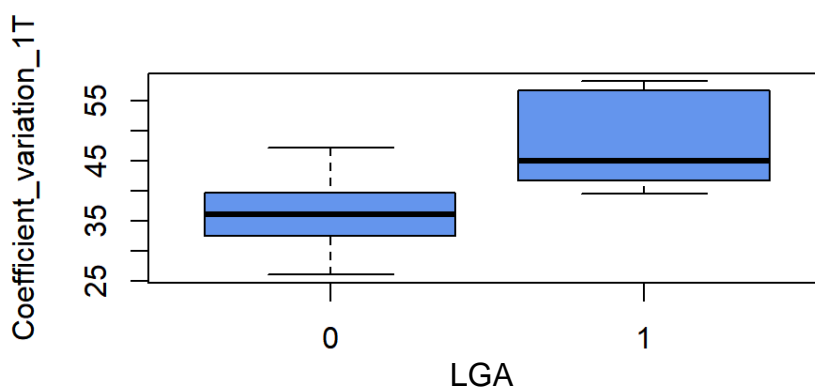
- Il existe une différence significative concernant la taille maternelle, avec une moyenne de 165cm IC95 (164 ;167) pour les non macrosomes et une moyenne de 170cm (167 ;172) pour les LGA,  $p= 0,002$ .

- On retrouve également une différence significative concernant l'HbA1c pré conceptionnelle : moyenne à 6.85% pour les non macrosome vs 7.27% pour les LGA,  $p = 0,0281$  (Figure 10).



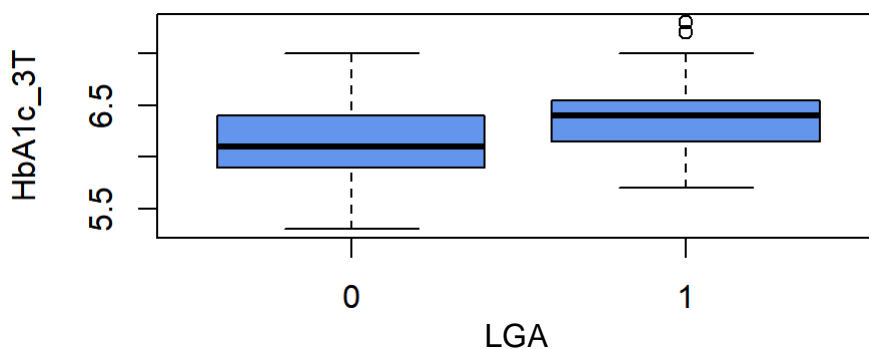
**Figure 10** : Moyenne d'HbA1c veineuse préconceptionnelle selon la survenue de LGA, dans le groupe Freestyle Libre. Valeurs exprimées en pourcentage %.

- Il existe également une différence significative concernant le coefficient de variation au 1<sup>er</sup> trimestre (entre 8 et 12 SA), celui-ci étant plus élevé pour les LGA : 47.7% que pour les non macrosomes : 36.06%,  $p = 0,012$  (Figure 11).

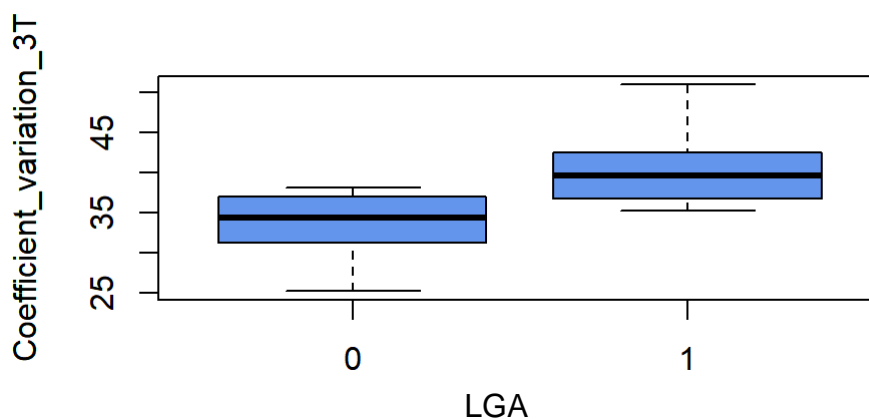


**Figure 11** : Coefficient de variation moyen selon la survenue de LGA, dans le groupe Freestyle Libre, entre 8 et 12 SA. Valeurs exprimées en pourcentage %.

- Entre 30 et 33 SA : Il y avait une différence significative concernant l'HbA1c : moyenne à 6.1% pour les non macrosome vs 6.4% pour les LGA,  $p = 0,02$  (Figure 12). Ainsi que pour le coefficient de variation celui-ci étant plus élevé pour les LGA : 41.3% vs 33.4%,  $p : 0,005$  (Figure 13).

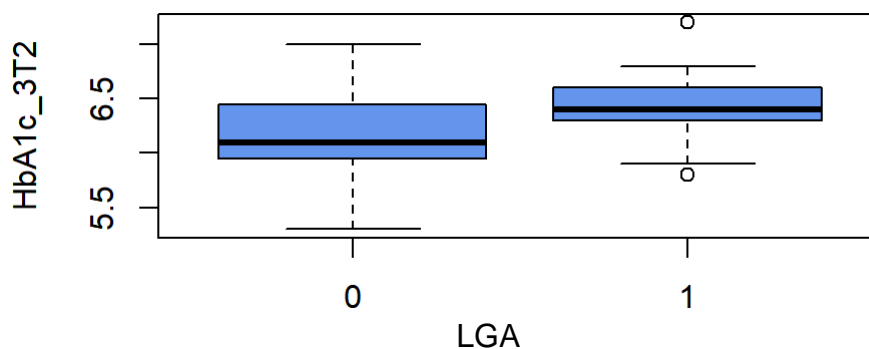


**Figure 12** : Moyenne d'HbA1c veineuse entre 30 et 33 SA selon la survenue de LGA, dans le groupe Freestyle Libre. Valeurs exprimées en pourcentage %.



**Figure 13** : Coefficient de variation moyen selon la survenue de LGA, dans le groupe Freestyle Libre, entre 30 et 33 SA. Valeurs exprimées en pourcentage %.

- Entre 35 et 37 SA : Il y avait une différence significative concernant l'HbA1c : moyenne à 6.1% pour les non macrosome vs 6.4% pour les LGA,  $p = 0,017$  (Figure 14).



**Figure 14** : Moyenne d'HbA1c veineuse entre 35 et 37 SA selon la survenue de LGA, dans le groupe Freestyle Libre. Valeurs exprimées en pourcentage %.

Il n'y avait pas d'autre paramètre significatif pour la survenue de naissance LGA pour le reste des données Freestyle Libre au cours de la grossesse jusqu'au 3<sup>e</sup> trimestre.

