

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2024

N° : 20

**THÈSE**  
**PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Mention Gynécologie Médicale

PAR

DENNI-GUIBERT Clara

Née le 22/05/1994 à Strasbourg

**Etude du traitement par boucle semi-fermée 780G-Sensor 3 chez la patiente diabétique de type 1 au cours de la grossesse.**

Président et directeur de thèse : Professeur Laurence KESSLER

Membres du jury de thèse : Professeur Nathalie JEANDIDIER

Docteur Justine RISS

Docteur Mathilda KRETZ

● <b>Président de l'Université</b>	M. DENEKEN Michel
● <b>Doyen de la Faculté</b>	M. SIBILIA Jean
● <b>Première Vice Doyenne de la Faculté</b>	Mme CHARLOUX Anne
● <b>Doyens honoraires :</b>	M. MANTZ Jean-Marie
(1983-1989)	M. VINCENDON Guy
(1989-1994)	M. GEBLINGER Pierre
(1994-2001)	M. LODES Bertrand
(2001-2011)	M. VICENTE Gilbert
● <b>Chargé de mission auprès du Doyen</b>	M. STEEGMANN Geoffroy
● <b>Responsable Administratif</b>	



HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)  
Directeur général : N...

### A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis      Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

### A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Sélimak      Immunologie biologique  
DOLLFUS Hélène      Génétique clinique

### A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS <sup>2</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
ADDEO Pietro	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
AKLADIOS Cherif	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine interne
ANHEIM Mathieu	NRP0 NCS	• Pôle tête et Cou-CE2D - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine	NRP0	• Pôle d'imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
ARNAUD Laurent	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	RP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Sélimak	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas	NRP0 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUX Rémy	NRP0 CS	• Pôle d'imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BERNA Fabrice	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles	RP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BERRY Guillaume	NRP0 NCS	• Pôle d'imagerie - Service d'imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	NRP0 NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
BONNEMANS Laurent	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMD - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie

NOM et Prénoms	CS <sup>o</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGIN Patrice	NRPO CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile	NRPO NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catharine	NRPO CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OELMANN Sophie	NRPO NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMD - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent	NRPO NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CEBULA Hélène	NRPO NCS	• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CHAKFE Nabli	NRPO CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NRPO NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne	NRPO NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARRIER Anne	NRPO NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre	NRPO CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRPO CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	NRPO NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Méd. d'urgence (opt. Anesthésiologie-réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas	NRPO NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBER Bernard	NRPO CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric	RPD CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme	NRPO CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXS / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian	RPD CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe	RPD NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène	NRPO CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu	NRPO NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha	NRPO NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie II / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille	NRPO CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SDS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAIF-KREMER Samira	NRPO CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM MUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François	NRPO NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel	NRPO NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	NRPO NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option : Hématologie
FOUCHER Jack	NRPO NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
GALLX Benoît	NCS	• BRU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin	RPD CS	• Pôle d'imagerie - Service d'imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NRPO NCS	• Pôle d'imagerie - Service d'imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRPO NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMD - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard	NRPO CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NRPO NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe	NRPO CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard	NRPO CS	• Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRVED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria	NRPO CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail

NOM et Prénoms	CS <sup>o</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric	MRP CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANSMANN Yves	RP NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie	MRP NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	MRP NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio	MRP NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETH Marie-Eve	RP CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît	MRP CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIER Nathalie	MRP CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence	MRP NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	RP CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence	MRP NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	MRP NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel	MRP NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MORGANOW Anne-Sophie	MRP CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	MRP CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUBIN Pierre	MRP CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RP NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	MRP CS	• Pôle de Psychiatrie, santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé	MRP NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent	RP CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	MRP NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie	MRP NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et Interventionnelle/HP	42.01 <b>Anatomie</b>
LESSINGER Jean-Marc	RP CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan	MRP NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe	RP NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALDUF Gabriel	MRP NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARTIN Thierry	MRP NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline	MRP NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole	MRP CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sémologie / ICANS	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MAUVEUX Laurent	MRP CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique

NOM et Prénoms	CS <sup>o</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRPô NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIAN Ferhat	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSER Laurent	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295/ Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MUTTER Didier	RPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
DHLMANN Patrick	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Arne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie II / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation chirurgicale / Haute-pierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Haute-pierre	44.04 Nutrition
PROUST François	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
RAUL Jean-Sébastien	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REBUND Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
RICO Roméo	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / ISBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SANANES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS <sup>o</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Arnaud	MRP <sup>o</sup> NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	MRP <sup>o</sup> NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian	MRP <sup>o</sup> CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude	MRP <sup>o</sup> CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline	MRP <sup>o</sup> NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis	MRP <sup>o</sup> CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen	MRP <sup>o</sup> CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	MRP <sup>o</sup> NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	MRP <sup>o</sup> CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILLA Jean	MRP <sup>o</sup> NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	MRP <sup>o</sup> CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TALON Isabelle	MRP <sup>o</sup> NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius	MRP <sup>o</sup> NCS	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme TRANCHANT Christine	MRP <sup>o</sup> CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis	MRP <sup>o</sup> CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	MRP <sup>o</sup> NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VIDALHET Pierre	MRP <sup>o</sup> CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
WVILLE Stéphane	MRP <sup>o</sup> NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas	MRP <sup>o</sup> CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	MRP <sup>o</sup> CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe	MRP <sup>o</sup> NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	MRP <sup>o</sup> CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

<sup>o</sup> : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) - CspI : Chef de service par intérim - Csp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

MRP : MRP (Responsable de Pôle) ou MRP (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

#### A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS <sup>o</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	MRP <sup>o</sup> CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépatogastro-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur / HP	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie

## B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS <sup>0</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AUME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 <b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BAHOUGNE Thibault		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine interne
BECKER Guillaume		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BENOTMANE Iles		• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
Mme BOICHARD Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOUSIGES Olivier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		• Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
Mme BRU Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERLINE Jocelyn		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCEF Ahmed Nassim		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANION François		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DEVYS Didier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DIMELACKER Véra		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXS / Hôpital de Haute-pierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILSETTI Denis	CS	• Pôle de Biologie - Lab. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
GANTNER Pierre		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
GIANNINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS <sup>0</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUERIN Eric		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGSMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	40.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVALUX Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LECONTRE Lise		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MISUET Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MDOUTO Céline ép. GUNTHER	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (option clinique)
Mme NOURRY Nathalie		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PIAFF Alexander		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
POP Raoul		• Pôle d'imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
PREVOST Gilles		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIDU Marlène		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme ROLLING Julie		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC	40.04 Pédiopsychiatrie ; Addictologie
Mme RUPPERT Elisabeth		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	40.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
SAVIANO Antonio		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie /HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie
Mme SCHEIDCKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique

NOM et Prénoms	CS <sup>0</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHRAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emïlie		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
VALLAT Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
Mme VILLARD Odile		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Jeffrey		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAH Christian P0166	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
--------------------------	---	---

## B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
M. DILLESEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme MIRALLES Cécilia	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'institut)  
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)  
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**  
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)  
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)  
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)  
MULLER André (Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**  
DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)  
DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)  
HERBRECHT Raoul (Nématologie)  
STEB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**  
Mme QUOX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour cinq ans (1er septembre 2023 au 31 août 2028)**  
CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)  
GRUCKER Daniel (Physique biologique)  
HANNEDOUCHE Thierry (Néphrologie)  
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)  
MOULIN Bruno (Néphrologie)  
PINGET Michel (Endocrinologie)  
ROGUE Patrick (Biochimie et biologie moléculaire)  
ROUL Gérald (Cardiologie)

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc                      CNU-31                      IRCAD

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Pr DETAPPE Alexandre	47-02
Pre LAMOUILLE-CHEVALIER Catherine	46-05
Pr LECOCQ Jéhan	49-05
Pr MASTELLI Antoine	49-03
Pr MATSUSHITA Kensuke	51-02
Pr REIS Jacques	49-01
Pre RONGIERES Catherine	54-03
Pre SEELIGER Barbara	52-02

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.04	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.09
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.08
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie-obstétrique) / 01.09.21	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BARDISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.05
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.05	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BECHEUR François (Chirurgie Pédiatrique) / 01.09.23	MALLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	MATRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MANDEL Jean-Louis (Génétiq) / 01.09.16
BENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BLOCKE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.05	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.09
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARK Manuel (Génétique fonctionnelle et cancer-IGM) / 01.07.23
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.09	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique méd.) / 01.09.10
BURGSTEIN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MONTIEL Henri (Génétiq) / 01.09.11
CANTINGAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	NGAND Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.05	ODDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PATRIE Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CROQUILLON Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CLAVERIE Jean-Michel (Chirurgie Infantile) / 15.10.16	POTTICHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.09	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.08
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DOFFOL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.19	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
DUFOUR Patrick (Centre Paul Strauss) / 01.09.19	SAUVAGE Paul (Chirurgie Infantile) / 01.09.04
DUPUYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SCHLUDINGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FABRE Michel (Cytologie et Histologie) / 01.09.02	SCHUBALD Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	STEB Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	STERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STOLL Claude (Génétiq) / 01.09.09
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
HILIER Marc (Médecine Interne) / 01.09.08	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACOMIN Didier (Urologie) / 01.09.17	VALTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JACKO Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAILLON Francis (Imagerie viscérale, ORL et mammaire) / 01.09.23
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VETTER Denis (Méd. Interne, Diabète et mal. métabolique) / 01.01.23
KANN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KARR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KREMER Michel / 01.05.08	WILM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.06
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.06
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

### Légende des adresses :

**FC** : Faculté de Médecine - 4, rue Kirchléger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

### HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- **NHC - Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67081 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 68 55 07 88
- **HC - Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- **HP - Hôpital de Hautepierre** : Avenue Mollère - B.P. 49 - F - 67088 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Élieu** : 15, rue Granach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**ICANS** - Institut de Cancérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 03 68 76 67 67

**OMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 10, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Elkhirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spillmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGCAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

## RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES  
DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes. Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

# REMERCIEMENTS

## **Au professeur Laurence Kessler,**

Merci de m'avoir si bien épaulée tout au long de ce projet. Jamais je n'y serais parvenue sans votre aide et votre expérience. Vous avez su me guider à chaque étape. Votre rigueur et votre implication envers vos patients et vos internes resteront un modèle que j'essaierai d'atteindre tout au long de ma vie professionnelle. Avec tout mon respect et ma profonde gratitude.

## **Au professeur Nathalie Jeandidier,**

Merci de m'avoir accompagnée depuis mon changement de spécialité jusqu'à la fin de mon parcours universitaire. Merci de votre implication dans la Gynécologie Médicale et enfin, merci de me faire l'honneur d'être dans mon jury. Avec tout mon respect et ma profonde gratitude.

## **Au Dr Justine Riss,**

Merci à toi de m'avoir accompagnée dans mon apprentissage de la gynécologie. Merci pour ta bienveillance et ta gentillesse au quotidien et enfin merci de me faire l'honneur d'être dans mon jury. Avec tout mon respect et ma profonde gratitude.

## **Au Dr Mathilda Kretz,**

Merci pour ton soutien et ton accompagnement des premiers jours. J'ai de la chance d'avoir pu découvrir et apprendre cette belle spécialité à tes côtés. Merci de me faire l'honneur d'être dans mon jury. Avec tout mon respect et ma profonde gratitude.

**A mes parents, Christine et Jean,**

Merci de m'avoir toujours épaulée, soutenue, guidée et encouragée dans tout ce que je faisais. Jamais je n'aurais pu faire tout ce chemin sans vous avoir à mes côtés.

Vous avez su me donner la confiance en moi qui parfois me manquait. Merci pour toutes les valeurs que vous avez su m'inculquer et pour tout l'amour que vous m'avez donné.

J'espère vous rendre fiers.

**A Julien, mon amour, mon mari.**

Bientôt 10 ans que nos destins sont liés. Dix ans de joies, d'émotions, de doutes, de découvertes. Tu as su me supporter dans les hauts et les bas de ce long parcours.

Tu as toujours été là pour moi, pour m'aider à faire les bons choix.

Merci de m'avoir aidée à grandir, d'avoir cru en moi plus que quiconque.

La vie m'a fait un énorme cadeau en te mettant sur mon chemin.

Merci de continuer de me surprendre après toutes ces années, de changer mes rêves en réalité et de tout simplement me rendre heureuse.

You will always be my greatest adventure, je t'aime.

**A Didier, mon Tonton,**

Merci d'avoir toujours répondu présent lorsque je t'appelais à l'aide. Merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur à toute épreuve.

**A Valérie, ma grande grande sœur,**

On n'a peut-être jamais vécu l'une avec l'autre mais je n'aurais échangé notre relation contre rien au monde. De voyages aux quatre coins du monde, à nos soirées remplis de rires, de champagnes (et de karaokés endiablés). Merci d'avoir toujours été de si bon conseil.

**A Greg, A Nicolas et Alexandre, mes neveux**

Merci d'avoir toujours cru en moi et toujours soutenu (et mention spéciale à Greg pour m'avoir enseigné les Eigenvector)

**A tous les membres de ma famille,**

Vous m'avez soutenue et accompagnée années après années à travers tous ces examens et concours. Grâce à vous j'ai pu avancer sereinement dans la vie. Merci pour tout.

**A ma belle-famille, Carine, Marc, Olivier,**

Merci de votre soutien durant toutes ces années et de m'avoir accueillie comme un membre de la famille à part entière. Merci pour ces soirées tartes flambées (et mention spéciale à la charlotte au chocolat de Carine).

**A Nicole, Guy, Audrey et Guillaume, ma famille d'adoption,**

Merci pour votre soutien des premiers jours et votre accueil toujours si chaleureux. J'ai de la chance d'avoir trouvé avec vous une deuxième famille.

**À Louise dit Loulou,**

De notre premier à notre dernier jour de fac tu auras toujours été à mes côtés. On a tout vécu ensemble le meilleur comme le pire mais jamais bien loin l'une de l'autre. Jamais je n'aurais survécu à ce long parcours sans avoir la meilleure des alliées à mes cotées. Merci d'avoir toujours été là.

**À Claire,**

Depuis notre rencontre au lycée jusqu'à cette journée nos vies ont toujours suivi des routes parallèles, merci d'avoir été le meilleur des soutiens dont j'aurais pu rêver durant ces études. On a fait un sacré chemin depuis nos tentatives pour devenir scénaristes de roman photo. Je suis fière de ce qu'on a réussi.

**A Lara,**

Merci pour ces quinze ans d'amitié depuis notre rencontre sur les bancs du lycée. Merci de savoir rendre chaque moment de la vie si spécial (et toujours pleins d'originalité). Tu es le sel de ma vie et la reine de mon Bollywood.

**A Emma, ma sœur de cœur,**

On a vécu tellement d'aventures ensemble de nos premiers mots à nos premiers diplômes. Merci d'avoir toujours été le grain de folie qui a accompagné ma vie.

**A Diane, mon amie de toujours,**

Merci d'avoir été présente depuis de si nombreuses années. Merci d'avoir toujours été là parfois loin des yeux mais jamais loin du cœur.

**Aux carabines affamées** (oui oui ce groupe existe encore) **Aline, Matilda, Emilie, Camille F, Camille E, Eloise, Maé, Marie.**

Merci d'avoir rendu l'externat si mémorable. Il est temps qu'on reprenne nos festins réguliers.

**À tous mes amis,**

J'ai de la chance de vous compter à mes côtés. C'est aussi grâce à vous que j'ai trouvé la force d'avancer. Vous êtes les meilleurs.

**A Cyrine, ma co-interne des premiers jours,**

Merci d'être mon rayon de soleil dans la grisaille de l'hôpital. Je ne sais pas si j'arriverais à tenir sans nos debriefings pause-café journaliers.

**A tous mes co-internes Angeline, Virginie, Lola, Amélie, Joséphine, Ilona, Magot, Emma, Morgana, Louise, Lisa, Léo, Julie, Nathan, Alice, Sylvia, Axelle, Lisa et tous ceux que j'oublie,** merci pour tous ces moments partagés en stages ou en gardes. C'est vous qui me permettez de venir travailler chaque jour avec le sourire.