- **Corrélation entre le poids de naissance et les données Freestyle Libre**

La recherche de corrélation entre les données d'équilibre glycémiques et Freestyle Libre au cours de la grossesse sont présentées dans les Tableaux 6a, 6b, 6c, 6d et 6e.

| <b>Tableau 6a</b>          |              |              |
|----------------------------|--------------|--------------|
| <b>Poids de naissance</b>  | <b>r</b>     | <b>p</b>     |
| HbA1c pré-conceptionnelle  | 0.016        | 0.9          |
| <b>8-12 SA :</b>           |              |              |
| Dose totale insuline       | 0.19         | 0.19         |
| Insuline lente             | 0.47         | 0.34         |
| Insuline rapide            | -0.31        | 0.54         |
| Ratio DT/poids             | 0.24         | 0.09         |
| HbA1c                      | 0.003        | 0.98         |
| HbA1c estimée              | 0.18         | 0.35         |
| Glycémie moyenne           | 0.17         | 0.37         |
| Données capteur            | -0.14        | 0.48         |
| Coefficient de variation   | 0.44         | 0.088        |
| Episode d'hypoglycémie     | 0.16         | 0.41         |
| Nombre de jours estimation | -0.22        | 0.25         |
| <b>Temps cible</b>         | <b>-0.43</b> | <b>0.021</b> |
| Temps en dessous cible     | 0.32         | 0.093        |
| Temps au-dessus cible      | 0.31         | 0.10         |

r = coefficient de corrélation de Pearson

Significatif si p < 0,05

| <b>Tableau 6b</b>             |              |              |
|-------------------------------|--------------|--------------|
| <b>Poids de naissance</b>     | <b>r</b>     | <b>p</b>     |
| <b>24-28 SA :</b>             |              |              |
| <b>Dose totale insuline</b>   | <b>0.31</b>  | <b>0.015</b> |
| Insuline lente                | 0.18         | 0.61         |
| Insuline rapide               | -0.18        | 0.61         |
| <b>Ratio DT/poids</b>         | <b>0.29</b>  | <b>0.024</b> |
| HbA1c                         | 0.17         | 0.19         |
| <b>HbA1c estimée</b>          | <b>0.34</b>  | <b>0.032</b> |
| <b>Glycémie moyenne</b>       | <b>0.30</b>  | <b>0.046</b> |
| Données capteur               | -0.18        | 0.24         |
| Coefficient de variation      | 0.15         | 0.53         |
| <b>Episode d'hypoglycémie</b> | <b>-0.32</b> | <b>0.037</b> |
| Nombre de jours estimation    | -0.17        | 0.29         |
| <b>Temps cible</b>            | <b>-0.42</b> | <b>0.005</b> |
| Temps en dessous cible        | 0.1          | 0.53         |
| <b>Temps au-dessus cible</b>  | <b>0.4</b>   | <b>0.009</b> |

r = coefficient de corrélation de Pearson

Significatif si p < 0,05

| <b>Tableau 6c</b>            |              |             |
|------------------------------|--------------|-------------|
| <b>Poids de naissance</b>    | <b>r</b>     | <b>p</b>    |
| <b>30-33 SA :</b>            |              |             |
| Dose totale insuline         | 0.08         | 0,54        |
| Insuline lente               | 0.4          | 0,26        |
| Insuline rapide              | -0.4         | 0,36        |
| Ratio DT/poids               | 0.077        | 0,57        |
| HbA1c                        | 0.2          | 0,12        |
| HbA1c estimée                | 0.15         | 0,36        |
| Glycémie moyenne             | 0.14         | 0,39        |
| Données capteur              | 0.3          | 0,057       |
| Coefficient de variation     | 0.3          | 0,2         |
| Episode d'hypoglycémie       | -0.08        | 0,6         |
| Nombre de jours estimation   | 0.2          | 0,24        |
| <b>Temps cible</b>           | <b>-0.33</b> | <b>0.04</b> |
| Temps en dessous cible       | 0.002        | 0,99        |
| <b>Temps au-dessus cible</b> | <b>0.34</b>  | <b>0.03</b> |

r = coefficient de corrélation de Pearson

Significatif si p < 0,05

| <b>Tableau 6d</b>          |              |              |
|----------------------------|--------------|--------------|
| <b>Poids de naissance</b>  | <b>r</b>     | <b>p</b>     |
| <b>35-37 SA :</b>          |              |              |
| Dose totale insuline       | -0.11        | 0,43         |
| Insuline lente             | 0.3          | 0,43         |
| Insuline rapide            | -0.3         | 0,43         |
| Ratio DT/poids             | -0.11        | 0,46         |
| HbA1c                      | 0.14         | 0,34         |
| <b>HbA1c estimée</b>       | <b>-0.42</b> | <b>0,02</b>  |
| <b>Glycémie moyenne</b>    | <b>-0.41</b> | <b>0,012</b> |
| Données capteur            | -0.28        | 0,09         |
| Coefficient de variation   | -0.017       | 0,94         |
| Episode d'hypoglycémie     | 0.029        | 0,86         |
| Nombre de jours estimation | -0.24        | 0,15         |
| Temps cible                | 0.075        | 0,66         |
| Temps en dessous cible     | 0.22         | 0,18         |
| Temps au-dessus cible      | -0.22        | 0,19         |

r = coefficient de corrélation de Pearson

Significatif si p < 0,05



| Tableau 6e                    | Corrélation avec le poids de naissance |          |
|-------------------------------|--|----------|
|                               | Positive                               | Négative |
| <b><u>De 8 à 12 SA :</u></b>  |  |          |
| Temps cible                   |  | ➔        |
| <b><u>De 24 à 28 SA :</u></b> |  |          |
| Dose totale insuline          | ➔                                      |          |
| Ratio DT/poids                | ➔                                      |          |
| HbA1c estimée                 | ➔                                      |          |
| Glycémie moyenne              | ➔                                      |          |
| Temps au-dessus cible         | ➔                                      |          |
| Episode d'hypoglycémie        |  | ➔        |
| Temps cible                   |  | ➔        |
| <b><u>De 30 à 33 SA :</u></b> |  |          |
| Temps cible                   |  | ➔        |
| Temps au-dessus cible         | ➔                                      |          |
| <b><u>De 35 à 37 SA :</u></b> |  |          |
| HbA1c estimée                 |  | ➔        |
| Glycémie moyenne              |  | ➔        |

Dans le groupe Freestyle Libre, il existe une corrélation positive entre le poids de naissance et la dose totale d'insuline ainsi que le ratio de la dose totale d'insuline sur le poids, l'HbA1c estimée, la glycémie moyenne calculée et le temps au-dessus de la cible au 2<sup>e</sup> trimestre (24-28 SA), et le temps au-dessus de la cible au début du 3<sup>e</sup> trimestre (30-33SA).

A l'inverse, il existe une corrélation négative entre le poids de naissance et le pourcentage de temps passé dans la cible au 1<sup>er</sup>, 2<sup>e</sup> et au début du 3<sup>e</sup> trimestre. Cette corrélation est également négative avec les épisodes d'hypoglycémie au 2<sup>e</sup> trimestre ainsi que l'HbA1c estimée et la glycémie moyenne calculée à la fin du 3<sup>e</sup> trimestre.

## Discussion

L'objectif principal de notre étude était de comparer le risque de complications materno-fœtales chez les patientes diabétiques de type 1 utilisant le dispositif Freestyle Libre à celui des patientes utilisant l'Autosurveillance glycémique capillaire. Il s'agit dans ce travail, d'avoir des données préliminaires dans la mesure où il s'agit de données rétrospectives et surtout issues d'une étude non randomisée. L'objectif était d'avoir des données du Freestyle Libre au cours de la grossesse de patientes diabétiques de type 1 afin d'établir un protocole pour des futures études prospectives concernant l'impact de l'utilisation du dispositif Freestyle Libre lors de grossesses de patientes diabétiques de type 1.

Les patientes de notre étude, ont des caractéristiques anténatales qui ne diffèrent pas significativement entre les groupes hormis pour la modalité de traitement.

Il s'agit de patientes diabétiques de type 1, d'âge moyen de 31 ans et une ancienneté du diabète en moyenne de 15 ans. Il est intéressant de constater que ces patientes sont en surpoids avec un IMC moyen de 25 kg/m<sup>2</sup>, en accord avec les données de la littérature qui montrent une augmentation de l'obésité au cours du diabète de type 1 (44).