**A tous mes chefs, Justine, Louise, Marie, Caroline, Lauranne, Charlotte, Emeline, Karima, Anna et tous ceux que dont j'ai pu croiser la route,** j'ai eu de la chance de pouvoir apprendre auprès de vous, merci pour votre investissement, votre bienveillance, votre patience et votre confiance. J'espère pouvoir un jour avoir la chance de transmettre à mon tour tout ce que vous m'avez appris.

# ABREVIATIONS

**ADA** : American Diabete Association

**AIT** (Active Insulin Time) : Temps d'Insuline Active

**ARAI** : Bloqueur des Récepteurs de l'Angiotensine II

**CRH** : Corticotropin-Releasing Hormone

**DT1** : Diabète de Type 1

**FDA** : Food an Drug Administration

**GLP 1** : Glucagon Like Peptide 1

**hCG** : hormone Chorionique Gonadotrope humaine

**hPL** : hormone Lactogène Placentaire

**IEC** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**MCG** : Mesure en Continu du Glucose

**SA** : semaine d'aménorrhée

**TAR** (Time Above Range) : temps au-dessus de la cible

**TBR** (Time Below Range) : temps en dessous de la cible

**TIR** (Time In Range) : temps passé dans la cible

**TSH** : Thyréostimuline

# TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE .....	12
REMERCIEMENTS .....	13
ABREVIATIONS .....	17
TABLE DES MATIERES.....	18
TABLE DES FIGURES .....	19
TABLE DES TABLEAUX.....	19
<b>I. INTRODUCTION : CONTEXTE DE L'ETUDE .....</b>	<b>20</b>
1. Diabète de type 1 et Grossesse .....	21
1.1 Généralités sur le diabète de type 1 .....	21
1.2 Grossesse et diabète de type 1 .....	22
a) Changements physiologiques de la grossesse .....	22
b) Impact du diabète de type 1 sur la grossesse .....	24
i) Complications maternofoetales liées au diabète de type 1 .....	24
ii) Influence de la grossesse sur le contrôle glycémique .....	27
iii) Suivie de la grossesse d'une patiente diabétique de type 1 .....	30
c) Traitement du diabète au cours de la grossesse.....	33
i) Les traitements par multi-injections .....	33
ii) Les pompes à insulines .....	34
iii) Les antidiabétiques oraux .....	35
iv) Les capteurs de mesure en continu du glucose .....	35
1.3 Equilibre glycémique au cours de la grossesse dans le diabète de type 1 : un défi majeur constant.....	37
2. Les systèmes de délivrance de l'insuline en boucle semi-fermée.....	39
2.1 Principe des systèmes automatisés de délivrance de l'insuline en boucle semi-fermée.....	39
2.2 Le système Minimed 780G .....	44
3. Justification de l'étude : Qu'en est-il de l'efficacité du traitement par boucle semi-fermée MiniMed 780G sur l'équilibre glycémique et les paramètres materno-foetaux chez les patientes diabétiques de type 1 au cours de la grossesse ? .....	51
<b>II. ETUDE DU TRAITEMENT PAR BOUCLE FERMEE 780G-SENSOR 3     CHEZ LA PATIENTE DIABETIQUE DE TYPE 1 AU COURS DE LA     GROSSESSE .....</b>	<b>52</b>
<b>III. DISCUSSION GENERALE .....</b>	<b>80</b>
<b>IV. CONCLUSION .....</b>	<b>89</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE GENERALE .....</b>	<b>94</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>102</b>

## TABLE DES FIGURES

**Figure 1** : Principales modifications physiologiques observées lors d'une grossesse

**Figure 2** : Algorithme pour le traitement antihypertenseur au cours de la grossesse.

**Figure 3** : Algorithme de choix d'une méthode contraceptive chez la patiente diabétique de type 1

**Figure 4** : Profils de glucose interstitiel de trois patients fictifs dont l'HbA1c est identique, mesurée à 6.5%.

**Figure 5** : principaux composants des pompes fonctionnant en boucle semi-fermée

**Figure 6**: le système MiniMed™ 780G de Medtronic®

**Figure 7** : Schéma illustrant les deux modes d'utilisation du système Minimed™.

**Figure 8** : La fonction SmartGuard™ : administration de l'insuline basale et des bolus de correction.

**Figure 9** : Schéma illustrant la gestion de l'activité physique lorsque que la fonction SmartGuard™ est activée

**Figure 10** : Données Carelink du système Minimed™ 780G

## TABLE DES TABLEAUX

**Tableau 1** : Evolution des besoins en insuline au cours de la grossesse

**Tableau 2** : synthèse du suivie de la patiente diabétique de type 1, avant, pendant et en fin de grossesse

**Tableau 3 (et 3 suite)** : Caractéristiques des dispositifs de pompe à insuline en boucle semi-fermée disponibles ou en cours de mise sur le marché en France

**Tableau 4** : Paramètres de la pompe pouvant être modifié par le médecin et paramètres directement gérés par l'algorithme

# **I. INTRODUCTION : CONTEXTE DE L'ETUDE**

## 1. Diabète de type 1 et Grossesse

### 1.1 Généralités sur le diabète de type 1

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune. Elle est caractérisée par la destruction des cellules  $\beta$  du pancréas sécrétant l'insuline conduisant dans sa forme classique à une carence absolue en insuline. Généralement, les signes cliniques de la maladie apparaissent lorsque plus de 85 % de la masse des cellules  $\beta$  du pancréas est détruite. Classiquement, le diabète de type 1 se révèle dans l'enfance ou chez l'adulte jeune (1).

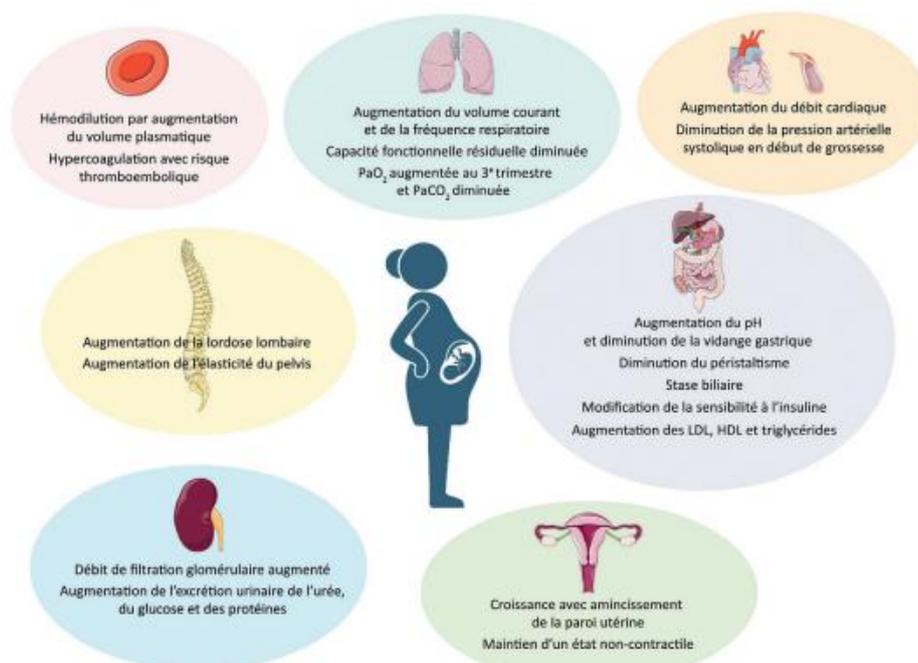
Les complications du diabète sont nombreuses et peuvent être aiguës ou chroniques. Parmi les complications aiguës, on peut citer l'acidocétose diabétique ou les hypoglycémies sévères qui constituent la première cause de décès dans les dix premières années après la découverte du diabète (2). Les complications à long terme du diabète sont liées à la fois à une atteinte micro et macrovasculaire. Les troubles microvasculaires provoquent des atteintes rétiniennes, néphrologiques ou encore neurologiques. Les atteintes macrovasculaires, cause majeure de morbi-mortalité dans le diabète de type 1, sont responsables d'un surrisque de maladie coronarienne, d'accident cérébrovasculaire ou encore d'artérite oblitérante des membres inférieurs (3).

Selon une étude de Santé Publique France de 2020, plus de 3,5 millions de personnes sont traitées pour un diabète en France (4). Le diabète de type 1 concerne environ 10% des personnes atteintes de diabète. Le nombre de diabétiques de type 1 progresse depuis plus de 20 ans de 3 à 4%. De plus, la survenue d'un diabète de type 1 est de plus en plus précoce notamment chez les enfants âgés de moins de 5ans (5).

## 1.2 Grossesse et diabète de type I

### a) Changements physiologiques au cours de la grossesse

Durant la grossesse, de nombreuses modifications physiologiques surviennent. Ces modifications visent toutes au bon développement fœtal et touchent la plupart des systèmes du corps humain dont le système vasculaire, respiratoire, rénal, endocrinien ou encore métabolique [figure 1]. Ils ont pour but une optimisation de l'apport en oxygène et en nutriment de la mère vers le fœtus (6).



**Figure 1** : Principales modifications physiologiques observées lors d'une grossesse (d'après F. Bessaguet)

Les modifications cardio-vasculaires provoquent une augmentation du débit cardiaque de l'ordre de 30 à 60% principalement durant le premier trimestre de la grossesse. Elles sont liées à une augmentation du volume d'éjection systolique et de la fréquence cardiaque ainsi qu'à une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique (de l'ordre de 5 à 10mmHg et de 10 à 15mmHg respectivement).

Au niveau respiratoire, la grossesse provoque une alcalose respiratoire secondaire à une hyperventilation elle-même liée à la sécrétion de progestérone. En parallèle, l'utérus gravide diminue la capacité fonctionnelle résiduelle de l'ordre de 20% augmentant ainsi le risque de désaturation (7).

Sur le plan hématologique, la grossesse engendre une hémodilution et donc une baisse de l'hémoglobine avec par conséquent une baisse de l'hémoglobine glyquée (8). On observe également une thrombopénie ainsi qu'une diminution de l'hématocrite (9). En parallèle il existe un état d'hypercoagulabilité avec une augmentation des facteurs de la coagulation de type VIII, IX, X, du fibrinogène et une diminution des anticoagulants endogènes, comme la protéine S ou l'antithrombine. Ces modifications multiplient le risque thromboembolique par cinq durant la grossesse et le post-partum (10).

Les modifications endocriniennes durant la grossesse sont principalement liées aux sécrétions d'hormones placentaires. L'hCG (hormone Chorionique Gonadotrope humaine) sécrétée par le placenta permet un maintien du corps jaune et stimule la production d'œstrogènes et de progestérone par les ovaires. Elle agit également au niveau thyroïdien via une action « TSH-like » qui stimule la fonction thyroïdienne pouvant provoquer une hyperthyroïdie gestationnelle (TSH diminuée avec T3 et/ou T4 augmentées et anticorps antithyroïdiens négatifs). La CRH (Corticotropin-Releasing Hormone), également produite par le placenta, stimule la production d'ACTH maternelle augmentant la production des hormones surrénaliennes contribuant ainsi à la formation d'œdèmes.

L'hPL (hormone Lactogène Placentaire) favorise la nutrition fœtale, stimule la lipolyse et agit comme un antagoniste de l'insuline.

L'association de l'augmentation des taux de corticostéroïdes, de progestérone et d'hPL provoquent une résistance à l'insuline et majore les besoins en insuline. L'insulinase d'origine placentaire augmente également les besoins en insuline initiant un état diabétogène (7).

En réponse à cet état, une hyperplasie des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans pancréatiques se développe et provoque une augmentation des taux circulants d'insuline. Ainsi, on observe une augmentation de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité en début de grossesse faisant diminuer les glycémies maternelles de 10% en fin de premier trimestre, puis une insulino-résistance croissante durant les deux derniers trimestres liée à l'augmentation de la production d'hormones placentaires.

En situation physiologique, l'équilibre glycémique est maintenu grâce à un hyperinsulinisme réactionnel.

Chez les patientes diabétiques de type I, ces modifications contribuent à une augmentation des hypoglycémies en début de grossesse et à une augmentation des besoins en insuline en fin de grossesse. L'insulinosensibilité présentant un rebond lors de la délivrance placentaire, l'administration d'insuline doit être rapidement diminuée dès les premiers instants du postpartum (6).

#### b) Impact du diabète de type I sur la grossesse

Selon l'Enquête Nationale Périnatale datant de 2016, le diabète pré-gestationnel insulino-dépendant représentait 0,3% des naissances en France (11).

Une prévalence similaire est retrouvée dans les analyses de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie datant de 2011 où 0,2% des femmes auraient présenté un diabète pré-gestationnel de type 1 (12).

Chez les patientes diabétiques de type I, la survenue d'une grossesse expose la mère et l'enfant à de nombreux risques et nécessite une adaptation du traitement insulinique ainsi qu'un suivi spécifique associant le diabétologue et le gynécologue.

#### i) Les complications maternofoetales en lien avec le diabète

Le diabète pré-gestationnel est associé à un risque plus important de complications maternofoetales.

Au niveau foetal, la présence d'un diabète chez la mère augmente le risque de malformations congénitales par un facteur de 4.64 pour les malformations cardiaques et de 2.34 pour les malformations non cardiaques incluant les malformations neurologiques, musculosquelettiques, gastro-intestinales et génito-urinaires (13).

Parmi les malformations congénitales cardiaques les plus fréquentes, on peut citer l'hypertrophie septale présente chez environ 50% des fœtus issues de mères diabétiques (14). Cette anomalie serait principalement secondaire à une augmentation de la masse des fibres musculaires cardiaques liée à l'hyperinsulinisme.

Cette affection fréquente est cependant de bon pronostic avec une régression quasi-constante de quelques semaines à quelques mois en post-natale (15).

Quelques cas de mort néonatale précoce sont cependant à signaler dans certaines formes très sévères négligées.

Si les mécanismes expliquant l'association entre diabète et malformations congénitales sont encore mal compris, le rôle de l'hyperglycémie durant l'embryogenèse semble prépondérant (16).

En effet, il existe, selon plusieurs études une association forte entre l'hyperglycémie maternelle péri-conceptionnelle (période s'étendant de 3 mois avant la conception à 3 mois après celle-ci) et la survenue de malformations congénitales (17–20).

Le stress oxydatif résultant de l'hyperglycémie pourrait être l'une des hypothèses expliquant le développement accru de malformations congénitales de par l'effet tératogène qu'il exercerait sur le fœtus (21).

Au-delà du risque tératogène, l'hyperglycémie de début de grossesse favorise également le risque de fausses couches spontanées qui passe de 15% à 30% en cas d'HbA1c péri-conceptionnelle >8% en comparaison à la population générale (22).

Ainsi, l'équilibre glycémique semble primordial principalement en début de grossesse.

Selon la méta analyse de Yu publiée en 2017, le diabète serait également associé au risque d'accouchement prématuré (OR=3.48), de macrosomie (OR =3.90), de mort-né (OR =3.52), de mortalité périnatale (OR = 3.39) et d'hypoglycémie néonatale (OR =26.62) (23). Le risque d'hypoglycémie néonatale majeur s'explique par l'hyperinsulinisme fœtal secondaire à l'exposition prolongée à l'hyperglycémie maternelle. En cas d'hypoglycémie néonatale sévère, le nouveau-né est exposé à des risques de détresse respiratoire et de séquelles principalement neurologiques et développementales (24).

Sur le plan maternel et obstétrical, le diabète multiplie le risque de césarienne par 3.52, de dystocie des épaules par 2.72 et de prééclampsie par 3.48 (23).