Bien que les HbA1c ne sont pas différentes en période pré-conceptionnelle, elles restent au-dessus du seuil actuellement recommandé en période pré-conceptionnelle (7,1% ± 1,7 FSL et 7,2% ± 1,2 ASG > 6,5%) (16)

Concernant les complications du diabète présentes avant la grossesse, les antécédents obstétricaux défavorables (FCS, MFIU, prééclampsie et accouchement par césarienne) la gestité et la parité, ceux-ci ne diffèrent pas non plus de manière significative entre les groupes. Toutefois, bien que non significatif, il existe une proportion plus importante de rétinopathie diabétique antérieure à la grossesse dans le groupe Freestyle Libre 22,08% vs 11,8% dans le groupe Autosurveillance glycémique. En effet, il existe une proportion significativement plus importante de patientes sous pompe à insuline ambulatoire dans le groupe Freestyle Libre (83,1% FL vs 60,5% ASG,  $p = 0,03$ ). L'hypothèse la plus vraisemblable est le fait que

l'indication du traitement par pompe ambulatoire est souvent proposé chez des patientes pour qui l'équilibre métabolique n'est pas atteint sous multi-injection d'insuline, avec souvent des complications du diabète plus évoluées (45). Pour un certain nombre de ces patientes le traitement par pompe ambulatoire et/ou l'utilisation du FL avaient été proposés en préconception afin de préparer la grossesse.

Il existe un tabagisme actif plus important mais non significatif dans le groupe autosurveillance glycémique pouvant influencer le risque de survenue de complications vasculaires pendant la grossesse (46). Enfin, l'HbA1c décroît au cours de la grossesse de façon identique avec les données de la littérature (47). Cependant, nous n'avons pas comparé les HbA1c entre les différents termes de la grossesse dans chaque groupe.

En ce qui concerne les complications materno-fœtales, nous avons pu montrer que certains résultats sont intéressants en ce qui concerne le taux de Fausse couche spontanée et le score d'Apgar.

En effet, dans notre étude nous avons montré une diminution du risque de fausse couche spontanée pour nos patientes diabétiques de type 1 utilisant le lecteur Freestyle Libre : 5,26%, comparée aux patientes utilisant l'autosurveillance glycémique capillaire seule : 20%,  $p = 0,0129$  alors que les HbA1c en début de grossesse ne sont pas significativement différentes. Cette diminution du risque de fausse couche persistait lors de la comparaison en sous-groupe des patientes sous pompe à insuline sous-cutanée, mais n'était pas significative chez les patientes en multi-injection d'insuline. Par ailleurs, les patientes du groupe Freestyle Libre sans survenue de fausse couche présentaient une meilleure HbA1c pré conceptionnelle. Cette réduction du taux de FCS n'a à ce jour pas été décrit dans la littérature, que ce soit lors de l'utilisation du dispositif Freestyle Libre ou de CGM notamment dans l'étude CONCEPTT (CGM 5% vs Control 4%,  $p : 1$ ) (12).

Le risque de fausse couche spontanée est significativement plus élevé chez les femmes diabétiques de type 1 par rapport à la population générale (48). Plusieurs études ont montré que les fausses couches chez les femmes diabétiques de type 1 étaient associées à un

mauvais contrôle glycémique durant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, (49) plus spécifiquement en période péri-conceptionnelle, plutôt que précocement avant la survenue de la fausse couche (50).

Dans la plupart des études le niveau d'HbA1c maternel était le seul paramètre utilisé comme marqueur du contrôle glycémique et comme facteur prédictif du risque de fausse couche.

La plupart des auteurs émettent l'hypothèse que ce risque de fausse couche augmenté avec un mauvais contrôle glycémique serait que celui-ci augmente les malformations incompatibles avec la survie embryonnaire ou fœtale, les anomalies de placentation et l'incidence d'anomalies chromosomiques lors de la conception (49).

D'autres études ont montré l'augmentation du risque de fausse couche lors d'hypoglycémie durant le 1<sup>er</sup> trimestre, les mécanismes impliqués étant les effets délétères sur le fœtus par une altération de l'apport en nutriments maternels au fœtus (51) (52) et par un potentiel effet tératogène démontré sur des modèles animaux (53).

Mais l'étude DIEP, une étude prospective Américaine sur 204239 patientes diabétiques enceintes, tout type de diabète confondu, et sur 316332 femmes enceintes non diabétiques n'a pas démontré d'association significative avec un taux bas d'HbA1c (54). Ce résultat avait été expliqué par le fait que la survenue de fausse couche était liée à des modifications de la glycémie à court-terme durant les 8 semaines pouvant être monitorées lors du 1<sup>er</sup> trimestre, alors que la durée de vie des globules rouges est supérieure (120 jours). L'HbA1c n'était donc pas considérée comme un bon marqueur de l'hypoglycémie en début de grossesse (51).

Dans la plus grande étude menée sur l'utilisation du lecteur Freestyle Libre (IMPACT) randomisés contrôlée multicentrique menée en Europe, il a été montré une augmentation du temps passé dans les cibles glycémiques combinée à une réduction de la variabilité glycémique sans modification de l'HbA1c (55).

L'utilisation du dispositif Freestyle Libre pourrait permettre de réduire le risque de fausse couche en limitant les variations glycémiques en période péri-conceptionnelle et pendant le 1<sup>er</sup> Trimestre de grossesse, ainsi qu'en améliorant l'HbA1c pré-conceptionnelle, indépendamment de la modalité de traitement.

En effet, cette diminution du risque de fausse couche persistait pour les patientes sous pompe à insuline sous cutanée utilisant le système Freestyle Libre en comparaison à celles du groupe autosurveillance glycémique sous pompe à insuline également. Toutefois cette différence significative ne persistait pas chez les patientes en multi-injection d'insuline, cette absence de significativité pouvant être expliquée par un manque de puissance étant donné que cette analyse a été réalisée en sous-groupe sur un petit effectif, la majorité des patientes de notre étude étant sous pompe à insuline.

L'utilisation du dispositif Freestyle libre reste un outil permettant d'améliorer l'équilibre glycémique et de réduire la variabilité glycémique mais d'autres facteurs entrent en jeu dans la survenue de fausse couche spontanée. En effet, la survenue de FCS est multifactorielle, d'autres facteurs non évalués dans notre étude tels que les causes génétiques, iatrogènes ou de maladies auto-immunes ont été décrits comme facteurs de risque de fausse couche et ont pu intervenir dans la survenue de celles-ci (56). De plus, on ne peut écarter l'influence du tabagisme actif (57) qui est plus important dans le groupe autosurveillance glycémique, même si la différence entre nos deux groupes n'est pas significative, cette absence de significativité pouvant être expliquée par l'effectif de notre étude.

Nous n'avons pas non plus toutes les données métaboliques Freestyle Libre entre 8 et 12 SA, soit parce que les patientes étaient suivies dans un autre centre avant que nous les prenions en charge pour la grossesse, soit parce que la mise sous Freestyle Libre a été initiée après la découverte de la grossesse.

Enfin, nous n'avons pas relevé le terme de survenue de FCS afin de préciser la période à risque et d'identifier les paramètres glycémiques pouvant être en cause. Pour cela, il faudrait une étude de la variabilité glycémique pré-conceptionnelle en incluant les patientes diabétiques de type 1 dès leur projet de grossesse établi.

Dans notre étude, il existe une proportion plus importante de score d'AGPAR  $\leq 7$ , à 1 minute et à 5 minutes de vie dans le groupe Freestyle Libre par rapport au groupe ASG. (1 minute  $\leq 7$  : 13,8% vs 5,8%,  $p = 0,007$ . 5 minutes  $\leq 7$  : 8,6% vs 1,9%,  $p = <0,001$ ). Ce résultat est très surprenant. Notamment dans l'étude CONCEPTT, où au contraire, il n'y avait pas de différence significative concernant la survenue de détresse respiratoire néonatale avec une réduction significative d'hospitalisation en réanimation néonatale  $> 24h$  (12). Dans notre étude il n'y avait pas de différence significative concernant la macrosomie ( $\geq 4kg$  ou LGA), ni de différence pour les naissances prématurées avant 34 et 37 SA, pour les accouchements par césarienne même en cours de travail. Enfin, il n'y avait pas de différence significative concernant les transferts en réanimation néonatale entre les 2 groupes, n'indiquant pas de morbi-mortalité à la naissance plus importante dans le groupe Freestyle Libre. Il conviendra donc de réévaluer cette donnée en reprenant les dossiers pour lesquels le score d'APGAR a été retrouvé diminué dans cette étude.