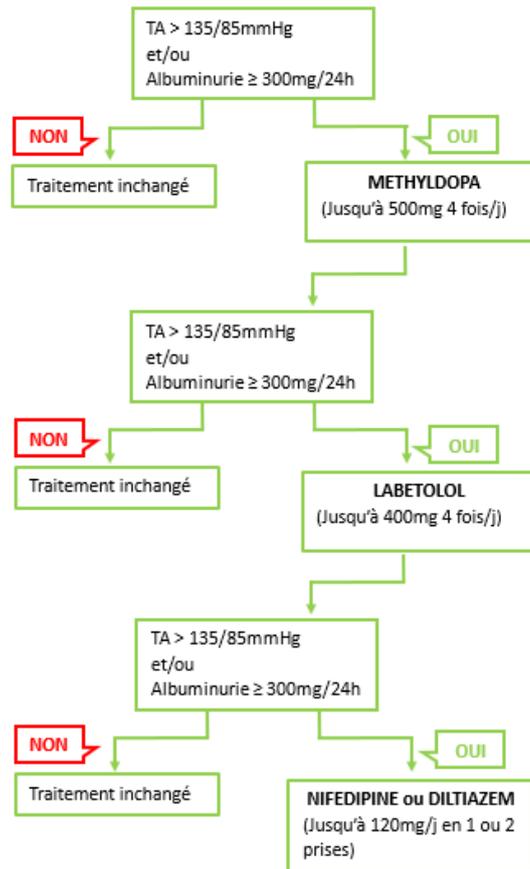
En ce qui concerne l'hypertension artérielle gravidique (définie par une pression artérielle systolique  $\geq 140$ mmHg et/ou une pression artérielle diastolique  $\geq 90$ mmHg) et la prééclampsie (définie par une hypertension artérielle gravidique associée à une protéinurie  $\geq 300$ mg/24h), leur survenue est 5 fois plus fréquente chez les patientes DT1 que dans la population générale (25). Ces chiffres correspondent à une prévalence de 12 à 20%. Cette prévalence est d'autant plus importante qu'il existe une néphropathie préexistante. En effet selon l'étude de Sibai, le taux de prééclampsie chez les patientes DT1 passe de 9 à 24% en l'absence de néphropathie contre 35 à 66% en cas de néphropathie préexistante (25).

Chez les patientes diabétiques, la mise en évidence d'une prééclampsie peut être difficile notamment en cas de néphropathie préexistante. Dans ce cas, le diagnostic peut être posé en cas d'augmentation de la pression artérielle (de l'ordre de 15%) associée à une augmentation de la protéinurie. Il est donc primordial d'évaluer ces paramètres en période préconceptionnelle afin d'apprécier leur modification au cours de la grossesse. Chez la patiente diabétique de type I, en cas d'hypertension artérielle et ou de macro-albuminurie préexistante à la grossesse, la gestion thérapeutique peut être plus compliquée et nécessiter jusqu'à 4 classes d'antihypertenseurs afin de permettre d'équilibrer la tension artérielle.

Les traitements par Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC) ou par Bloqueur des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARAII) doivent être remplacés par des molécules dont l'utilisation est validée chez la femme enceinte à savoir le méthildopa, le labétalol, la nifédipine ou le diltiazem.

En effet, le traitement par IEC ou ARAII au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse est à l'origine d'une augmentation des malformations congénitales, en particulier cardiaques. En cas de poursuite de ces traitements au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, c'est le risque d'atteinte rénale voire de mort in utéro qui est au premier plan (26).

Le méthildopa constitue le plus souvent le 1<sup>er</sup> choix mais ces molécules peuvent être combinées afin de contrôler l'hypertension et/ou la macroalbuminurie (27,28). Un algorithme de choix d'antihypertenseurs est proposé figure 2. En cas de traitement par furosémide ou diurétiques thiazidiques préalable à la grossesse, ces derniers peuvent être poursuivis aux mêmes doses au cours de la grossesse et ce afin d'éviter le risque de rebond de rétention hydrosodée qui pourrait survenir en cas d'arrêt brutal (29). En revanche, l'introduction de traitement diurétique au cours de la grossesse est déconseillée (30).



**Figure 2 :** Algorithme pour le traitement antihypertenseur au cours de la grossesse. Le méthyldopa est utilisé en 1ère ligne. Si nécessaire, le labétolol et/ou la nifédipine ou le diltiazem peuvent être ajoutés. TA : tension artérielle

ii) Influence de la grossesse sur le contrôle glycémique

Comme expliqué précédemment, il existe au cours de la grossesse chez les patientes DT1 une augmentation de l'insulino-sensibilité en début de grossesse et une insulino-résistance croissante en 2<sup>ème</sup> partie de grossesse.

Skajaa et al. décrivent une évolution plus fine des besoins en insuline au cours de la grossesse (31) comme le montre le tableau 1.

Semaines d'aménorrhée (SA)	Besoins en insuline
<b>0-9 SA</b>	Augmente
<b>9-14 SA</b>	Baisse
<b>14-16SA</b>	Faible
<b>16-37SA</b>	Double au moins
<b>37-40SA</b>	Peut diminuer

**Tableau 1:** Evolution des besoins en insuline au cours de la grossesse (d'après Skajaa et al.)

De la 11<sup>ème</sup> à la 16<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, les besoins en insuline diminuent en raison de l'augmentation de l'insulinosensibilité. A partir de 20SA, le placenta est pleinement fonctionnel et les sécrétions placentaires provoquent une insulino-résistance croissante avec un pic observé autour de 34SA (32). En fin de grossesse, on peut observer une baisse des besoins en insuline à mettre en lien avec un début d'insuffisance placentaire. A l'accouchement, les besoins en insuline diminuent avant de revenir progressivement à leur niveau pré-gestationnel (33).

Au cours du 1<sup>er</sup> trimestre, la période d'insulinosensibilité s'accompagne d'une diminution des besoins en insuline pouvant atteindre jusqu'à 20% des besoins pré-gestationnels. (34). Cette tendance à l'hypoglycémie est favorisée par les troubles digestifs et la recherche d'un équilibre glycémique strict en début de grossesse augmentant ainsi le risque d'hypoglycémie sévère durant cette période (35).

Le risque d'hypoglycémie sévère, défini par l'ADA (American Diabete Association) comme un évènement hypoglycémique nécessitant l'intervention d'une tierce personne, est augmenté en cas de survenue d'hypoglycémie sévère dans l'année passée, d'hypoglycémie sévère méconnue (notamment au cours du sommeil), de durée de diabète > 10 ans, d'HbA1c <6.5% au premier trimestre, de variation glycémique élevée et de l'utilisation d'interdose d'insuline (ou bolus de rattrapage) (36,37).

A l'inverse, à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre, les besoins en insuline se majorent atteignant généralement un pic autour de 30-34 SA (32). Les besoins en insuline se majorant également au fur et à mesure des grossesses. Ainsi Skajaa et al. ont démontré chez les patientes DT1 une augmentation de la dose quotidienne d'insuline avec l'augmentation de la parité. En comparaison aux patientes primigestes, les patientes ayant déjà eu une, deux ou 3 grossesses antérieures ont vu leurs doses d'insuline quotidienne augmenter de respectivement de 13%, 20% et 36% (31).

En cas de réduction rapide des besoins en insuline en fin de grossesse, cela peut signer le développement d'une insuffisance placentaire (38).

Au moment de l'accouchement, les doses d'insuline nécessaires chutent d'environ 50% dès la délivrance placentaire.

Durant le post-partum, les besoins en insuline baissent généralement de l'ordre de 35% en comparaison aux besoins préconceptionnels (39) avant de revenir à leur niveau pré-gestationnel après environ 12 mois.

L'allaitement en revanche n'a pas été démontré comme facteur modifiant de manière significative les besoins en insuline (40).

L'augmentation des besoins en insuline lors de la grossesse porte essentiellement sur l'insuline rapide. En effet, selon Hilary and al., les besoins en insuline basale augmentent modérément de l'ordre de 50% en fin de grossesse. A contrario, les doses d'insuline rapide peuvent jusqu'à quadrupler au cours de la grossesse (41). Cette distinction est principalement expliquée par la difficulté de gestion de l'hyperglycémie postprandiale au cours de la grossesse. L'augmentation des glycémies postprandiales est liée, d'une part à une atteinte plus lente du taux plasmatique maximal d'insuline au cours de la grossesse et d'autre part, à l'insulinorésistance croissante. Ensemble, elles augmentent la glycémie postprandiale et prolongent la période d'hyperglycémie. (42) Toujours selon Hilary and al., le moment de la journée nécessitant l'augmentation la plus importante des doses d'insuline basale était le matin (5h00-9h00) probablement en lien avec une exacerbation du « phénomène de l'aube ». Ce phénomène bien connu puisque touchant jusque 54% des patients DT1 (43) survient lorsque les doses d'insuline endogène ou les doses d'insuline exogène administrées la veille sont insuffisantes à contrer l'augmentation matinale des hormones de contre régulation glycémique (épinéphrine, norépinephrine, hormones thyroïdiennes et cortisol) (44).

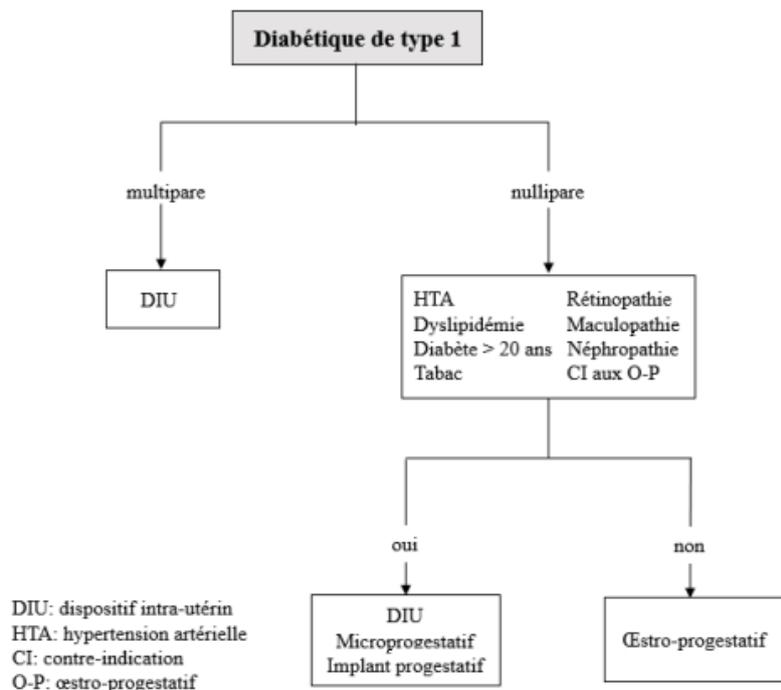
Au total, on observe donc au cours de la grossesse une insulinosensibilité exacerbée en début de grossesse avec une baisse des besoins en insuline de l'ordre de 10 à 20% puis une insulinorésistance croissante avec des besoins en insuline pouvant doubler au cours du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse.

iii) Suivi de la grossesse d'une patiente diabétique de type 1

Le suivi des patientes diabétiques de type 1 en vue d'une future grossesse commence bien avant la conception.

En effet, l'intérêt d'une programmation de la conception, sous contraception efficace, est démontrée (45). Elle vise à la normalisation des glycémies et au bilan des complications diabétiques avant le début de la grossesse et ce pour limiter au mieux le risque de malformation fœtale, de fausses-couche ou d'aggravation des complications maternelles.

Chez la patiente diabétique de type 1, du fait des possibles complications micro et macro-vasculaires, le choix d'une contraception efficace peut être difficile. La figure 3 illustre un algorithme de choix de contraception chez la diabétique de type 1.



**Figure 3** : Algorithme de choix d'une méthode contraceptive chez la patiente diabétique de type 1 (d'après V.Preumont)

Le suivi de la patiente diabétique de type 1 se fait conjointement entre le diabétologue et le gynécologue.

Le tableau 2 résume le suivi minimum nécessaire chez la patiente diabétique de type 1.

	DIABETOLOGUE	GYNECOLOGUE
<b>PRECONCEPTION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteindre un contrôle glycémique optimal <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Objectifs d'HbA1c <b>&lt;6.5%</b> ou <b>&lt; 6%</b> si possible en l'absence d'hypoglycémie</li> <li>➤ Objectifs auto-surveillance glycémique : <ul style="list-style-type: none"> <li>- A jeun et avant repas de <b>0,60 à 0,90 g/l</b></li> <li>- Postprandial (1 heure) <b>&lt; 1,40 g/l</b></li> <li>- Postprandial (2 heures) <b>&lt; 1,20 g/l</b></li> </ul> </li> <li>➤ Objectifs MCG : <ul style="list-style-type: none"> <li>- TIR 63-140mg/dL <b>&gt;70%</b></li> <li>- TBR <b>&lt; 63mg/dL &lt;4%</b></li> <li>- TAR <b>&gt; 140mg/dL &lt;25%</b></li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Evaluer la sécurité d'emploi des thérapeutiques <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Evaluer la compatibilité de l'insulinothérapie avec la grossesse (cf tableau 1 en annexe)</li> <li>➤ Arrêt des statines</li> <li>➤ Arrêts des IEC et ARA2 et switch vers d'autres classes d'anti-hypertenseurs compatibles avec la grossesse</li> </ul> </li> <li>• Conseils nutritionnels <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Optimiser les apports nutritionnels <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apports moyen de <b>2000kcal/j</b> et <b>≥ 1600kcal/j</b> même en cas de surpoids/obésité réparti en 3 repas +/- 2 collations</li> <li>- Apport protidique (15% de la ration caloriques journalière) <b>≥ 60g/j</b></li> <li>- Apport lipidiques (30-35% de la ration caloriques journalière)</li> <li>- Apports glucidiques (50% de la ration caloriques journalière) <b>≥ 175g/j</b></li> </ul> </li> <li>➤ Favoriser la pratique d'une activité sportive modérée</li> </ul> </li> <li>• Evaluer le contrôle tensionnel <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Objectifs PA <b>&lt; 140/90mmHg</b></li> </ul> </li> <li>• Evaluation des complications <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Rétinopathie diabétique : évaluer via un fond d'œil ou d'une rétinographie la présence d'une éventuelle rétinopathie diabétique et la traiter si besoin</li> <li>➤ Néphropathie diabétique : évaluer la PA, la fonction rénale (créatinine) et la présence d'une microalbuminurie</li> <li>➤ ECG de repos si &gt;35ans ou antécédents cardiovasculaires</li> </ul> </li> <li>• Evaluation thyroïdienne <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Objectifs de TSH <b>&lt; 2.5 mUI/l</b> au 1<sup>er</sup> trimestre et <b>&lt;3mUI/L</b> au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre</li> <li>➤ En cas d'euthyroïdie à la conception avec Ac anti-TPO + : TSH toutes les 4 à 6 semaines durant la grossesse</li> </ul> </li> <li>• Recherche de foyers infectieux (stomatologique ++, urinaire)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proposition d'une contraception efficace (cf figure 3)</li> <li>• Recueil des antécédents médicaux, chirurgicaux, gynécologiques et obstétricaux</li> <li>• Frottis cervical de dépistage si non à jour</li> <li>• Examen biologique : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sérologie VHC, VHB, syphilis, VIH (si souhaité)</li> <li>- Groupe sanguin + RAI</li> </ul> </li> <li>• Vérification du statut vaccinal (rubéole et DTPc)</li> <li>• Sensibiliser aux effets du tabagisme, de la consommation d'alcool, de l'usage de drogues et de médicaments tératogènes</li> <li>• Prévenir les anomalies de fermeture du tube neural (jusqu'à 8SA) par supplémentation en folates 400 µg/jour</li> <li>• Informer sur le suivi de la grossesse</li> </ul>

<b>DEBUT DE GROSSESSE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fond d'œil</li> <li>• HbA1c, autosurveillance glycémique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poids, taille, TA</li> <li>• Sérologie toxoplasmose, rubéole</li> </ul>
<b>SUIVI DE GROSSESSE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultation présenteielle, au moins 1 fois par mois : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poids, PA</li> <li>- Bandelette urinaire</li> <li>- HbA1c tous les 2 à 3 mois</li> <li>- Fond d'œil au moins 1 fois par trimestre voire 1 fois par mois si rétinopathie</li> <li>- Adaptation de l'insulinothérapie</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultation 1x/ mois avec : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poids, taille, TA</li> <li>- Suivi sérologique (selon statut initial)</li> </ul> </li> <li>• Échographie à 12–14 SA : échographie de datation</li> <li>• Échographie à 22–24 SA : échographie de morphologie</li> <li>• Échographie à 32–34 SA : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Biométrie (croissance)</li> <li>- Quantité liquide amniotique</li> <li>- Recherche d'une cardiomyopathie hypertrophique</li> </ul> </li> <li>• Surveillance du rythme cardiaque fœtal à partir de 32 SA en surveillance intensive de grossesse</li> <li>• Echographie à 36SA : estimation du poids fœtal</li> </ul>
<b>FIN DE GROSSESSE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etablissement d'un protocole d'insulinothérapie en vue de l'accouchement</li> <li>• Traitement du diabète après l'accouchement : besoin en insuline diminué (50 % de la dose de fin de grossesse)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choix de la voie d'accouchement en fonction des paramètres obstétricaux +/- programmation d'un déclenchement</li> </ul>
<b>POST-PARTUM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maintien de la surveillance glycémique avec assouplissement des cibles glycémiques (3.9–10 mmol/L soit 70–180 mg/dL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allaitement possible et recommandé</li> </ul>

**Tableau 2** : synthèse du suivie de la patiente diabétique de type 1, avant, pendant et en fin de grossesse

### c) Traitement

L'insuline est la pierre angulaire du traitement des patientes diabétiques de type 1 de par son utilisation largement étudiée chez la femme enceinte et son innocuité prouvée sur le fœtus (13). Si le traitement insulinaire par schéma basal-bolus reste le gold standard, les nouveaux traitements par pompe à insuline couplée au capteur de mesure en continu du glucose, les pompes avec arrêt à l'hypoglycémie ou encore les pompes en boucle semi-fermée prennent une place grandissante dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 1 durant grossesse.

#### i) Les traitements par multi-injections

Chez les patientes sous traitement insulinaire basale-bolus, le choix du type d'insuline basale à utiliser au cours de la grossesse se porte le plus souvent sur l'insuline basale d'action intermédiaire (détémir ou NPH) étant donné leur sécurité d'utilisation prouvée chez la femme enceinte. Cependant, les insulines d'action lente de type glargine (Abasaglar<sup>®</sup>, Lantus<sup>®</sup>, Toujéo<sup>®</sup>) ou déglutec (Tresiba<sup>®</sup>) ne passant pas la barrière placentaire, il n'y a pas d'indication formelle à modifier le traitement des patientes sous ce type d'insuline d'autant plus si elles ont permis d'atteindre un bon contrôle glycémique (46). En effet, plusieurs études évaluant l'insuline glargine durant la grossesse n'ont pas montré d'effet sur la grossesse ou la santé du nouveau-né (47). Les analogues d'insuline rapide (Humalog<sup>®</sup>, Novorapid<sup>®</sup>, Actrapid<sup>®</sup>) et ultra-rapide (Fiasp<sup>®</sup>, Lyumjev<sup>®</sup>) ont été bien étudiés chez la femme enceinte et peuvent tous être utilisés sans risques pour le fœtus (48,49).

A contrario, les données concernant l'emploi d'insuline glulisine (Apidra<sup>®</sup>) durant la grossesse sont peu nombreuses et son utilisation n'est donc pas recommandée pour le moment au cours de la grossesse (50). Les principales caractéristiques des différents types d'insuline peuvent être retrouvées dans le tableau 1 en annexe.

Le schéma d'administration et d'adaptation des doses au cours de la grossesse sera décidé par le diabétologue au cours de la consultation préconceptionnelle et adapté tout au long de la grossesse.

## ii) Les pompes à insuline

Une alternative à l'insulinothérapie par multi-injections quotidiennes est l'utilisation d'une pompe à insuline. Chez les patientes en dehors de la grossesse, leur utilisation a permis une amélioration de l'équilibre glycémique et une diminution de la prévalence des hypoglycémies sévères (51).

Cependant, les données de différentes études de cohortes et méta-analyses chez la femme enceinte n'ont pas clairement démontré la supériorité des pompes à insuline en comparaison avec les schémas d'injections multiples sur l'équilibre glycémique, le poids de naissance, le taux de prééclampsie ou encore le nombre d'accouchement prématuré (52–54).

A l'inverse, une analyse préalable de l'étude CONCEPTT comparant le contrôle glycémique et les issues de grossesses des patientes diabétiques de type 1 utilisant les schémas d'injections multiples vs une pompe à insuline a montré un meilleur contrôle glycémique et moins d'hypertension gravidique, d'hypoglycémies néonatales et d'admission des nouveau-nés en soins intensifs dans le groupe pompe à insuline (55). Toutefois, dans cette dernière étude, les patientes n'étaient pas randomisées sur les méthodes de délivrance de l'insuline.

En raison de leur bonne sécurité d'emploi et de leur bonne tolérance, les pompes à insuline sont de plus en plus utilisées chez les femmes enceintes.

Durant les dernières années, nous avons vu se développer des systèmes de pompes automatisées avec arrêt en cas d'hypoglycémie. Ces systèmes intègrent un capteur de mesure en continu du glucose et une pompe à insuline. Ils prédisent les taux de glycémie afin de pouvoir anticiper l'arrêt de la pompe avant qu'une hypoglycémie ne survienne.

S'ils ont montré une réduction des épisodes hypoglycémiques dans la population générale des diabétiques de type 1 (56–58), les données concernant leur utilisation au cours de la grossesse restent cependant encore peu nombreuses.

De nouveaux systèmes de pompes à insuline automatisées dit en boucle semi-fermée ajustent la délivrance d'insuline toutes les 5 minutes en fonction de la glycémie mesurée en temps réel. Ils sont disponibles depuis 2017 dans le monde et remboursés depuis 2021 en France. Leur principe de fonctionnement et leur application sont détaillés dans la partie 2.

### iii) Les antidiabétiques non insuliniques

En ce qui concerne les antidiabétiques oraux et injectables, ceux-ci ne sont pas recommandés en 1<sup>ère</sup> intention chez les patientes diabétiques de type 1 au cours de la grossesse (13). S'ils sont peu ou pas employés dans le diabète de type 1, leur utilisation est largement répandue chez les diabétiques de type 2 en dehors de la grossesse.

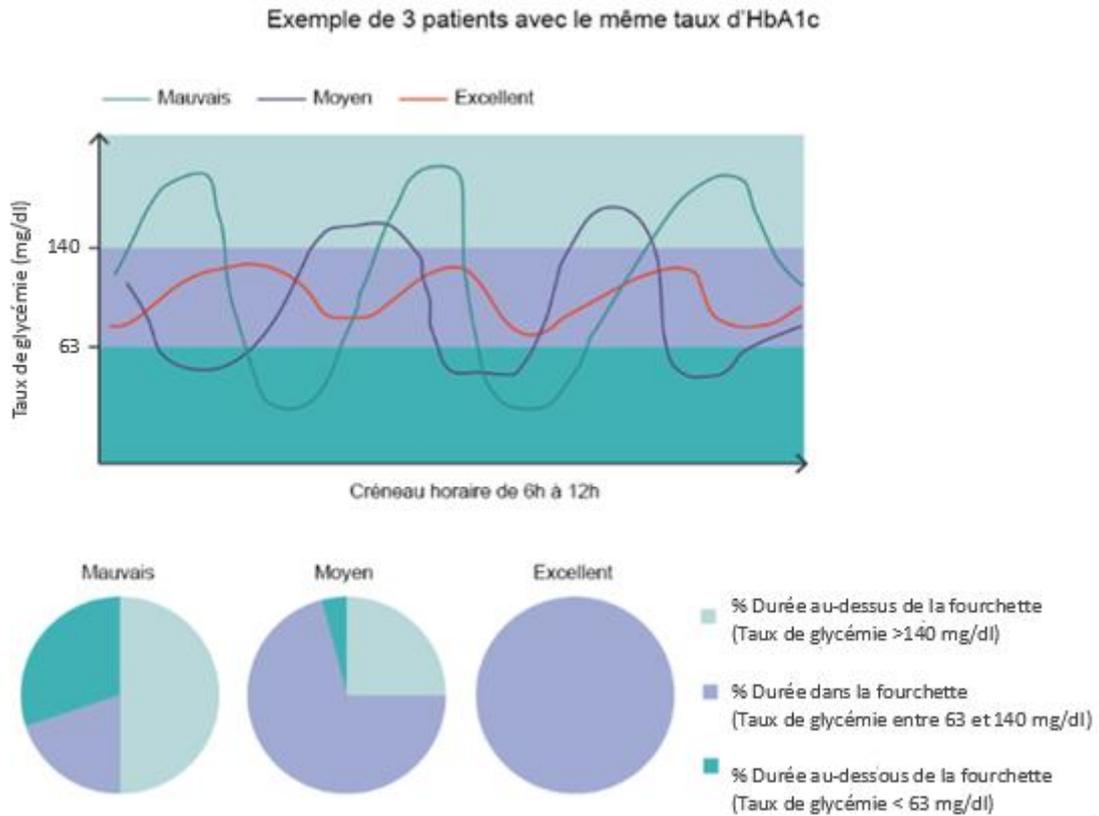
En cas de traitement par antidiabétiques oraux (metformine, sulfamides) ou analogue du GLP 1 avant la grossesse, il est conseillé d'interrompre ces thérapeutiques en opérant un changement vers un traitement insulinique (13).

### iv) Les capteurs de mesure du glucose

Afin d'adapter de manière optimale le traitement insulinique, une surveillance régulière de la glycémie est primordiale. Chez la femme enceinte, il est actuellement recommandé de réaliser des glycémies capillaires avant les repas, 1 ou 2 heures après les repas ainsi qu'au coucher (59).

Cette surveillance peut se faire via une autosurveillance glycémique capillaire pluriquotidienne ( $\geq 6$  fois/jour) ou par un dispositif de mesure en continu du glucose interstitiel (MCG) pouvant être ou non associé à une pompe à insuline externe.

Au-delà du gain en confort pour les patientes lié à l'absence de nécessité de contrôles capillaires pluriquotidiens, les systèmes de MCG ont permis d'obtenir en plus de l'HbA1c de nouveaux paramètres glycémiques afin de mieux évaluer le contrôle glycémique des patientes. Parmi ces paramètres, on peut citer le temps passé dans la cible (TIR), le temps en dessous de la cible (TBR) et le temps au-dessus de la cible (TAR). Des cibles spécifiques aux patientes DT1 au cours de la grossesse ont été décrites par Battelino and al. et sont détaillées plus loin. Ces paramètres permettent une analyse beaucoup plus fine des profils glycémiques qui peuvent être très variables pour une même valeur d'hémoglobine glyquée (60) comme le montre la figure 4.



**Figure 4 :** Profils de glucose interstitiel de trois patients fictifs dont l'HbA1c est identique, mesurée à 6.5% (D'après Ceriello et al.).

Le système de mesure du glucose en continu mesure toutes les 10 secondes le taux de glucose interstitiel et non le taux de glucose dans le sang (aussi appelée glycémie capillaire). Au bout de 5 minutes, le système affiche la moyenne des valeurs.

Les dispositifs de MCG comportent en général :

- Un capteur dont l'électrode est placée en sous-cutanée (abdomen ou bras selon les dispositifs) et à remplacer périodiquement. Il détecte et mesure le glucose interstitiel.
- Un transmetteur accolé au capteur et permettant de transmettre le signal électrique au récepteur.
- Un récepteur qui reçoit le signal par une liaison sans fil à intervalles réguliers et permet l'affichage des données glycémiques. Le récepteur peut être une pompe à insuline, un lecteur de glycémie ou un moniteur spécifique comme un smartphone.

En raison du passage successif des glucides du sang au liquide interstitiel, il existe un décalage temporel entre les valeurs du glucose interstitiel mesurées et celles de la glycémie réelle. En cas d'absorption de glucides ou d'exercice physique intense, il existe donc un délai pouvant varier de 5 à 15 minutes séparant la mesure du glucose interstitiel et la glycémie effective du patient.

L'Etude CONCEPTT publiée en 2017 a montré que l'utilisation des systèmes de MCG chez les patientes DT1 au cours de la grossesse permettait d'améliorer les issues néonatales notamment en termes de nombre d'hypoglycémies néonatales, de nombre d'admissions néonatales en soins intensifs et de macrosomie. Dans cette étude qui comparait 325 patientes utilisant des MCG versus des autosurveillances capillaires, il a été observé une légère amélioration de l'HbA1c (-0.19% [-0.34 ; -0.03]) et du temps passé dans la cible (68% vs 61% ; p=0.0034) chez les patientes utilisant les systèmes de MCG en comparaison à celles ne l'utilisant pas. Cette amélioration s'est faite sans augmentation du temps passé en hypoglycémie ni des épisodes d'hypoglycémie sévère (59). Une autre étude de cohorte évaluant les systèmes de MCG chez les patientes DT1 enceintes a montré que les patientes utilisant les systèmes de MCG présentaient un taux de glucose moyen plus bas, un temps dans la cible plus élevé et un moindre risque de macrosomie (61).

### 1.3 Equilibre glycémique au cours de la grossesse dans le diabète de type 1 : un défi majeur constant

L'équilibre glycémique est essentiel afin de prévenir les complications maternofoétales. L'ADA recommande d'obtenir une HbA1c <6.5% voir <6% si cet objectif peut être atteint sans hypoglycémie maternelle significative (62). Et cela afin de diminuer le risque de malformations congénitales, de macrosomie, de prééclampsie et d'accouchement prématuré.

Ainsi, l'objectif chez les patientes diabétiques de type 1 est d'obtenir un équilibre glycémique le plus stricte possible tout en limitant les épisodes hypoglycémiques au maximum. Aussi, les objectifs glycémiques durant la grossesse sont bien inférieurs aux objectifs des diabétiques de type 1 en dehors de la grossesse.

Les cibles de mesure en continu du glucose ont été établies par Battelino et al. dans le consensus international du temps dans la cible. Ils recommandent chez la femme enceinte les cibles suivantes (63) :

- Temps dans la cible (63–140 mg/dL [3.5–7.8 mmol/L]) : TIR, objectif >70%
- Temps sous la cible (<63 mg/dL [<3.5 mmol/L]) : TBR niveau 1, objectif <4%
- Temps sous la cible (<54 mg/dL [<3.0 mmol/L]) : TBR niveau 2, objectif <1%
- Temps au-dessus de la cible (>140 mg/dL [>7.8 mmol/L]) : TAR, objectif <25%

Malgré les avancements en matière d'insulinothérapie, de mesure en continu du glucose et la motivation élevée des patientes diabétiques de type 1 enceintes, ces objectifs peinent à être atteints.

Dans l'étude CONCEPTT, les patientes utilisant la mesure en continu du glucose avaient un TIR qui est passé de 52% à l'inclusion à 68% à 34SA. Une amélioration significative mais toujours en dessous des objectifs de TIR >70%. Dans le groupe contrôle, l'équilibre glycémique était encore moins bon avec un TIR de 52% à l'inclusion et de 61% à 34SA avec des taux d'hypoglycémie sévère comparables entre les deux groupes (59).

Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude de cohorte par Kristensen et al. étudiant 2 dispositifs de MCG différents (Dexcom G4 et Free-style) libre chez 186 patientes diabétiques de type 1. Les patientes avaient un TIR moyen au cours du premier trimestre de 50% qui a augmenté à 59.8% au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre (61).

Dans cette étude seul 30% des patientes étaient traitées par pompe à insuline contre 46% dans l'étude CONCEPTT ce qui peut en partie expliquer la différence observée entre les deux études.

De plus, si les patients diabétiques de type 1 sont généralement considérés comme normo-pondéraux, le surpoids et l'obésité sont de plus en plus constatés et peuvent toucher jusqu'à 30% des patients DT1 (64,65). Par ailleurs, en raison d'une survenue du diabète de plus en plus précoce, et d'un âge de conception de plus en plus avancé, les patientes DT1 en désir de grossesse présentent une ancienneté du diabète de plus en plus importante. Ces facteurs mis bout à bout contribuent à une difficulté grandissante de prise en charge des patientes DT1 au cours de la grossesse.

Ainsi, malgré les améliorations en matière d'insulinothérapie, les objectifs glycémiques durant la grossesse sont difficilement atteints avec les systèmes de délivrance de l'insuline traditionnels.

## 2. Les systèmes de délivrance de l'insuline en boucle semi-fermée

### 2.1 Principe des systèmes automatisés de délivrance de l'insuline en boucle semi-fermée

Malgré les avancées en matière de gestion du diabète de type I, la majorité des patientes diabétiques de type I n'atteignent pas les objectifs glycémiques avec les traitements traditionnels par multi-injections d'insuline ou par pompe à insuline sous-cutanée. Les systèmes de délivrance de l'insuline automatisés ont été créés afin d'améliorer les objectifs glycémiques des patients tout en limitant la charge mentale liée au diabète.