Il n'y a pas de différence significative concernant l'apparition ou l'aggravation des complications vasculaires dans notre étude. Cependant, on remarque une proportion plus élevée d'aggravation de la rétinopathie diabétique dans le groupe Freestyle Libre (40,58% vs 24,1% ASG,  $p : 0,11$ ) d'autant plus qu'en période anté-conceptionnelle le pourcentage de rétinopathie diabétique était seulement de 22,08%. La proportion est également plus importante dans le groupe Freestyle Libre pour l'aggravation de la protéinurie (20% vs 8,8%ASG,  $p : 0,13$ ), de l'hypertension artérielle (15,7% vs 8,8%,  $p : 0,36$ ) et la survenue de prééclampsie (17,1% vs 7%,  $p : 0,15$ ). Cette absence de significativité pourrait être en lien avec le petit effectif de patientes dans notre étude. L'aggravation de ces complications vasculaires dans le groupe Freestyle Libre pourrait être expliquée par la proportion plus importante de patiente sous pompe à insuline suivies dans une maternité de niveau 3 et donc potentiellement présentant un diabète plus compliqué ayant des complications micorvasculaires (45).

Dans notre étude, comme on pouvait le stipuler en fonction de l'effectif, il n'existe pas de différence significative entre les groupes concernant la macrosomie définie par un poids supérieur à 4 kilogrammes à la naissance ou le LGA définie selon le score AUDIPOG, même si celui-ci est réduit dans le groupe FL (36,5% vs 44,8% ASG). Pourtant, il existait une réduction de LGA significative, mais pas de la macrosomie  $\geq 4$  kg lors de l'utilisation de CGM dans l'étude CONCEPTT alors que ces patientes avaient un âge maternel comparable (31 ans) mais un IMC plus élevé à 26,1 kg/m<sup>2</sup> et un diabète plus ancien (17 ans). De même, dans l'essai randomisé de Murphy et al sur 46 patientes diabétiques de type 1 et 25 patientes diabétiques de type 2 enceintes, un risque réduit de macrosomie a été décrit (35% GCM vs 60% Control, p : 0.05 et OR : 0.36, IC95%(0.13 to 0.98) (58). Cependant, dans l'étude GlucoMOMS, un essai contrôlé randomisé multicentrique sur 300 femmes diabétiques avec un diabète gestationnel ou pré-gestationnel de type 1 ou de type 2, l'analyse en sous-groupe des 106 grossesses des patientes de type 1 ne montrait pas de différence significative concernant le LGA (44,9% CGM vs 36,4%, RR : 1.24 IC95(0.77-1.97)) (59).

Des résultats intéressants dans notre étude concernent les analyses du groupe Freestyle Libre avec la comparaison des grossesses LGA aux non LGA.

Les résultats attendus étaient la différence significative concernant l'HbA1c préconceptionnelle, et la taille maternelle plus élevées pour les LGA dans notre analyse comparant les grossesses LGA aux non LGA dans le groupe Freestyle Libre. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature. Plusieurs études ont montré que la taille maternelle et l'HbA1c préconceptionnelle affectaient le poids de naissance (60) (61).

Dans une 2<sup>e</sup> partie de notre travail, nous avons recherché une corrélation entre le poids fœtal à la naissance et les différentes données métaboliques apportées par le dispositif Freestyle Libre au cours de la grossesse de patientes diabétiques de type 1. Nous avons choisi d'effectuer une recherche de corrélation avec le poids fœtal à la naissance et non la survenue de LGA.

Lors du 1<sup>er</sup> trimestre (8-12 SA), nous avons montré une différence significative concernant le coefficient de variation, celui-ci étant plus élevé dans le groupe LGA par rapport aux non LGA. Le poids fœtal à la naissance était corrélé de manière négative avec le pourcentage de temps passé dans la cible glycémique.

Lors du 2<sup>eme</sup> trimestre (24-28 SA), le poids fœtal à la naissance était corrélé positivement aux marqueurs de l'insulinorésistance maternelle (Dose totale d'insuline, ratio dose totale d'insuline sur le poids) et aux données représentatives de l'hyperglycémie (HbA1c estimée, glycémie moyenne, temps au-dessus de la cible). A l'inverse, il était corrélé de manière négative aux marqueurs de la variabilité glycémique que sont le temps dans la cible et le nombre d'épisodes d'hypoglycémie.

Lors du début du 3<sup>e</sup> trimestre (30-33 SA), nous avons montré une différence significative concernant le coefficient de variation et l'HbA1c, ceux-ci étant plus élevés dans le groupe LGA par rapport aux non LGA. Le poids fœtal à la naissance était toujours corrélé positivement au temps au-dessus de la cible, c'est-à-dire le temps en hyperglycémie et négativement au temps dans la cible reflétant la variabilité glycémique.

Enfin, juste avant l'accouchement, à la fin du 3<sup>e</sup> trimestre (35-37 SA), nous avons montré une différence significative concernant le coefficient de variation, celui-ci étant plus élevé dans le groupe LGA par rapport aux non LGA. Le poids fœtal est corrélé de manière négative à l'HbA1c estimée et la glycémie moyenne.

Il n'y avait pas de corrélation significative entre le poids fœtal à la naissance et l'HbA1c qu'elle soit pré conceptionnelle ou à chaque période de la grossesse.

Ces résultats coïncident, avec l'essai prospectif randomisé de Murphy et al, qui avait montré une réduction du poids fœtal dans le groupe CGM par rapport aux patientes contrôle sur 46 patientes diabétiques de type 1 et 25 patientes diabétiques de type 2 confondues (CGM 3340g vs control 3630g, p : 0.07). Dans l'étude de cohorte Américaine de Mengying Li et al, sur 107 patientes avec un diabète gestationnel comparées à 118 patientes avec une altération de la tolérance au glucose enceintes et 2020 avec une tolérance au glucose normale. Le diabète gestationnel était associé à une taille fœtale plus importante qui débutait à la 20<sup>e</sup> semaine



gestationnelle et devenait significative à la 28<sup>e</sup> semaine gestationnelle et concluait que les efforts visant à atténuer la croissance fœtale liée au diabète gestationnel devraient commencer dès le début de la grossesse avant 24 à 28 semaines de gestation (62).

Dans l'étude Néerlandaise de Kerssen, il a également été montré que l'augmentation de la croissance fœtale débutait tôt pendant la grossesse et qu'elle était principalement liée à l'hyperglycémie maternelle sur 21 patientes diabétiques de type 1 avec CGM (63).

Il a été montré dans plusieurs études que malgré l'atteinte des taux cibles d'HbA1c recommandés pour le Diabète de type 1 pendant la grossesse, les femmes diabétiques de type 1 avaient tout de même une incidence d'environ 40% de nouveau-nés LGA (64). L'HbA1c étant une moyenne des glycémies sur les 3 derniers mois, elle reste une mesure sommaire du contrôle glycémique et pourrait ne pas refléter de manière assez précise la variabilité glycémique qui contribue à la macrosomie fœtale. A l'inverse de l'HbA1c, le dispositif Freestyle Libre permet une observation précise de la variabilité glycémique (65) (66). Comme il l'a été démontré pour l'utilisation de CGM, dès 2007, une revue de la littérature sur l'utilisation de CGM a montré sa capacité à détecter les variations glycémiques au cours de grossesses de patientes diabétiques de type 1 (67).