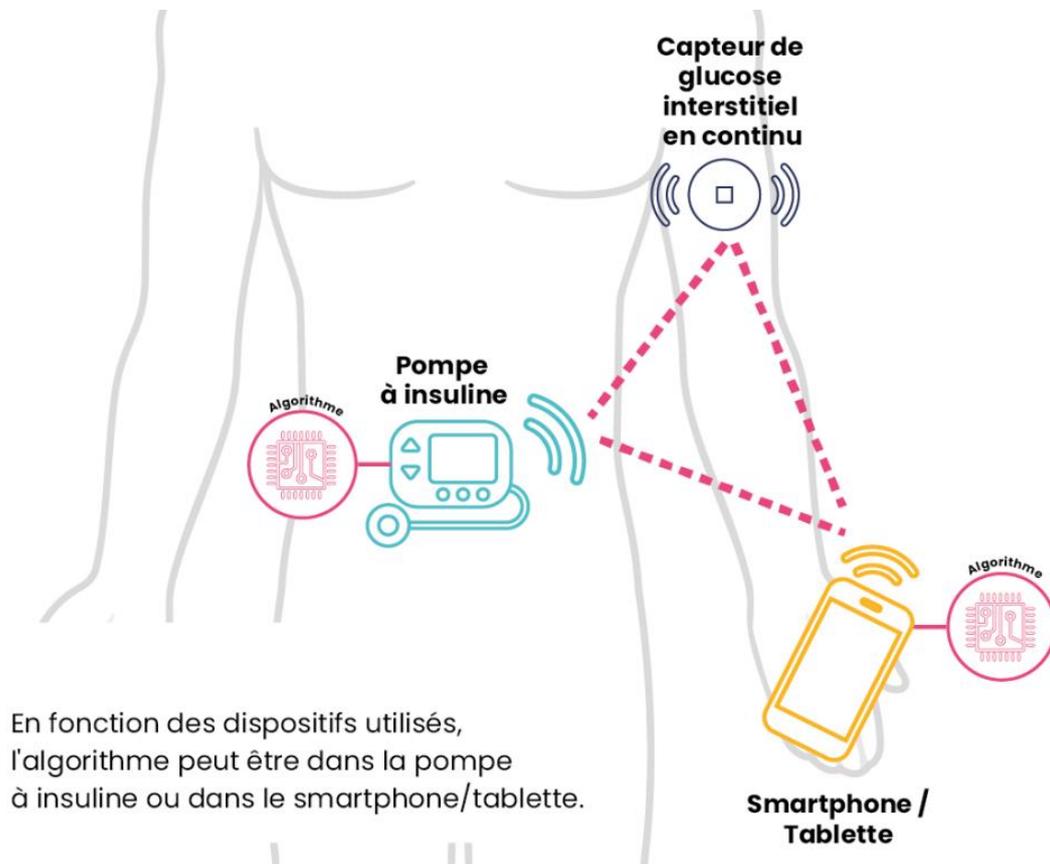
Développés depuis les années 2000, les systèmes associés aux capteurs de mesure en continu du glucose se rapprochent progressivement du pancréas artificiel.

Le premier dispositif de ce type a été développé par la société Medtronic<sup>®</sup> en 2013 sous la forme du système Minimed<sup>™</sup> 530G. Il est doté d'une fonction d'arrêt à l'hypoglycémie.

Par la suite, des systèmes intégrant un contrôle prédictif de l'hypoglycémie sont apparus. On peut notamment citer le système Minimed<sup>™</sup> 640G (Medtronic<sup>®</sup>) datant de 2015 ou le système Basal IQ (Tandem<sup>®</sup>) de 2018.

Depuis ces dernières années, grâce aux innovations technologiques, on a vu apparaître des systèmes dit en boucle semi-fermée qui intègrent une double fonction avec un système prédictif à la fois de l'hyper et de l'hypoglycémie. Ainsi, le contrôle prédictif de l'hypoglycémie s'opère via la suspension temporaire de l'administration d'insuline lorsque le système estime un risque d'hypoglycémie dans les 30 minutes ou lors d'une hypoglycémie avérée. Le contrôle de l'hyperglycémie durant la période interprandiale se fait, lui, via l'administration de micro-bolus de correction selon l'objectif glycémique fixé.

Ces systèmes associent 3 composants : une pompe à insuline sous-cutanée, un capteur de mesure en continu du glucose et un algorithme intégré dans la pompe ou associé à un smartphone. Cet algorithme permet d'adapter la quantité d'insuline délivrée par la pompe à intervalles réguliers en fonction de la glycémie mesurée par le capteur comme le montre la figure 5.



**Figure 5** : Principaux composants des pompes fonctionnant en boucle semi-fermée.

Les systèmes actuellement disponibles sont dit en boucle semi-fermée ou hybride car si l'insuline basale est délivrée de manière automatique, les bolus d'insuline nécessaires au moment des repas doivent être gérés manuellement par le patient via le renseignement du nombre de glucides ingérés. Cette caractéristique impose un apprentissage par le patient de l'insulinothérapie fonctionnelle avec notamment une maîtrise du comptage des glucides qui constitue un prérequis indispensable à la mise en place de ces dispositifs.

Une intervention du patient est également nécessaire en cas d'activité physique afin de renseigner le dispositif d'une consommation accrue de glucides ainsi que pour la validation d'administration d'un bolus.

Ainsi, lors d'un repas, le patient doit estimer et annoncer à la pompe la quantité de glucides ingérée. En fonction des ratios glucidiques définis au préalable par le diabétologue, l'algorithme va alors proposer un bolus d'insuline pour le repas correspondant qui devra être validé par le patient. En ce qui concerne l'activité physique, le patient doit annoncer le début, la durée, l'intensité et le type d'exercice afin de permettre l'augmentation de la cible glycémique et la réduction de la quantité d'insuline active délivrée par la pompe. Si une hypoglycémie est prédite au décours d'une activité physique par la pompe, celle-ci peut proposer la quantité de glucides à ingérer par le patient.

Des calibrations du capteur par la mesure ponctuelle des glycémies capillaires peuvent aussi être nécessaire selon le type de capteur utilisé.

Idéalement, le développement futur de systèmes en boucle fermée « intégrale » fonctionnant de manière entièrement automatisée permettrait de s'affranchir de la nécessité de renseigner à la pompe le nombre de glucides ingéré ou la réalisation d'une activité physique, étape ultime du pancréas artificiel.

Parmi les systèmes actuellement disponibles en France, on peut citer les systèmes Minimed™ 670G et 780G de Medtronic®, le système DBLG1™ de Diabeloop® ou encore plus récemment le système CamAPS Fx de CamDiab® dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau 3. Un système de pompe en boucle semi-fermée sans tubulure (ou pompe patch) est en cours de développement par le laboratoire Insulet®. Elle intégrera la pompe à insuline Omnipod jetable, un capteur Dexcom G6 et l'algorithme Omnipod 5. Si elle a reçu l'approbation de la FDA (Food and Drug Administration) en janvier 2022, ce système n'est pas encore disponible en France.

	MEDTRONIC		TANDEM
<b>Pompe à insuline externe</b>	<b>Minimed™ 670G</b>	<b>Minimed™ 780G</b>	<b>T-slim x2</b>
<b>Type</b>	Filaire	Filaire	Filaire
<b>Réservoir</b>	300UI	300UI	300UI
<b>Étanchéité pompe</b>	Étanche : Immersion 24h jusqu'à 3 m		IPX7 : immersion 30 min jusqu'à 1 m
<b>Capteur</b>	Guardian™ Sensor 3 (7j)	Guardian™ Sensor 3 (7j) Guardian™ Sensor 4 (7j)	Dexcom G6 (10 jours)
<b>Calibration minimale du capteur</b>	- Guardian Sensor 3 : 2/jours - Guardian Sensor 4 : calibration non nécessaire		Pas de calibration
<b>Transmetteur</b>	Guardian link™ 3 ou 4		Dexcom G6
<b>Algorithme</b>	SmartGuard™ (Type PID)  Cible de glucose : 100mg/dL  Embarqué dans la pompe		Control-IQ™ (Type MPC)  Cible de glucose : 112.5-160mg/dl  Embarqué dans la pompe
<b>Logiciel</b>	Carelink logiciel web		Diasen/t : connect
<b>Indication</b>	DT1 ≥ 7 ans DTQ : 8-90UI Poids 25 – 145 kg		DT1 ≥ 6 ans DTQ : >10UI
<b>Remboursement</b>	Oui depuis le 15/04/2022 (Guardian Link 4 remboursé depuis le 01/11/2022)		Oui depuis le 27/07/2023
<b>Condition remboursement</b>	DT1 Objectif glycémique non atteint (HbA1c ≥8%) malgré pompe à insuline depuis > 6 mois et ASG ≥ 4/j		
<b>Visuel</b>			

**Tableau 3** : Caractéristiques des dispositifs de pompe à insuline en boucle semi-fermée disponibles ou en cours de mise sur le marché en France (Partie 1)

MPC (Model Predictive Control; PID (Proportional Integral Derivative)

	DIABELOOP	CAMDIAB	INSULET
<b>Pompe à insuline externe</b>	<b>Kaleido</b>	<b>Ypsopump</b> (anciennement Dana)	<b>Omnipod horizon</b>
<b>Type</b>	Patch avec tubulure	Filaire	Patch
<b>Réservoir</b>	200UI	160 UI	200 UI
<b>Étanchéité pompe</b>	IP68 : Immersion 1h jusqu'à 1 m	IPX8 : immersion à 1 m pendant 60min	IP28 : immersion jusqu'à 7,6m pendant 60min
<b>Capteur</b>	Dexcom G6 (10 jours)	Dexcom G6 (10 jours)	Dexcom G6 (10 jours)
<b>Calibration minimale du capteur</b>	Pas de calibration	Pas de calibration	Pas de calibration
<b>Transmetteur</b>	Dexcom G6	Dexcom G6	Dexcom G6
<b>Algorithme</b>	DBLG1™ (Type MPC)  Cible glucose : 100 à 130 mg/dL  Algorithme dans un smartphone	CamAPS FX™ (Type MPC)  Cible glucose par défaut 105 mg/dL 100% personnalisable  Algorithme dans un smartphone	SmartAdjust™ (Type MPC)  Cible glucose 110 à 150 mg/dL  Embarqué dans le pod
<b>Logiciel</b>	Yourloops	Diasend/ Glooko	ND
<b>Indication</b>	DT1 ≥ 18 ans DTQ : 8 – 90 UI Poids : 35 – 150 kg	DT1 > 2 ans Agrée grossesse	
<b>Remboursement</b>	Oui depuis le 28/09/2021	Oui depuis le 06/10/2023	En attente
<b>Condition remboursement</b>	DT1 Objectif glycémique non atteint (HbA1c ≥8%) malgré pompe à insuline depuis >6 mois et ASG ≥ 4/j		
<b>Visuel</b>			

**Tableau 3 (suite) :** Caractéristiques des dispositifs de pompe à insuline en boucle semi-fermée disponibles ou en cours de mise sur le marché en France (partie 2)

MPC (Model Predictive Control; PID (Proportional Integral Derivative)

Plusieurs travaux, que ce soit des études de cohortes randomisées contrôlées ou des études en vraie vie, ont montré une amélioration du TIR de l'ordre de 10% associée à une réduction du TBR et des hypoglycémies avec l'utilisation des boucles fermées hybrides (66–68). Dans ces études, le TIR moyen des patients était >70% et les objectifs glycémiques étaient atteints quelque que soit le type de boucle fermée hybride utilisé.

Ces systèmes, en plus de l'amélioration des paramètres glycémiques, ont montré leur intérêt dans la diminution du fardeau psychologique et social lié à l'insulinothérapie améliorant ainsi la qualité de vie des patients (69). La mise en place de ces systèmes impose en revanche une maîtrise du comptage des glucides qui nécessite un degré d'engagement important de la part des patients avant même la mise en place du système. Le degré de motivation du patient est donc un paramètre indispensable à prendre en compte avant la prescription de ce type de dispositifs.

## 2.2 Le système Minimed™ 780G

Le système Minimed 780G est un système de boucle semi-fermée ou hybride qui en mode automatique assure un contrôle prédictif à la fois à l'hypo et à l'hyperglycémie. Il se compose de :

- Une pompe à insuline externe filaire (la pompe 780G) ① qui administre l'insuline via un cathéter sous cutané ② relié au réservoir d'insuline par une tubulure ;
- Un capteur de mesure en continu du glucose (Guardian Sensor 3) ③ couplé à la pompe à insuline qui mesure la glycémie interstitielle toutes les 5 minutes et fait parvenir via un transmetteur (Guardian Link 3) l'information à la pompe à insuline. Ce capteur nécessite une calibration 2 fois par jour afin d'assurer la précision de la mesure en continu du glucose. Elle s'effectue par mesure de la glycémie capillaire à l'aide du lecteur de glycémie Accu-check ④ ;  
Le nouveau capteur Guardian Sensor 4 ne nécessite, lui, plus de calibrations.
- Un algorithme de gestion des excursions glycémiques (le SmartGuard™) intégré dans la pompe à insuline ;
- Un logiciel web Carelink permettant de transmettre les informations glycémiques au personnel médical ;

- Une application smartphone l'application MINIMED<sup>MC</sup> Mobile 5 qui permet au patient de contrôler ses paramètres glycémiques et de recevoir une notification sur smartphone (et sur montre Apple® Watch depuis la dernière mise à jour) en cas de baisse ou d'augmentation glycémique brutale.



**Figure 6:** le système MiniMed™ 780G de Medtronic® (d'après Medtronic.com)

Il est composé de 1 : la pompe à insuline 780G ; 2 : le cathéter sous-cutané ; 3 : le capteur de mesure en continu du glucose Guardian sensor 3 ; 4 le lecteur de glycémie Accu-check® ; 5 : l'application MINIMED<sup>MC</sup> Mobile 5

Le système peut s'utiliser en mode manuel ou en mode automatique via l'activation de la fonction SmartGuard™. En mode manuel, le système fonctionne comme une pompe à insuline classique avec des débits basaux préalablement définis par le médecin et pouvant être modifiés par le patient. L'activation de la fonction SmartGuard™ permet l'administration de l'insuline de manière automatisée via un ajustement des quantités d'insuline délivrées en fonction de la mesure de glucose du capteur [figure 7].



**Figure 7** : Schéma illustrant les deux modes d'utilisation du système Minimed™.

- *Le mode manuel (schéma de gauche) administre l'insuline basale selon le débit basal défini dans les réglages. Le patient et le personnel soignant peuvent modifier ces réglages selon les besoins ;*
- *Le mode automatique SmartGuard™ (schéma de droite) administre l'insuline basale de manière automatisée et procède à des ajustements en fonction de la mesure de glucose du capteur. Les ajustements interviennent de façon automatique et continue toutes les 5 minutes.*

La pompe permet des objectifs glycémiques ajustables de 100 (5.5), 110 (6.1), et 120 (6.7) mg/dL (mmol/L), et délivre des bolus de correction toutes les 5 minutes. Le principe d'administration de l'insuline par la fonction Smartguard est illustré par la figure 8.



**Figure 8** : La fonction SmartGuard™ : administration de l'insuline basale et des bolus de correction.

**A** : choix de réglage standard de 5.5mmol/L, de 6.1mmol/L ou de 6.7mmol/L. **B** : Ajustement de l'insuline basale toutes les 5 minutes en fonction de la mesure de glucose du capteur. **C** : objectif de correction automatique réglé ici à 6.7mmol/L. **D** : corrections automatiques administrées toutes les 5 minutes lorsque le débit basal maximal est atteint et que le glucose du capteur dépasse les 6.7mmol/L. Aucune correction automatique n'est administrée tant qu'un objectif temporaire reste défini.

La pompe permet également de choisir des temps d'insuline active qui varie de 2 à 8h permettant d'ajuster « l'agressivité » de l'algorithme.

En effet, la durée d'insuline active (AIT) définie comme la durée théorique de l'action de l'insuline au moment du bolus agit sur la quantité des bolus de correction calculée :

- Le choix d'une AIT courte (ex. 2 heures) permet une plus grande quantité de bolus de correction.
- Le choix d'une AIT longue (ex. 4 heures) réduit la quantité de bolus de correction.