De plus, plusieurs études ont montré une association entre une variabilité glycémique élevée et un poids fœtal à la naissance augmenté (68).

Une petite étude sur des femmes avec et sans diabète préexistant a révélé que la moyenne des taux de glucose maternels sur 3 jours n'était pas associée au poids à la naissance, mais une corrélation positive significative entre les excursions hyperglycémiques et le poids à la naissance a été observée. (69)

En plus d'identifier les périodes transitoires d'hyperglycémie, les données CGM peuvent être utilisées pour dériver des mesures récapitulatives de la variabilité glycémique, ce qui est pertinent pendant la grossesse parce que des indices plus élevés de variabilité glycémique au cours des deuxième et troisième trimestres ont été associés aux nouveau-nés LGA pour les femmes diabétiques de type 1 (70). En outre, l'augmentation de la variabilité glycémique était prédictive d'une croissance fœtale asymétrique et associée à un risque accru de macrosomie,

attribuable aux fluctuations de glucose plutôt qu'au temps passé en hyperglycémie (71).

Dans une étude, il a été observé que la combinaison d'une variabilité glycémique élevée et d'une HbA1c > 6% à la fin du deuxième trimestre de la grossesse de diabétiques de type 1 était associée aux nouveau-nés LGA (64).

À noter, les réductions de la variabilité glycémique pour les femmes atteintes de diabète de type 1 utilisant la mesure continue du glucose en temps réel, a conduit à une baisse du risque de nouveau-nés LGA (12). Ceci serait expliqué par le fait que l'exposition à des hyperglycémies sur des périodes de courte durée, en plus de l'hyperglycémie chronique, pourrait contribuer à l'hyperinsulinisme fœtal, conduisant à un environnement favorisant l'augmentation du poids in utero. Cette hypothèse est étayée par des études montrant que les excursions de glucose sont plus prédictives de la macrosomie que l'HbA1c (72) et qu'au troisième trimestre les pics de glucose prédisent un excès de croissance fœtal (73).

Par ailleurs, des modèles animaux ont démontré que la pulsativité du glucose plutôt qu'une hyperglycémie chronique conduit à une production fœtale d'insuline plus élevée (74).

Une autre hypothèse est que l'augmentation de la variabilité glycémique augmente le stress oxydatif et le dysfonctionnement endothélial (75). Alors qu'une relation entre le dysfonctionnement endothélial chez les femmes diabétiques de type 1 avec une E-selectine soluble élevée et la prolifération fœtale a été démontrée (76).

Une étude Anglaise et Danoise, sur l'utilisation du CGM pendant la grossesse de patientes ayant un diabète pré-gestationnel dont 89 diabétiques de type 1 montrait qu'une naissance LGA était associée à une glycémie moyenne plus basse (7,0 vs 7,1 mmol/L;  $p < 0,01$ ) au 1<sup>er</sup> trimestre probablement un indicateur d'une variation glycémique, avec une glycémie moyenne plus élevée au 2<sup>e</sup> trimestre (7,0 vs 6,7 mmol/L ;  $p < 0,001$ ) et au 3<sup>e</sup> trimestre (6,5 vs 6,4 mmol/L;  $p < 0,01$ ), par rapport aux naissances non macrosomes, l'hyperglycémie étant responsable d'un hyperinsulinisme fœtal à partir du 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse (40).

Nos résultats montrent que le dispositif Freestyle Libre serait meilleur pour le maintien d'une croissance fœtale normale avec certaines particularités en fonction du terme de la grossesse.

En effet, on peut émettre l'hypothèse que lors du 1<sup>er</sup> trimestre la variabilité glycémique serait capable d'induire des modifications épigénétiques sur le fœtus induisant une augmentation de la croissance fœtale, puisque les facteurs génétiques prédominent dans l'influence de la croissance fœtale en début de grossesse.

Puis qu'au-delà du 1<sup>er</sup> trimestre, un contrôle de la variabilité glycémique par le dispositif Freestyle Libre, mieux qu'un contrôle glycémique strict en passant par l'autosurveillance glycémique capillaire à jeun, pré et post-prandiale et la surveillance de l'HbA1c permettrait de réduire l'augmentation de la croissance fœtale, en réduisant l'hyperinsulinisme fœtal.

Mais nous rappelons que dans notre étude il n'y avait pas différence significative concernant la survenue de LGA ou de macrosomie. Ce résultat non significatif peut être expliqué par le manque d'effectif de notre étude. D'autres études à plus grande échelle et prospectives sont nécessaires pour prouver nos hypothèses.

Un résultat inattendu est la corrélation négative entre le poids fœtal et l'HbA1c estimée ainsi que la glycémie moyenne à la fin du 3<sup>e</sup> trimestre. Ce résultat peut être expliqué par la période sur laquelle les données du Freestyle Libre ont été recueillies. En effet, elles ont été recueillies entre la 35<sup>e</sup> et 37<sup>e</sup> SA, or le terme moyen de l'accouchement pour le groupe Freestyle Libre est de 36.57 SA. Nous assistons lors de cette période à une baisse des glycémies maternelle liée à au vieillissement placentaire en fin de grossesse et la délivrance placentaire lors de l'accouchement (77). Ces données recueillies comprennent donc les données juste avant l'accouchement et en post-partum immédiat et ne sont donc pas utilisables pour prédire le poids fœtal. Il faut donc utiliser de préférence les données plus précoces entre 24 et 28 SA et entre 30 et 33 SA.

Nous n'avons pas montré d'impact en terme d'HbA1c avec l'utilisation du dispositif Freestyle Libre par rapport à celles utilisant l'autosurveillance glycémique dans notre étude. Ce résultat est en contradiction avec la littérature, notamment l'étude CONCEPTT montrant une légère amélioration de l'HbA1c dans le groupe CGM (-0.19%; 95% CI -0.34 to -0.03; p=0.0207) (12).

Toutefois l'étude CONCEPTT est une étude contrôlée randomisée multicentrique contrairement à notre étude rétrospective sur un petit effectif de patientes, ce qui peut expliquer l'absence de différence significative.

Malgré l'utilisation des nouvelles technologies apparues dans la prise en charge du diabète, nous n'arrivons toujours pas à obtenir des glycémies dans les objectifs au cours des grossesses de patientes diabétiques de type 1, les HbA1c chez les patientes du groupe Freestyle Libre restant supérieurs à 6% au cours de la grossesse (16).

Par ailleurs, il existait une diminution significative de l'HbA1c estimée par rapport à l'HbA1c lors du 1<sup>er</sup> et 3<sup>e</sup> trimestre. Une récente étude Belge sur la précision du dispositif Freestyle Libre réalisée chez des patientes présentant un diabète gestationnel montrait une sous-estimation de la glycémie par le dispositif Freestyle Libre (43). L'utilisation de l'HbA1c estimée à la place de l'HbA1c pour évaluer l'équilibre glycémique doit donc être prise avec précaution au cours de la grossesse, les dosages plasmatiques d'HbA1c restent nécessaire à ce jour au cours de grossesses de patientes diabétiques de type 1, notamment en raison des modifications de l'HbA1c qui surviennent pendant la gestation (78).

Cependant, les profils glycémiques établis par le dispositif Freestyle libre semblent concorder avec la littérature. En effet, les données glycémiques du dispositif Freestyle libre montraient une réduction du temps passé dans la cible au profit du temps en hyperglycémie au 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse concordant avec la majoration de l'insulinorésistance à ce terme. Puis on assiste à une majoration du temps passé dans la cible et une réduction du temps en hyperglycémie à partir du 3<sup>e</sup> trimestre en lien avec une réduction de l'insulinorésistance avec le vieillissement placentaire en fin de grossesse (28).