Les données en conditions réelles étayent l'utilisation standard de la durée d'insuline active (AIT) de 2 heures et de l'objectif SmartGuard™ de 5,5 mmol/l.

Le bolus de correction automatique est délivré lorsque l'administration basale automatique maximale est atteinte et quand le taux de glucose du capteur dépasse les 120mg/dl (6,7 mmol/l). Les ajustements automatiques des doses d'insuline basale sont relativement faibles et ne sont pas destinés à corriger une évaluation incorrecte des glucides ou un bolus de repas oublié.

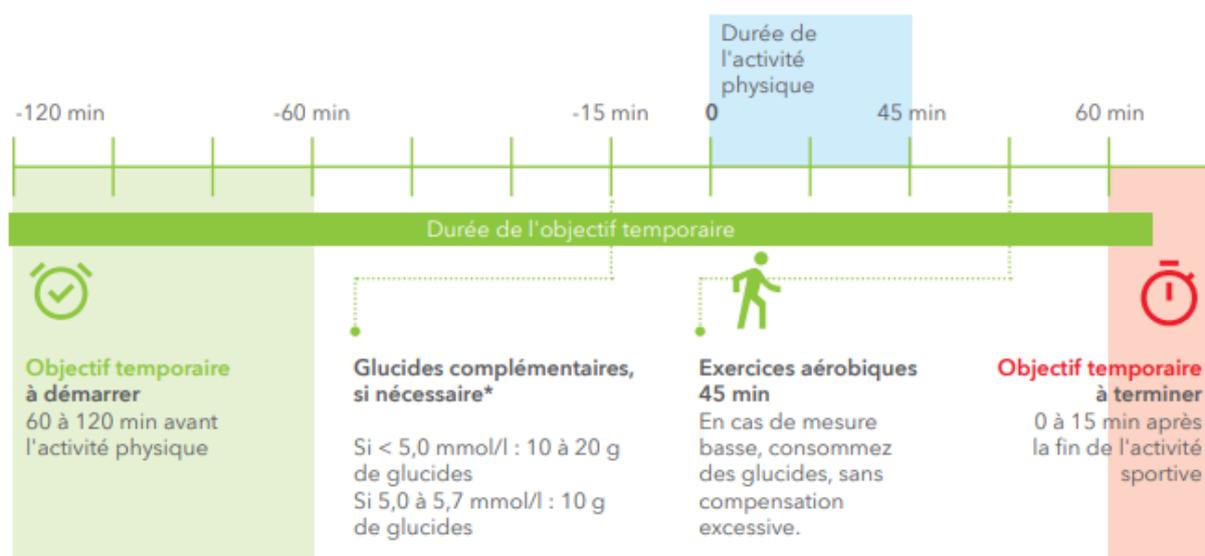
L'insuline active influe sur les bolus de correction automatique.

Les bolus de correction automatique sont comptabilisés dans les totaux d'insuline active. Les bolus de correction manuelle réalisés à l'aide d'une seringue ou d'un stylo ne sont quant à eux pas comptabilisés dans le temps d'insuline active. L'utilisation de la fonction Assistant bolus trop tôt après une injection manuelle risque d'entraîner une administration excessive d'insuline et de provoquer une hypoglycémie.

Il est également possible de fixer des objectifs glycémiques temporaires (en cas d'activité physique prolongée par exemple)

Dans les situations où des valeurs glycémiques basses sont attendues, il est conseillé de fixer un objectif temporaire de 150mg/dl (8,3 mmol/l). Cet objectif temporaire peut être réglé par incréments de 30 minutes à 24 heures. Les bolus de correction automatique sont désactivés pendant un objectif temporaire.

Pour la pratique d'un sport, il est recommandé de définir l'objectif temporaire une à deux heures avant de commencer l'activité (figure 9).



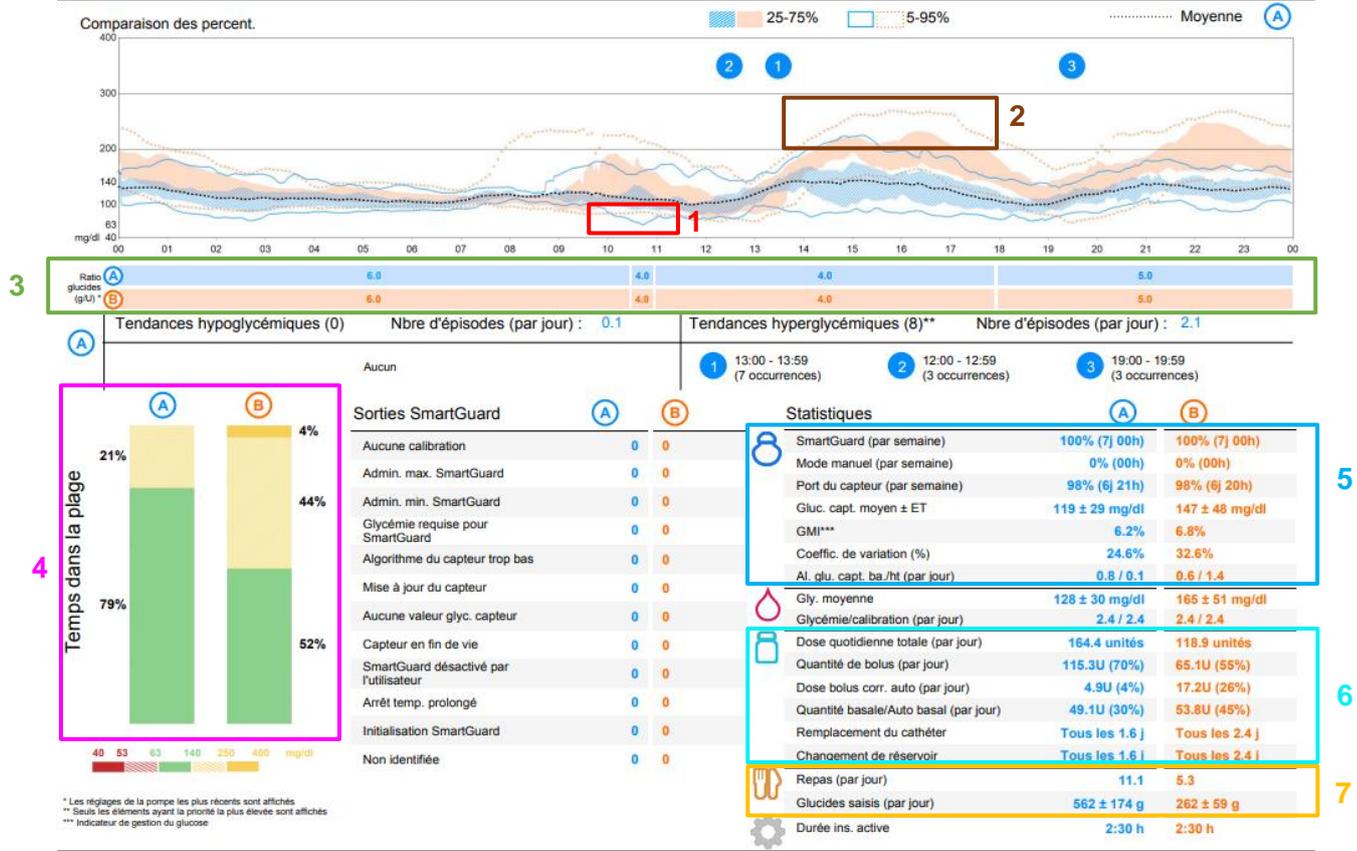
**Figure 9** : Schéma illustrant la gestion de l'activité physique lorsque que la fonction SmartGuard™ est activée

Ce système fonctionne donc de manière semi-automatique. Le tableau 4 résume les paramètres modifiables par le praticien et ceux gérés directement par l'algorithme.

REGLAGES	MEDECIN	ALGORITHME
Basal auto	✗	✓
Ratio de glucides	✓	✗
Sensibilité à l'insuline	✗	✓
Durée d'insuline active	✓	✗
Objectifs basaux automatiques	✓	✗
Bolus de correction automatiques	✗	✓

**Tableau 4** : Paramètres de la pompe pouvant être modifié par le médecin et paramètres directement gérés par l'algorithme

La plateforme Carelink Personal permet de recueillir les données glycémiques et les doses d'insuline ainsi que d'avoir accès aux autres paramètres de suivi glycémique comme le temps passé en mode auto, le pourcentage du port du capteur, le taux de glucose moyen, le GMI (ou HbA1c estimée), le coefficient de variation etc. Ces informations peuvent être partagées via la plateforme Carelink Pro avec le praticien qui ajustera le traitement insulinique. La figure 10 présente un exemple de rapport de MCG issu du système Minimed 780G comparant deux périodes distinctes de 2 semaines.



**Figure 10:** Données Carelink du système Minimed™ 780G  
 (1): excursions hypoglycémiques inférieurs à 63 mg/dL, (2) : excursions hyperglycémiques  
 (3) : ratios glucidiques en fonction des moments de la journée, (4) : visualisation des paramètres de mesure en continu du glucose avec TIR (en vert), TAR (en jaune) et TBR (en orange) en comparant les 2 périodes A et B, (5) Paramètres de la pompe et du capteur de MCG (pourcentage en mode automatique et manuel, pourcentage de port du capteur, taux de glucose moyen, GMI ou HbA1c estimée, coefficient de variation), (6) Paramètres insulinique (dose totale quotidienne, quantité de bolus prandiaux, quantité de bolus de correction), (7) nombre de repas annoncé et quantité de glucides saisie.

### 3. Justification de l'étude

Le contrôle glycémique chez les patientes diabétiques de type 1 au cours de la grossesse est difficile à obtenir. Malgré l'utilisation d'une mesure en continu du glucose, d'une insulinothérapie intensive et d'une hémoglobine glyquée inférieure à 7% au début de la grossesse, les patientes diabétiques de type 1 enceintes présentent des glycémies au-dessus des cibles environ la moitié du temps (32). Et ce souvent au prix d'une augmentation du temps passé en hypoglycémie au cours de la journée (70).

Les avancées technologiques dans le traitement du diabète de type 1 incluant la mesure en continu du glucose, les pompes à insulines et les capteurs couplés aux pompes à insuline permettent d'obtenir un meilleur équilibre glycémique (71). Nous disposons actuellement de technologies fonctionnant en boucle semi-fermée qui utilisent un algorithme mathématique afin d'ajuster la quantité d'insuline délivrée à la mesure en continu du glucose dans le sang du patient (72). Ces systèmes ont montré leur efficacité dans l'augmentation du temps passé dans la cible glycémique sans majorer le risque d'hypoglycémie chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant (73,74).

Du fait de la mise à disposition récente de ces dispositifs, très peu d'études étudiant l'utilisation des dispositifs en boucle semi-fermée sont disponibles chez la femme enceinte (75–79).

Dans cette étude nous nous proposons de réaliser une analyse observationnelle, ouverte, multicentrique rétrospective afin d'analyser (i) l'équilibre glycémique et (ii) les complications maternofoetales des patientes diabétiques de type I sous dispositif Minimed 780G en boucle semi-fermée au cours de la grossesse.

## **II. ETUDE DU TRAITEMENT PAR BOUCLE FERMEE 780G-SENSOR 3 CHEZ LA PATIENTE DIABETIQUE DE TYPE 1 AU COURS DE LA GROSSESSE**

*Article publié dans Diabetes, Technology & Therapeutics en décembre 2023*

*DOI: 10.1089/dia.2023.0267.*

## **MiniMed 780G Advanced Hybrid Closed-Loop System study in pregnant women with Type 1 diabetes**

Word count: article: 4,733/5000, abstract: 249/250; Tables and figures: 7/8

Clara Guibert, MD<sup>1</sup>, Lamia Amoura, PhD<sup>2</sup>, Luc Rakotoarisoa, MD<sup>2,3</sup>, Françoise Plat, PMD<sup>4</sup>, Emmanuel Sonnet, MD<sup>5</sup>, Sandrine Lablanche, MD PhD<sup>6</sup>, Clémence Trégliat, MD<sup>7</sup>, Elisa Sarde, PMD<sup>8</sup>, Viviane Leca, PMD<sup>8</sup>, Frédérique Rimareix, MD<sup>9</sup>, Vincent Melki, MD<sup>9</sup>, Franciane Baucher, MD<sup>10</sup>, Bouchra Betari, MD<sup>11</sup> Laurent Meyer, MD<sup>2</sup>, Laurence Kessler MD PhD<sup>2,3</sup>

1. Obstetrics and Gynecology Department, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France
2. Endocrinology, Diabetes and Nutrition Department, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France
3. Regenerative Nanomedicine, Inserm UMR 1260, University of Strasbourg, Strasbourg, France
4. Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Hospital of Avignon, Avignon, France.
5. Department of Endocrinology, University Hospital of Brest, Brest, France
6. Department of Endocrinology, Grenoble University Hospital, Grenoble Alpes University, Grenoble, France.
7. Department of Endocrinology, Conception Hospital, Marseille University Hospital, Marseille, France
8. Endocrinology, Diabetes and Nutrition Department, Hospital of Rayettes, Martigues, France
9. Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Rangueil University Hospital, Toulouse, France.
10. Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Hospital of Perpignan, Perpignan, France
11. Department of Endocrinology, Sud Francilien Hospital, Corbeil-Essonnes, France

Correspondence address

Laurence Kessler

Endocrinology, Diabetes, and Nutrition Department

CHU de Strasbourg - BP421 Avenue Molière

- 67091 STRASBOURG cedex - FRANCE

Tel (office) (+33) 03 88 11 62 67 - fax (+33) 03 88 11 67 51

Tel 03 88 11 65 98 - mobile 06 64 52 40 08

[laurence.kessler@chru-strasbourg.fr](mailto:laurence.kessler@chru-strasbourg.fr)

**Author contribution:**

Clara Guibert: writing – original draft (lead); writing – review and editing (lead); formal analysis (lead). Lamia Amoura: writing – original draft (equal); statistical analysis (lead); writing – review and editing (equal). Luc Rakotoarisoa: Conceptualization (supporting); Writing – original draft (supporting); Writing – review and editing (equal). Françoise Plat: Conceptualization (supporting); Writing – original draft (supporting); Writing – review and editing (equal). Emmanuel Sonnet: Conceptualization (supporting); Writing – original draft (supporting); Writing – review and editing (equal). Sandrine Lablanche: Conceptualization (supporting); Writing – original draft (supporting); Writing – review and editing (equal). Clémence Treglia: Conceptualization (supporting); Writing – original draft (supporting); Writing – review and editing (equal). Elisa Sarde: Conceptualization (supporting); Writing – original draft (supporting); Writing – review and editing (equal). Viviane Leca: Conceptualization (supporting); Writing – original draft (supporting); Writing – review and editing (equal). Frédérique Rimareix: Conceptualization (supporting); Writing – original draft (supporting); Writing – review and editing (equal). Vincent Melki: Conceptualization (supporting); Writing – original draft (supporting); Writing – review and editing (equal). Franciane Baucher: Conceptualization (supporting); Writing – original draft (supporting); Writing – review and editing (equal). Bouchra Betari: Conceptualization (supporting); Writing – original draft (supporting); Writing – review and editing (equal). Laurent Meyer: Conceptualization (supporting); Writing – original draft (supporting); Writing – review and editing (equal). Laurence Kessler: Conceptualization (lead), Methodology (lead); writing – review and editing (equal).

**Abstract: 250 words**

**Background:** Evaluate the impact of the MiniMed™ 780G advanced hybrid closed-loop (AHCL) system on the glucose profile of pregnant women with Type 1 diabetes and maternal-neonatal complications.

**Methods:** From April 2021 to September 2022, pregnant women with Type 1 diabetes treated with the AHCL system were included in an observational multicenter retrospective study. Continuous glucose monitoring parameters were analyzed monthly during pregnancy as well as maternal-neonatal complications.