En ce qui concerne les besoins insuliniques retrouvés dans notre étude, dans les deux groupes ceux-ci sont semblables à la littérature. On assiste à une majoration des besoins insuliniques au cours de la grossesse avec la majoration de l'insulinorésistance jusqu'à 35 SA, seuil à partir

duquel l'insulinorésistance décroît pour chuter au moment de l'accouchement. (28)

On note ici, une différence significative concernant les besoins insuliniques (Ratio dose totale d'insuline/poids) à partir du 2<sup>e</sup> trimestre, de plus en plus forte au fur et à mesure de la grossesse, avec des besoins insuliniques moindres dans le groupe Freestyle Libre. L'utilisation du dispositif Freestyle Libre permettrait de réduire les besoins insuliniques se majorant à partir du 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse en raison de l'insulinorésistance. On peut émettre l'hypothèse que cette réduction des besoins insuliniques dans le groupe Freestyle Libre serait dû à l'optimisation du contrôle glycémique par la réduction de la variabilité glycémique grâce à l'évaluation au quotidien du temps passé dans la cible glycémique. (65)

Cette hypothèse est à nuancer, puisque dans le groupe Freestyle Libre une proportion plus importante de patientes utilisant une pompe à insuline sous-cutanée pour l'optimisation de leur insulinothérapie et pourrait également contribuer à la diminution des besoins insuliniques dans ce même groupe (79).

La principale force de notre étude est l'évaluation de l'ensemble de nos patientes diabétiques de type 1 enceintes par la même équipe pluridisciplinaire en accord avec la littérature.

Cependant, notre étude présente plusieurs limites : les principales restant la non-randomisation des groupes, le recueil monocentrique des données, son design rétrospectif avec des données manquantes pouvant générer un manque de puissance lors de l'analyse statistique comparative. De plus, le caractère rétrospectif de notre étude n'a pas permis de recueillir assez de données concernant certaines complications materno-fœtales telles que la survenue d'hypoglycémie néonatales et le PH fœtal lors de l'accouchement, qu'il faudra évaluer ultérieurement dans d'autres études.

Dans notre étude, nous n'avons pas évalué la qualité de vie des patientes diabétiques de type 1 au cours de la grossesse. Il serait intéressant d'évaluer le bénéfice sur la réduction de l'inconfort associés aux multiples prises d'échantillons de sang au bout du doigt par des questionnaires de qualité de vie pour les prochaines études prospectives qui seront menées.

## Conclusion

Les impacts majeurs de l'utilisation du lecteur Freestyle Libre sur le risque de complications materno-fœtales et sur l'équilibre métabolique des patientes diabétiques de types 1, sont principalement en lien avec sa capacité à réduire la variabilité glycémique tout au long de la grossesse.

En effet, réduire la variabilité glycémique par l'utilisation du dispositif Freestyle Libre permettrait d'améliorer le risque de complications materno-fœtales telles que le risque de Fausse couche spontanée par une amélioration du contrôle glycémique et une diminution de la variabilité glycémique en période péri-conceptionnelle. Cependant, la survenue de Fausse couche reste multifactorielle, d'autres facteurs non évalués ici ont pu intervenir dans la survenue de ces Fausses couches. D'autres études sont nécessaires pour déterminer leurs causes chez nos patientes.

La principale complication à ce jour reste l'augmentation importante de la macrosomie. Nous pouvons penser que l'utilisation du dispositif Freestyle Libre par rapport à l'autosurveillance glycémique capillaire devrait permettre de mieux contrôler la croissance fœtale par l'optimisation du temps passé dans les cibles glycémiques conduisant à une réduction de la variabilité glycémique du 1<sup>er</sup> au 3<sup>e</sup> trimestre, amenant à des modifications épigénétiques au début de la grossesse et une réduction de l'hyperinsulinisme fœtal à partir du 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse.

Il s'agit d'une étude préliminaire non randomisée et rétrospective afin d'établir des protocoles pour des futures études prospectives concernant l'impact de l'utilisation du dispositif Freestyle Libre lors de grossesses de patientes diabétiques de type 1.

Celui-ci restant encore un système de mesure continue du glucose récent, d'autres études de plus grande ampleur, prospectives, contrôlées, randomisées et multicentriques sont nécessaires afin de corroborer les premiers résultats établis dans notre étude.

## Références

1. SFEndocrino [Internet]. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article/392/item-233-a-ndash-diabete-sucre-de-type-1>
2. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet Lond Engl*. 16 juin 2018;391(10138):2449-62.
3. Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. *J Autoimmun*. nov 2015;64:101-12.
4. Campbell-Thompson ML, Atkinson MA, Butler AE, Chapman NM, Frisk G, Gianani R, et al. The diagnosis of insulinitis in human type 1 diabetes. *Diabetologia*. nov 2013;56(11):2541-3.
5. 20200302\_133352\_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf [Internet]. [cité 10 août 2020]. Disponible sur: [https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133352\\_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf)
6. Diabète de type 1 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 10 août 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-1>
7. Hunt KJ, Schuller KL. The Increasing Prevalence of Diabetes in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. juin 2007;34(2):173-vii.
8. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. 2017;60(4):636-44.
9. Seah J-M, Kam NM, Wong L, Tanner C, Shub A, Ekinci EI, et al. Risk factors for pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes. *Intern Med J*. 1 avr 2020;
10. Owens LA, Sedar J, Carmody L, Dunne F. Comparing type 1 and type 2 diabetes in pregnancy- similar conditions or is a separate approach required? *BMC Pregnancy Childbirth*. 27 mars 2015;15:69.
11. Colstrup M, Mathiesen ER, Damm P, Jensen DM, Ringholm L. Pregnancy in women with type 1 diabetes: Have the goals of St. Vincent declaration been met concerning foetal and neonatal complications ? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 1 nov 2013;26(17):1682-6.
12. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *The Lancet*. nov 2017;390(10110):2347-59.
13. Guo R-X, Yang L-Z, Li L-X, Zhao X-P. Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to occur at lower blood glucose levels: Case–control study and a case report of euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008;34(3):324-30.
14. Feldman AZ, Brown FM. Management of Type 1 Diabetes in Pregnancy. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2016 [cité 11 août 2020];16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4919374/>
15. Yoeli-Ullman R, Dori-Dayan N, Mazaki-Tovi S, Zemet R, Kedar N, Cohen O, et al. Toward Implementation of the Saint Vincent Declaration: Outcomes of Women with Pregestational Diabetes. :5.

16. Association AD. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 1 janv 2020;43(Supplement 1):S183-92.
17. Guerin et al. - 2007 - Use of Maternal GHb Concentration to Estimate the .pdf [Internet]. [cité 11 août 2020]. Disponible sur: <https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/30/7/1920.full.pdf>
18. Galindo A, Burguillo AG, Azriel S, Fuente P de la. Outcome of fetuses in women with pregestational diabetes mellitus. *J Perinat Med*. 1 août 2006;34(4):323-31.
19. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology*. mars 1989;39(3):225-31.
20. Evers IM, de Valk HW, Visser GHA. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ*. 17 avr 2004;328(7445):915.
21. Cohen AL, Wenger JB, James-Todd T, Lamparello BM, Halprin E, Serdy S, et al. The association of circulating angiogenic factors and HbA1c with the risk of preeclampsia in women with preexisting diabetes. *Hypertens Pregnancy*. févr 2014;33(1):81-92.
22. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M, et al. Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies. *DIABETES CARE*. 2004;27(12):5.
23. Casson IF. Pregnancy in women with diabetes—after the CEMACH report, what now? *Diabet Med*. 2006;23(5):481-4.
24. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Moelsted-Pedersen L, Westergaard JG, et al. Peri-Conceptional A1C and Risk of Serious Adverse Pregnancy Outcome in 933 Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. juin 2009;32(6):1046-8.
25. Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, Di Cianni G, Cuccuru I, Pellegrini G, et al. Reference Intervals for Hemoglobin A1c in Pregnant Women: Data from an Italian Multicenter Study. *Clin Chem*. 1 juin 2006;52(6):1138-43.
26. O'Connor C, O'Shea PM, Owens LA, Carmody L, Avalos G, Nestor L, et al. Trimester-specific reference intervals for haemoglobin A1c (HbA1c) in pregnancy. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 1 mai 2012;50(5):905-9.
27. Alexopoulos A-S, Blair R, Peters AL. Management of preexisting diabetes in pregnancy: A Review. *JAMA*. 14 mai 2019;321(18):1811-9.
28. García-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, de Leiva A, Corcoy R. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia*. mars 2010;53(3):446-51.
29. Bouché C. Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type. *Médecine Mal Métaboliques*. 2011;5:13.
30. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. août 2019;42(8):1593-603.
31. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The Fallacy of Average: How Using HbA1c Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care*. août 2017;40(8):994-9.