**Results:** Thirteen pregnant women including a twin pregnancy (age:  $33\pm 3$  years, hemoglobin A1c [HbA1c]:  $7.3\pm 0.7\%$ , insulin doses:  $0.72\pm 0.21$ U/kg/day) were analyzed. At delivery, gestational age was  $37\pm 2$  weeks. During first two weeks of pregnancy, time in range (TIR, 63-140mg/dl) was 46% [34-55] and increased to 54% [51-59] ( $p<0.01$ ), 64% [48-68] ( $p<0.01$ ), and 66 % [60-70] ( $p<0.001$ ) during the first, second, and third trimester, respectively. During the night, TIR (63-140mg/dl) was  $>70\%$  throughout pregnancy. Time below the range  $<63$ mg/dl increased from 0.5% [0-2] to 1.3% [0.7-2.2], 2% [1.2-3.5] ( $p<0.05$ ), and 1.3% [1.31-3] ( $p<0.05$ ) during the first, second, and third trimester, respectively. At delivery, insulin doses increased to  $0.89\pm 0.35$ U/kg/day ( $p<0.01$ ), and HbA1c decreased to  $6.4\pm 0.6\%$  ( $p=0.005$ ). The reported carbohydrate amount increased from  $167\pm 363$ g/d during early pregnancy to  $243\pm 106$ g/d ( $p<0.01$ ) at delivery. The birth weight was  $3134\pm 711$ g, with 5/14 macrosomia and 2/14 neonatal hypoglycemia. Moreover, 5/13 patients had a preeclampsia and 9/13 a cesarean section, including three cases of scarred uterus.

**Conclusion:** The AHCL system provided good glucose control during pregnancy and recommendation targets were reached during the nocturnal period only. The maternal and neonatal complications remained high.

**Keywords:** Advanced hybrid closed-loop system, type 1 diabetes, pregnancy , artificial pancreas

## **BACKGROUND**

Pre-existing Type 1 diabetes mellitus (T1D) in pregnancy increases the risk of adverse maternal and neonatal outcomes (1) and often requires treatment optimization in order to achieve tight glycemic control (2). Pregnant T1D women face specific challenges when trying to maintain tight glycemic control. Insulin requirements typically increase by a factor of two to three during the second and third trimesters, with substantial day-to-day variability, highlighting the need for dose adjustments (3,4). During pregnancy, the goal is to safely increase the time in range (TIR) as quickly as possible, while reducing time above the range (TAR) and glycemic variability.

Automatic hybrid closed-loop insulin delivery systems have proven beneficial in terms of glycemic control, health outcomes, and quality of life. They are strongly recommended for people with T1D (5,6). The use of hybrid closed-loop insulin delivery has suggested a glycemic control improvement in pregnant women with T1D in investigational trials (7-11). Despite study design limitations, such as small patient number and crossover designs, some benefits in TIR increase and hypoglycemia reduction have been described. While the available evidence regarding the use of investigational close loop insulin delivery systems during pregnancy is promising, data and guidance are still needed regarding the impact of different systems on glucose control in pregnant T1D women.

The MiniMed™ 780G advanced hybrid closed-loop (AHCL) system is a commercially-available device since April 2021 for T1D patients previously treated with insulin pump for at least 6 months (12). To this day, two case reports analyzed the use of the Medtronic 670G closed loop system during pregnancy (13, 14) and only one study has investigated the effects of the MiniMed 780G AHCL System in pregnant T1D women (15). Therefore, we analyzed (i) the glucose profile of pregnant T1D women treated

with the MiniMed 780G AHCL System and (ii) the maternal and neonatal complications during pregnancy.

## **METHODS**

### *Study design*

From April 2021 to September 2022, pregnant T1D women treated with the MiniMed™ 780G (AHCL) system before pregnancy were included in an open-label, observational, and retrospective multicenter study. Patients were recruited in eight different French centers (Avignon, Brest, Fontainebleau, Grenoble, Marseille, Martigues, Perpignan, and Strasbourg). The research protocol was approved by the University of Strasbourg Ethics Committee (CE -2022-55).

### *MiniMed™ 780G advanced hybrid closed-loop system*

This closed-loop system used continuous glucose measurements (CGM, Guardian™ Sensor 3) to automatically adjust insulin rates. Real-time glucose rates were transmitted using a translator (Guardian™ Link 3) to the 780G pump which adjusted insulin infusion every 5 minutes according to the algorithm (SmartGuard™). The control algorithm aimed to adjust interstitial glucose levels of 100mg/dl. All pumps were set up for a 2h AIT as soon as the pregnancy was discovered except for one patient that had a 2h30 AIT. Capillary blood calibrations were required twice daily. Pre-meal insulin boluses required a carbohydrate counting training by the participants with the help of the pump's bolus calculator in order to correctly inform the system (16). Closed-loop system indications followed the actual prescription rules (17).

### *Data collection*

After written informed consents were signed by the participants, maternal, obstetrical, and fetal information were retrospectively collected in each patient file. Demographic

data collected at baseline included: age at enrollment (years), diabetes duration (years), diabetes complications (micro and macroangiopathy), daily insulin needs (IU/day/kg), severe hypoglycemia episodes (defined as the necessity of a third-party assistance), ketoacidosis, or other hospitalization reason during pregnancy. Microangiopathy complications included diabetic nephropathy (defined as a microalbuminuria  $\geq 30\text{mg}/24\text{h}$  associated with a glomerular filtration  $< 60\text{ml}/\text{min}$ ), diabetic retinopathy (defined as signs of diabetic retinopathy on fundoscopic examination), and diabetic neuropathy (defined as an altered filament testing). Macroangiopathy complications were defined as a medical history of acute coronary syndrome, stent implantation or coronary bypass, stroke (cerebrovascular accident), peripheral arterial disease, or carotid endarterectomy.

#### *Outcomes and measures*

CGM data were obtained through the personal CareLink™ software of each participant. They were analyzed the 2 first weeks of pregnancy and 2 weeks per month during pregnancy. CGM parameters analyzed were the time in range corresponding to glucose levels between 63 and 140mg/dL, time above range corresponding to glucose levels above 140mg/dL, and time below range (TBR), separated in two subgroups: TBR between 62 and 54mg/dL and TBR $< 54\text{mg}/\text{dL}$ . CGM targets chosen for this study were based on the International Consensus on Time in Range published by Battelino et al. in 2019 (18). Other CGM parameters analyzed included sensor wear (percentage of time using the sensor), percentage of time in auto mode (%), coefficient of variation of the glucose sensor (%), mean and standard deviation (SD) of the glucose sensor (mg/dL), daily insulin dose (U/kg per day), carbohydrates entry quantity (g), and number of carbohydrate entries per day.

All these parameters and HbA1c levels were analyzed the two first weeks of pregnancy, during the first, second and third trimester. Venous laboratory HbA1c levels were collected each month during a monthly medical appointment. Maternal, obstetrical, fetal characteristics and complications were collected during pregnancy.

The existence of fake carbohydrates defined by carbohydrates entered in the bolus assistant pump that weren't consumed by the patient was also collected. As the number of fake carbohydrates wasn't possible to assess through CGM data, we conducted a questionnaire after the CGM data analysis in order to collect supplementary information.

The questionnaire was filled after a phone interview with the patient or send by e-mail. It included 4 opened questions about the entries of fake-carbohydrates and if yes, the frequency of fake carbohydrates entries (multiple daily, daily, weekly, occasionally), the existence of changes in mental load in comparison with regular insulin treatment (and if applicable the comparison with a previous pregnancy without AHCL system); the type of insulin treatment after delivery and the existence of hypoglycemia and or ketoacidocetosis after delivery and finally the will to undertake a new pregnancy with the AHCL device or not.

Our main primary outcome was to compare the percentage of time spent within the target range (63-140mg/dL) during early pregnancy and the first, second, and third trimester (each trimester included three 2-weeks increments period corresponding to CGM data of the 2 last weeks of each month of the trimester. The third trimester was an exception as data from the 8<sup>th</sup> and/or 9<sup>th</sup> month were sometimes missing due to an early delivery for some patients). Secondary outcomes included a descriptive analysis of the other CGM parameters including TIR during day- (06:00-00:00) and nighttime (00:00-06:00), weight, HbA1c, and insulin doses. Severe hypoglycemic episodes

and/or ketoacidosis decompensation during pregnancy were collected. Maternal and fetal data gathered were: gestational age at delivery, delivery mode, obstetrical complications, pregnancy toxemia (defined as a systolic blood pressure  $\geq 140$ mmHg and/or diastolic blood pressure  $\geq 90$ mmHg) or preeclampsia (defined by pregnancy toxemia associated with macroalbuminuria  $>300$ mg/24h), birth weight, and potential neonatal hospitalization. Biometric parameters were collected during the second and third trimester ultrasounds. They included transverse abdominal diameter, biparietal diameter, head circumference, estimated fetal weight, and amniotic fluid assessment. Because of differences in gestational age at delivery, we used customized birth weight percentiles that adjust birth weight according to infant sex, gestational age, maternal height, weight, parity, and ethnicity to calculate the birth weight percentile and proportion of infants small for gestational age (SGA; birth weight percentile  $<10^{\text{th}}$ ), large for gestational age (LGA; birth weight percentile  $>90^{\text{th}}$ ), or extra-large for gestational age (ELGA; birth weight percentile  $>97^{\text{th}}$ ). To do so, we used the GROW Centile Calculator tool from the Perinatal Institute (19).

### *Statistical analyses*

Data were entered in an electronic database and analyses were performed with SAS software, version 9.4 (SAS Institute). Descriptive statistics included means with standard deviations, medians with interquartile ranges (IQRs), and percentages for categorical variables depending on data distribution. Quantitative variable comparisons were performed with the Mann-Whitney test. Continuous outcome variables were compared between the two stages using Student's t-test for paired samples. All statistical tests were two-tailed. The threshold for statistical significance (p-value) was set at 5%.

## RESULTS

### *Characteristics of patients with Type 1 diabetes before pregnancy*

We included 19 patients, six of whom withdrew from the study. One patient left because of an AHCL system failure due to insulin needs >250UI/days and five due to an AHCL system setup after pregnancy beginning (missing baseline data).

The characteristics of included women were a mean age of  $33\pm 3$  years, body mass index (BMI) of  $26.9\pm 3.8\text{kg/m}^2$ , T1D duration of  $19\pm 7$  years with HbA1c levels of  $7.3\pm 0.7\%$ . Overall, 31% of patients were primiparous, meaning that the pregnancy under AHCL system was the first pregnancy that led to a live birth. Total daily insulin dose was  $0.72\pm 0.21\text{U/kg/days}$ . Only three patients had microangiopathic complications (exclusively diabetic retinopathy). No macroangiopathic complication was reported in our population. Patients used the MiniMed 780G AHCL system for a median of 90 days (25-900). All patients had a plan pregnancy with a preconception consultation with their medical consultant. **(Table 1)**.

### *CGM analyses*

#### *Primary endpoint*

During the first two weeks of pregnancy, TIR (63-140mg/dl) was 46% (34-55) and increased to 54% (51-59,  $p<0.05$ ), 64% (48-68,  $p<0.01$ ), and 66 % (60-70,  $p<0.001$ ) during the first, second, and third trimester, respectively **(Figure 1)**. Expressed in total time spent in TIR, patients spent 10 hours and 29 minutes in the glucose target during early pregnancy, 13 hours and 36 minutes during the first trimester, 15 hours and 36

minutes during the second trimester, and 16 hours and 24 minutes during third trimester.

#### *Other CGM parameters*

TAR (>140mg/dL) decreased from 53% [42-65] during early pregnancy to 42.3% (37.7-47.5), 31.7% (28.8-47.5), and 30.3% (26.5-36.2) during the first, second, and third trimester ( $p<0.001$ ), respectively. At the same time, TBR (54-63mg/dL) went from 0% (0-0.5) during early pregnancy to 1.3% (0.7-2.2), 2% (1.2-3.5,  $p<0.05$ ), and 1.3% (1-3,  $p<0.05$ ) during the first, second, and third trimester, respectively. TBR <54mg/dL was low without modification during pregnancy (**Figure 1**).

Glucose management indicator decreased significantly from  $6.8\pm 0.3\%$  during first two weeks of pregnancy to  $6.6\pm 0.2\%$  during the first trimester ( $p=0.02$ ),  $6.4\pm 0.4\%$  during the second trimester ( $p=0.003$ ), and  $6.2\pm 0.2\%$  ( $p<0.001$ ) during the third trimester. Mean glucose levels went from  $145.6\pm 11.2\text{mg/dL}$  during first two weeks of pregnancy to  $136.3\pm 6.4\text{mg/dL}$ ,  $129.7\pm 14.6\text{mg/dL}$ , and  $123.9\pm 8\text{mg/dL}$  ( $p<0.05$ ) during the first, second, and third trimester, respectively. No significant coefficient of variation difference was found between early pregnancy and the first, second, and third trimester. Percentage of sensor wear was  $93.2\pm 3.3\%$  during first two weeks of pregnancy and remained high during pregnancy. Percentage of time spent in auto-mode went from  $98.6\pm 1.4\%$  at baseline to  $94.4\pm 11.9\%$ ,  $95.8\pm 6.1\%$  and  $93.4\pm 18.3\%$  during first, second and third trimester respectively (**Table 2**).

#### *Daytime and night period CGM parameters*

TIR (63–140 mg/dL) during daytime (06:00-00:00) went from 39% (30.5-49) during early pregnancy to 47.3% (42.8-53), 58.7% (40.7-62), and 60.5% (54.4-63.7) during the first, second, and third trimester, respectively. During nighttime (00:00-06:00) TIR

increased from 71% (67.5-73) in early pregnancy to 76.3% (74.3-78.3), 83.7% (72.3-86.3), and 85.7% (81.7-89.7) during the first, second, and third trimester, respectively. During the night period, TIR (63–140 mg/dL) was significantly higher compared to daytime TIR during pregnancy. TAR>140mg/dL during daytime went from 61% (49-69.5) during first two weeks of pregnancy to 49% (44.3-55.5), 39.7% (36.3-54.8), and 37.5% (31.8-43.4) during the first, second, and third trimester, respectively. During nighttime, TAR decreased from 28% (27-32.5) during first two weeks of pregnancy to 23.3% (21.5-25.3), 15.7% (11.8-27), and 13.5% (10.2-17.7) during the first, second, and third trimester, respectively. TBR<63mg/dL was also significantly lower during nighttime than during daytime with 0.3% (0-0.7), 0.7% (0.3-1.8), and 0.3% (0-1) during nighttime vs. 1.3% (0.7-2.5), 2.7% (1.2-4), and 1.7% (1-3) during daytime along the first, second, and third trimester, respectively. No period of glycemia <54mg/dL was recorded overnight. **(Figure 2)**

Functional data analysis can be found in supplementary table n°1

### *Metabolic parameters*

Participants had a mean weight gain of 12.4±6kg. HbA1c levels decreased from 7.27±0.75% in early pregnancy to 6.76±0.49%, 6.31±0.69% and 6.40±0.57% during the first, second and third trimester respectively. Total daily insulin needs increased from 0.72±0.21U/kg/d during early pregnancy to 0.89±0.35UI/kg/d during the third trimester ( $p<0.05$ ) and basal insulin doses stayed equal from 0.31±0.11UI/kg/d to 0.28±0.09UI/kg/d. Bolus insulin doses increased importantly, from 0.41±0.13U/kg/d to 0.59±0.26U/kg/d ( $p<0.05$ ), which represents an increase of 44% in comparison with early pregnancy values. Meanwhile, daily carbohydrate amount increased by 46%

between early pregnancy and the third trimester:  $167\pm 33\text{g}$  vs.  $243\pm 106\text{g}$  ( $p<0.01$ ). The number of announced meals also increased significantly from  $4.6\pm 1.6$  per day to  $5.2\pm 1.3$  per day between early pregnancy and the third trimester ( $p<0.05$ ) (**Figure 3**). No severe hypoglycemia or ketoacidosis were reported in our population (**Table 3**).

#### *Maternal and neonatal outcomes*

Median delivery time was 37 weeks and 1 day  $\pm$  2 weeks and 3 days. Nine patients (69%) delivered by cesarean section (C-section), three because of a scarred uterus, four because of altered fetal heart rate, one because of delivery induction failure in a context of preeclampsia, and one under general anesthesia for preeclampsia with HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count syndrome). One patient had a normal delivery but underwent a secondary laparotomy due to uterine rupture suspected after hemorrhaging at delivery. Five patients developed preeclampsia, three were hospitalized for this reason during pregnancy, and two were diagnosed and delivered right after diagnosis. One patient developed severe preeclampsia with HELLP syndrome.