32. Monnier L, Colette C, Wojtuszczyńska A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care*. juill 2017;40(7):832-8.
33. FREESTYLE LIBRE : premier lecteur de glycémie sans piqûre [Internet]. VIDAL. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/21469/freestyle\\_libre\\_premier\\_lecteur\\_de\\_glycemie\\_sans\\_piqure/](https://www.vidal.fr/actualites/21469/freestyle_libre_premier_lecteur_de_glycemie_sans_piqure/)
34. Abbott Freestyle Libre, combien ça coûte ? Quel prix ? - Diabete-Infos.fr [Internet]. Diabète Infos. 2017 [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: <https://diabete-infos.fr/prix-abbott-freestyle-libre-combien-ca-coute/>
35. pharmacies.fr LM des. Autosurveillance de la glycémie : projet de baisse de prix - 26/12/2018 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/181226-autosurveillance-de-la-glycemie-projet-de-baisse-de-prix.html>
36. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 05 2016;388(10057):2254-63.
37. Version électronique authentifiée publiée au JO n° 0106 du 05/05/2017 | Legifrance [Internet]. [cité 18 août 2020]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?id=JORFTEXT000034580576](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000034580576)
38. Scott EM, Bilous RW, Kautzky-Willer A. Accuracy, User Acceptability, and Safety Evaluation for the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System When Used by Pregnant Women with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 1 mars 2018;20(3):180-8.
39. Ólafsdóttir AF, Polonsky W, Bolinder J, Hirsch IB, Dahlqvist S, Wedel H, et al. A Randomized Clinical Trial of the Effect of Continuous Glucose Monitoring on Nocturnal Hypoglycemia, Daytime Hypoglycemia, Glycemic Variability, and Hypoglycemia Confidence in Persons with Type 1 Diabetes Treated with Multiple Daily Insulin Injections (GOLD-3). *Diabetes Technol Ther*. 1 avr 2018;20(4):274-84.
40. Law GR, Ellison GTH, Secher AL, Damm P, Mathiesen ER, Temple R, et al. Analysis of Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women With Diabetes: Distinct Temporal Patterns of Glucose Associated With Large-for-Gestational-Age Infants. *Diabetes Care*. juill 2015;38(7):1319-25.
41. Kristensen K, Ögge LE, Sengpiel V, Kjölhede K, Dotevall A, Elfvin A, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia*. 2019;62(7):1143-53.
42. Law GR, Gilthorpe MS, Secher AL, Temple R, Bilous R, Mathiesen ER, et al. Translating HbA1c measurements into estimated average glucose values in pregnant women with diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(4):618-24.
43. Heindrichs A, Radermecker R, Paquot N, Philips J-C. Evaluation of the accuracy of FreeStyle® Libre™ during gestational diabetes: Is this device acceptable for decision making? *Acta Diabetol* [Internet]. 1 août 2020 [cité 11 sept 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00592-020-01575-9>
44. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2010;27(4):398-404.

45. Renard E. Insulin Pump Use in Europe [Internet]. <https://home.liebertpub.com/dia>. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2010 [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/dia.2009.0189>
46. Tsiara S, Elisaf M, Mikhailidis DP. Influence of Smoking on Predictors of Vascular Disease. *Angiology*. 1 sept 2003;54(5):507-30.
47. Rafat D, Ahmad J. HbA1c in pregnancy. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. janv 2012;6(1):59-64.
48. Langer O. A spectrum of glucose thresholds may effectively prevent complications in the pregnant diabetic patient. *Semin Perinatol*. juin 2002;26(3):196-205.
49. Andrew Combs C, Kitzmiller JL. 4 Spontaneous abortion and congenital malformations in diabetes. *Baillières Clin Obstet Gynaecol*. juin 1991;5(2):315-31.
50. Miodovnik M, Mimouni F, Tsang RC, Ammar E, Kaplan L, Siddiqi TA. Glycemic control and spontaneous abortion in insulin-dependent diabetic women. *Obstet Gynecol*. sept 1986;68(3):366-9.
51. Jovanovic L, Knopp RH, Kim H, Cefalu WT, Zhu X-D, Lee YJ, et al. Elevated Pregnancy Losses at High and Low Extremes of Maternal Glucose in Early Normal and Diabetic Pregnancy: Evidence for a protective adaptation in diabetes. *Diabetes Care*. 1 mai 2005;28(5):1113-7.
52. Mills JL, Jovanovic L, Knopp R, Aarons J, Conley M, Park E, et al. Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: The diabetes in early pregnancy study. *Metabolism*. sept 1998;47(9):1140-4.
53. Buchanan TA, Schemmer JK, Freinkel N. Embryotoxic effects of brief maternal insulin-hypoglycemia during organogenesis in the rat. *J Clin Invest*. sept 1986;78(3):643-9.
54. Jovanovic L, Metzger BE, Knopp RH, conley MR, Park E, Lee YJ, et al. The Diabetes in Early Pregnancy Study: beta-hydroxybutyrate levels in type 1 diabetic pregnancy compared with normal pregnancy. NICHD-Diabetes in Early Pregnancy Study Group (DIEP). National Institute of Child Health and Development. *Diabetes Care*. nov 1998;21(11):1978-84.
55. Leelarathna L, Wilmot EG. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. *Diabet Med*. 2018;35(4):472-82.
56. Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Capmas P, Carcopino X, Costedoat-Chalumeau N, et al. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. juin 2016;201:18-26.
57. Pineles BL, Park E, Samet JM. Systematic Review and Meta-Analysis of Miscarriage and Maternal Exposure to Tobacco Smoke During Pregnancy. *Am J Epidemiol*. 1 avr 2014;179(7):807-23.
58. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ*. 25 sept 2008;337(sep25 2):a1680-a1680.
59. Voormolen DN, DeVries JH, Sanson RME, Heringa MP, de Valk HW, Kok M, et al. Continuous glucose monitoring during diabetic pregnancy (GlucoMOMS): A multicentre randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. août 2018;20(8):1894-902.

60. Spada E, Chiossi G, Coscia A, Monari F, Facchinetti F. Effect of maternal age, height, BMI and ethnicity on birth weight: an Italian multicenter study. *J Perinat Med.* 27 nov 2018;46(9):1016-21.
61. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Gómez N, Chillarón JJ, Llauradó G, Gortazar L, et al. Association of first-trimester HbA1c levels with adverse pregnancy outcomes in different ethnic groups. *Diabetes Res Clin Pract.* avr 2019;150:202-10.
62. Li M, Hinkle SN, Grantz KL, Kim S, Grewal J, Grobman WA, et al. Glycaemic status during pregnancy and longitudinal measures of fetal growth in a multi-racial US population: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1 avr 2020;8(4):292-300.
63. Kerssen A, Valk HWD, Visser GHA. Increased Second Trimester Maternal Glucose Levels Are Related to Extremely Large-for-Gestational-Age Infants in Women With Type 1 Diabetes. *DIABETES CARE.* 2007;30(5):6.
64. McGrath RT, Glastras SJ, Seeho SK, Scott ES, Fulcher GR, Hocking SL. Association Between Glycemic Variability, HbA<sub>1c</sub>, and Large-for-Gestational-Age Neonates in Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* août 2017;40(8):e98-100.
65. McGrath RT, Glastras SJ, Hocking SL, Fulcher GR. Large-for-Gestational-Age Neonates in Type 1 Diabetes and Pregnancy: Contribution of Factors Beyond Hyperglycemia. *Diabetes Care.* août 2018;41(8):1821-8.
66. Kerssen A, De Valk HW, Visser GHA. The Continuous Glucose Monitoring System During Pregnancy of Women with Type 1 Diabetes Mellitus: Accuracy Assessment. *Diabetes Technol Ther.* 1 oct 2004;6(5):645-51.
67. McLachlan K, O'Neal D. Dept. Endocrinology and Medicine, St. Vincents Hospital, Fitzroy, Australiat al. The Use of the Continuous Glucose Monitors in Pregnancy. *INFUSYSTEMS USA.* Vol.4 No.4 2007;8.
68. Gupta R, Khoury J, Altaye M, Dolan L, Szczesniak RD. Glycemic Excursions in Type 1 Diabetes in Pregnancy: A Semiparametric Statistical Approach to Identify Sensitive Time Points during Gestation. *J Diabetes Res.* 2017;2017:2852913.
69. Taslimi MM, Navabi K, Acosta R, Helmer A, El-Sayed YY. Concealed Maternal Blood Glucose Excursions Correlate with Birth Weight Centile. *J Diabetes Sci Technol.* 1 mai 2008;2(3):456-60.
70. Law GR, Ellison GTH, Secher AL, Damm P, Mathiesen ER, Temple R, et al. Analysis of Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women With Diabetes: Distinct Temporal Patterns of Glucose Associated With Large-for-Gestational-Age Infants. *Diabetes Care.* juill 2015;38(7):1319-25.
71. Dalfrà MG, Sartore G, Cianni GD, Mello G, Lencioni C, Ottanelli S, et al. Glucose Variability in Diabetic Pregnancy. *Diabetes Technol Ther.* 13 juill 2011;13(8):853-9.
72. Kyne-Grzebalski D, Wood L, Marshall SM, Taylor R. Episodic hyperglycaemia in pregnant women with well-controlled Type 1 diabetes mellitus: a major potential factor underlying macrosomia. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* août 1999;16(8):702-6.
73. Damm P, Mersebach H, Råstam J, Kaaja R, Hod M, McCance DR, et al. Poor pregnancy outcome in women with type 1 diabetes is predicted by elevated HbA1c and spikes of high glucose values in the third trimester. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* janv 2014;27(2):149-54.

74. Carver TD, Anderson SM, Aldoretta PW, Hay WW. Effect of low-level basal plus marked « pulsatile » hyperglycemia on insulin secretion in fetal sheep. *Am J Physiol.* nov 1996;271(5 Pt 1):E865-871.
75. Saisho Y. Glycemic Variability and Oxidative Stress: A Link between Diabetes and Cardiovascular Disease? *Int J Mol Sci.* oct 2014;15(10):18381-406.
76. Zawiejska A, Wender-Ożegowska E, Pietryga M, Brązert J. Maternal endothelial dysfunction and its association with abnormal fetal growth in diabetic pregnancy. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* juin 2011;28(6):692-8.
77. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* déc 2018;132(6):e228.
78. Law GR, Gilthorpe MS, Secher AL, Temple R, Bilous R, Mathiesen ER, et al. Translating HbA1c measurements into estimated average glucose values in pregnant women with diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(4):618-24.
79. Aronson R, Reznik Y, Conget I, Castañeda JA, Runzis S, Lee SW, et al. Sustained efficacy of insulin pump therapy compared with multiple daily injections in type 2 diabetes: 12-month data from the OpT2mise randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* mai 2016;18(5):500-7.

**AUTEUR : Nom :** FAIZ - STITOU

**Prénom :** KENZA

**Date de soutenance :** 28 septembre 2020

**Titre de la thèse :** Impact de l'utilisation du lecteur Freestyle libre sur l'équilibre métabolique et les complications materno-fœtales au cours de grossesses de patientes diabétiques de type 1

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement :** Diabétologie

**DES + spécialité :** Endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques

**Mots-clés :** Diabète de type 1, Freestyle Libre, grossesse

**Résumé :**

**Contexte :** Malgré l'optimisation de l'équilibre métabolique eu cours de la grossesse des patientes diabétiques de type 1 (DT1), les complications materno-fœtales (CMF) restent supérieures en comparaison avec la population non diabétique. Notre objectif est de comparer les complications materno-foetales des patientes DT1 utilisant le dispositif Freestyle Libre (FL) à celles des patientes utilisant l'Autosurveillance glycémique capillaire (ASG).

**Patients et méthodes :** Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective monocentrique non randomisée au CHRU de Lille de 2017 à 2020. Les données clinico-biologiques concernant les caractéristiques pré-conceptionnelles, les complications materno-fœtales et les données métaboliques FL ont été comparées à chaque trimestre.

**Résultats :** 153 grossesses sur 400 concernaient des DT1. 77 dans le groupe FL et 76 dans le groupe ASG. D'âge moyen de 31 ans, de durée du diabète en moyenne de 15 ans, d'IMC moyen à 25 kg/m<sup>2</sup>, une HbA1c pré-conceptionnelle à 7,1% FL et 7,2% ASG. Elles différaient pour la modalité de traitement : pompe à insuline 83,1% FL vs 60,5% ASG, p =0,003 et multi-injection 16,8% FL vs 39,4 ASG, p =0,003. L'HbA1c au cours de la grossesse ne différait pas. Les besoins insuliniques étaient diminués dans le groupe FL (24-28 SA : 0.78 ± 0,25 vs 0.9 ± 0,3 ASG, p =0,0314, 30-33 SA : 0.89 ± 0,26 vs 1.05 ± 0,35 ASG, p =0,01, 35-37 SA 0.88 ± 0,3 vs 1.04 ± 0,3, p =0,019). Il y avait une réduction des fausses couches spontanées (FCS) FL 5,26% vs 20% ASG, p =0,0129. Une augmentation des scores d'APGAR ≤ 7 à 1 minute FL 13,8% vs 5,8% ASG, p =0,007 et à 5 minutes FL 8,6 vs 1,9% ASG, p =<0,001. Il n'y avait pas de différence significative pour les autres CMF. Il existait une corrélation négative entre le poids de naissance et le temps cible du 1<sup>er</sup> trimestre jusqu'à 30-33SA, les hypoglycémies au 2<sup>e</sup> trimestre, l'HbA1cE et la glycémie moyenne à 35-37 SA. Elle était positive avec le temps au-dessus cible au 2<sup>e</sup> trimestre et à 30-33SA, la dose totale d'insuline, DT/poids, l'HbA1cE et la glycémie moyenne au 2<sup>e</sup> trimestre.

**Conclusion :** L'utilisation du FL par rapport à l'ASG permettrait une meilleure gestion de l'équilibre métabolique et d'obtenir une réduction des CMF avec dans notre travail une diminution du taux de FCS. Il aiderait à la réduction du taux de macrosomie mais cela n'a pas pu être démontré ici. Ce travail permet également d'évaluer la relation entre les cinétiques des variables du FL et le poids fœtal.

**Composition du Jury :**

**Président :** Professeur Damien SUBTIL

**Asseseurs :**

Professeur Pierre FONTAINE

Docteur Thameur RAKZA

**Directeur de thèse :** Professeur Anne VAMBERGUE