Neonatal outcomes were as followed: four preterm births, three of whom occurred before 37 weeks (one twin pregnancy delivered at 34 weeks+1 day and one C-section at 36 weeks+6 days for delivery induction failure in a context of preeclampsia), and one before 34 weeks (C-section at 30 weeks+1 day for altered fetal heart rate in a context of preeclampsia). The mean neonatal birth weight was  $3.134\pm 711\text{g}$  (median centiles 79th (51-94)). Five infants (35%) were LGA ( $>90$ th percentile), with one  $>97$ th percentile. Among those  $>90$ th percentile, all five were born by C-section: one for failure of head engagement with altered fetal heart rate, two for altered fetal heart rate in a context of preeclampsia, one for fetal bradycardia, and one under general anesthesia for HELLP syndrome. Two neonates (twins) were considered SGA (birth

weight <10th percentile), probably in relation with a severe pregnancy toxemia treated with dual antihypertensive therapy.

Two infants developed neonatal hypoglycemia requiring treatment with intravenous dextrose and a 24-hour stay in neonatal intensive care unit. Three infants (including twins) were hospitalized for induced prematurity and were discharged from the hospital as soon as they reached their goal weight and were autonomous in terms of feeding. No physical abnormalities or convulsion were reported in our population (**Table 3**). During delivery, 11 out of 13 patients kept the closed-loop system. No maternal hypoglycemia was registered during delivery.

## **DISCUSSION**

In this study, MiniMed™ 780G advanced hybrid closed-loop in pregnant T1D women improved glycemic control and the glucose recommended target was reached during nighttime. However, maternal and fetal complications remained high.

Day and night variability, mostly due to changes in physical activity and glucose consumption, still represent a challenge for the current algorithm. Battellino's targets for pregnant T1D women of TIR>70% were not reached in most of the studies with a wide range of pregnant T1D women using regular insulin treatment (multiple daily injections or regular insulin pumps) as in the CONCEPTT (Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes) trial and the observational cohort study by Kristensen and al., which evaluated 325 and 186 T1D pregnant women, respectively (20,21). Among previous studies assessing closed-loop therapies in pregnant T1D women, Stewart et al. found in their open-label, randomized, cross-over study comparing a hybrid closed-loop using DANA Diabecare insulin pump with sensor

augmented pump therapy worn overnight for 28 days that glucose levels in the target range were higher during AHCL therapy (74.7% vs. 59.5%) (7). The same team conducted a separate trial comparing day and night system use with sensor augmented pump therapy during pregnancy, where participants had a similar TIR percentage (62.3 vs. 60.1%,  $p=0.47$ ) (8). In a more recent study by Levy et al., a pregnancy specific closed-loop system using Tandem insulin pump with CLC-P system was evaluated during the second and third trimester in pregnant T1D women. Nine out of 10 participants exceeded goal above 70% TIR during AHCL use (65.5% vs. 78.6%) but their population presented a well-controlled diabetes with low HbA1c at enrollement (corresponding to end of 2<sup>nd</sup> trimester) of 5.8% against 7.3% at baseline and 6.3% during 2<sup>nd</sup> trimester in our study. Moreover, in the study by Levy et al., the predictive control-based algorithm model was customized for pregnancy with target glucose of 80-110mg/dl during the day and 80-100 mg/dl overnight, whereas the glucose target was settled at 100mg/dl during day and night with the 780G Advanced Hybrid Closed-Loop System. Our results showed a small increase of time spent in hypoglycemia but remaining below the optimal 4% level and below other studies using regular insulin treatment (20,21). These findings indicate that good glucose control can be achieved with the closed-loop system in populations with hard to control glucose levels, without increasing time spent in hypoglycemia. The benefit of the AHCL use on the percentage of TIR was also demonstrated in an interesting study comparing data from six type 1 diabetes pregnant women with a sensor-augmented pump (SAP) during their first pregnancy and 780G Medtronic HCL use during the subsequent pregnancy where they found an increase of TIR with AHCL compared to SAP (69.1% vs. 78.6 %) (15). This study design is particularly interesting because it disposed the inter-patient variability as the patients were their own control.

HbA1c baseline levels were above the pre-pregnancy target <6.5% recommended by the French Diabetes Society and the American Diabetes Association (ADA) (22), but in line with other studies including pregnant T1D women (20,23,24). The struggle to reach HbA1c level goals in our population could be the reason of the AHCL system setup before pregnancy. In our study, HbA1c levels were lowered by 0.9% with respect to the physiological drop of 0.1% due to gestational changes in red cell turnover and anemia (25–27).

Our results showed an increase of glucose and meal entries in parallel with an insulin daily dose increase. In our study, insulin bolus doses constituted most of the rise as it is often reported in the literature (2,3,28). However, the carbohydrate intake increase observed in our study is more difficult to explain as the ADA advises 175g/day of carbohydrate entries during pregnancy (29), which is much below the 243g/day observed in our study. We explained this phenomenon by the entries of non-consumed carbohydrates in the bolus assistant which increase the insulin bolus doses, allowing the patient to deal with the increasing postprandial insulin resistance. Fake carbohydrate bolusing with a Medtronic HCL system has already been reported in a case series by Polsky and Akturk in 2020 (9) and another study by Munda et al. in 2022 (15). This last study found an association between High meal frequency and higher TIR as well as lower glycemic variability but not with the amount of carbohydrate consumption. In our post-data analysis questionnaire 10 out of 13 patients declared non-consumed carbohydrate entries in the pump bolus assistant daily. However, all patients mentioned a decrease in the mental load related to T1D management and declared that they would like to keep the closed-loop system for a future potential pregnancy. The study by Munda and al. also showed through a qualitative content analysis that overall women's satisfaction with the HCLs was high (15). Further

analysis on this subject should be the object of a complementary study to correctly assess the contribution of the AHCL system regarding quality of life during pregnancy.

Despite similar population characteristics with other studies involving pregnant T1D women (20,23,24), the number of preeclampsia in our population was higher than in other studies (15-20% vs. 38% in our study) (30-33). In the literature, prevalence of HbA1c in type 1 diabetic women range widely from 9 to 66% but the high range of preeclampsia often occurred among type 1 diabetic women with pre-existing nephropathy (34) which is not the case in our population. According to Meccaci et al, factors associated with preeclampsia development in T1D women included first trimester HbA1c, BMI>30, diabetic nephropathy, and daily three meal postprandial glucose area (35). This last factor might partially explain the high preeclampsia proportion in our population as we showed that MiniMed™ 780G AHCL struggles to adapt to glycemia during the postprandial period. Our population also had a high baseline HbA1c levels and 50% of participants had a high BMI. However, we must consider that the small number of patients in our study might skew some parameters.

Regarding other maternal and fetal complications, the number of LGA babies and C-sections remained high. These values were in agreement with previous studies (8,11) and slightly better than studies where regular insulin therapy was used (20,21). However, it is difficult to make a direct comparison with previous research because of their larger sample size.

This study presented some limitations, including a selection bias as patients with hard to control diabetes with regular insulin treatment were preferably offered to try an AHCL system before starting a pregnancy, a small sample size and the absence of a

randomized control group. We are awaiting the results of a large controlled randomized study of the 780G HCL system comparing closed-loop insulin delivery to standard of care in pregnant T1D women (36). However, one of the strengths of this study is the inclusion of patients with the closed-loop system setup prior to pregnancy enabling us to compare its efficacy with the same baseline without needing to consider the change in therapy during pregnancy.

In conclusion, the 780G Medtronic closed-loop system improved glucose control during pregnancy in T1D women. Recommendation targets were reached during nighttime only. This system seems to require an increase of glucose and meal entries throughout pregnancy to control insulin resistance at the end of pregnancy.

Moreover, despite a better glucose level management, maternal and neonatal complications remained high. Wider cohort studies are necessary to determine the clinical efficacy proof in this population, the patient profiles eligible for the closed-loop system, the most adequate type of closed-loop during pregnancy, and the algorithms allowing a good glucose control during daytime.

#### **Author disclosure statement**

The authors declare no competing financial interests.

#### **Funding information**

No funding was received for this article.

#### **BIBLIOGRAPHY**

1. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ*.1997;315(7103):275-8; doi: 10.1136/bmj.315.7103.275

2. Roeder HA, Moore TR, Ramos GA. Insulin pump dosing across gestation in women with well-controlled type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.*2012;207(4):324.e1-324.e5; doi: 10.1016/j.ajog.2012.06.029
3. García-Patterson A, Gich I, Amini SB, et al. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia.*2010;53(3):446-51; doi: 10.1007/s00125-009-1633-z
4. Goudie RJB, Lunn D, Hovorka R, et al. Pharmacokinetics of insulin aspart in pregnant women with type 1 diabetes: every day is different. *Diabetes Care.* 2014;37(6):e121-122; doi: 10.2337/dc13-2535
5. Hovorka R, Allen JM, Elleri D, et al. Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. *The Lancet.* 2010;375(9716):743-51; doi: 10.1016/S0140-6736(09)61998-X
6. Hovorka R, Kumareswaran K, Harris J, et al. Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies. *BMJ.*2011;342(apr13 5):d1855-d1855; doi: 10.1016/S0140-6736(09)61998-X
7. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, et al. Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(7):644-54; doi: 10.1056/NEJMoa1602494
8. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, et al. Day-and-Night Closed-Loop Insulin Delivery in a Broad Population of Pregnant Women With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(7):1391-9; doi: 10.2337/dc17-2534
9. Polsky S, Akturk HK. Case series of a hybrid closed-loop system used in pregnancies in clinical practice. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(3):e3248; doi: 10.1002/dmrr.3248
10. Vambergue A, Lemaitre M, Desir C, et al. Management of Pregnancy in a Patient with Type 1 Diabetes and Hypoglycemia Unawareness by DBL-hu Closed-Loop Insulin Delivery System. *Diabetes Technol Ther.*2022;24(9):672-4; doi: 10.1089/dia.2022.0043
11. Levy CJ, Kudva YC, Ozaslan B, et al. At-Home Use of a Pregnancy-Specific Zone-MPC Closed-Loop System for Pregnancies Complicated by Type 1 Diabetes: A Single-Arm, Observational Multicenter Study. *Diabetes Care.*2023;dc230173; doi: 10.2337/dc23-0173
12. Journal officiel électronique authentifié n° 0078 ; 2022. Available from : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045462650>. [Last accessed: 02/17/2023].
13. Moreno-Fernández J, García-Seco JA. Commercialized Hybrid Closed-Loop System (Minimed Medtronic 670G) Results During Pregnancy. *AACE Clin Case Rep.* 2021;7(3):177-179; doi: 10.1016/j.aace.2020.11.039.

14. Guzmán Gómez GE, Viggiano JA, Silva-De Las Salas A, et al. The Closed-Loop System Improved the Control of a Pregnant Patient with Type 1 Diabetes Mellitus. *Case Rep Endocrinol*. 2021 Sep 21;2021:7310176; doi: 10.1155/2021/7310176.
15. Munda, A.; Kovacic, C.;Pongrac Barlovic, D. Carbohydrate Intake and Closed-Loop Insulin Delivery System during Two Subsequent Pregnancies in Type 1 Diabetes. *Metabolites* 2022, 12, 1137; doi: 10.3390/metabo12111137
16. Silva JD, Lepore G, Battelino T, et al. Real-World Performance of the MiniMed™ 780G System: First Report of Outcomes from 4120 Users. *Diabetes Technol Ther*. 1 2022;24(2):113-9; doi: 10.1089/dia.2021.0203
17. French High Health Authority. MINIMED 780G system ; 2021. Available from : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6564\\_SYSTEMEMINIMED780G](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6564_SYSTEMEMINIMED780G). [Last accessed: 02/19/2023].
18. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-603; doi: 10.2337/dci19-0028
19. Gardosi J, Francis A. Gestation network. Customised weight centile calculator. GROW v8.1 UK. Available from : [http://www.gestation.net/birthweight\\_centiles/centile\\_object.htm](http://www.gestation.net/birthweight_centiles/centile_object.htm). [Last accessed: 02/19/2023].
20. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017;390(10110):2347-59; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32400-5
21. Kristensen K, Ögge LE, Sengpiel V, 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; doi: 10.1007/s00125-019-4850-0
22. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021;44(11):2589-625; doi: 10.1007/s00125-021-05568-3
23. Żurawska-Kliś M, Kosiński M, Kuchnicka A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion does not correspond with pregnancy outcomes despite better glycemic control as compared to multiple daily injections in type 1 diabetes – Significance of pregnancy planning and prepregnancy HbA1c. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;172:108628; doi: 10.1016/j.diabres.2020.108628
24. Murphy HR, Howgate C, O’Keefe J, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(3):153-64; doi: 10.1016/S2213-8587(20)30406-X

25. Nielsen LR, Ekblom P, Damm P, et al. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1200-1; doi: 10.2337/diacare.27.5.1200
26. Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, et al. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin Chem*. 2006;52(6):1138-43; doi: 10.1373/clinchem.2005.064899
27. Law GR, Gilthorpe MS, Secher AL, et al. Translating HbA1c measurements into estimated average glucose values in pregnant women with diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(4):618-24; doi: 10.1007/s00125-017-4205-7
28. Kambara M, Yanagisawa K, Tanaka S, et al. Changes in insulin requirements during pregnancy in Japanese women with type 1 diabetes. *Diabetol Int*. 2018;10(2):102-8; doi: 10.1007/s13340-018-0369-8
29. Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL. Management of preexisting diabetes in pregnancy: A Review. *JAMA*. 2019;321(18):1811-9; doi: 10.1001/jama.2019.4981
30. Vestgaard M, Sommer MC, Ringholm L, et al. Prediction of preeclampsia in type 1 diabetes in early pregnancy by clinical predictors: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(14):1933-9; doi: 10.1080/14767058.2017.1331429
31. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and diabetes. *Curr Diab Rep*. 2015 Mar;15(3):9 ; doi: 10.1007/s11892-015-0579-4.
32. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care*. 2004 Dec;27(12):2819-23; doi: 10.2337/diacare.27.12.2819.
33. Hanson U, Persson B. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancies in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998 Jul;77(6):620-4. doi: 10.1034/j.1600-0412.1998.770608.x.
34. Sibai BM. Risk factors, pregnancy complications, and prevention of hypertensive disorders in women with pregravid diabetes mellitus. *J Matern Fetal Med*. 2000 Jan-Feb;9(1):62-5. doi: 10.1002/(SICI)1520-6661(200001/02)9:1<62::AID-MFM13>3.0.CO;2-6
35. Mecacci F, Ottanelli S, Vannuccini S, et al. What is the role of glycemic control in the development of preeclampsia among women with type 1 diabetes? *Pregnancy Hypertens*. 2021;25:191-5; doi: 10.1016/j.preghy.2021.06.010
36. Beunen K, Van Wilder N, Ballaux D, et al. CXlose-loop insulin delivery in pregnant women with type 1 diabetes (CRISTAL): a multicentre randomized controlled trial-study protocol. *BMC Pregnancy and Childbirth* , 2013;23:180; doi: 10.1186/s12884-023-05481-0

## TABLES

<b>n</b>	13
Age (years)	33.1±3.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> ):	26.9±3.8
Normal (<25kg/m <sup>2</sup> ), (n, %)	5 (38)
Overweight (25-30kg/m <sup>2</sup> ) (n, %)	5 (38)
Obesity (>30kg/m <sup>2</sup> ), (n, %)	3 (24)
Diabetes duration (years)	19.3±6.9
HbA1c (%)	7.3±0.7
TAR: >140 mg/dL	54 (43.5-60)
TIR: 63-140mg/dL	45 (40-54.5)
TBR: <63 mg/dL	1 (0-1.5)
TBR: <54 mg/dL	0 (0-0.5)
Treatment: Insulin dose (IU/Kg)	
Total	0.72±0.21
Basal	0.31±0.11
Bolus	0.41±0.13
Complications:	
Microangiopathy (n, %)	3 (23)
Macroangiopathy (n, %)	0 (0)
Duration of 780G pump treatment (days)	90 (25-600)
Primiparous (n, %)	4 (31)

**Table 1: Characteristics of women with Type 1 diabetes at baseline pregnancy.** Microangiopathy was defined as diabetic nephropathy, microalbuminuria, diabetic retinopathy, or diabetic neuropathy. Macroangiopathy was defined as medical history of acute coronary syndrome, stent implantation or coronary bypass, stroke, peripheral arterial disease, or carotid endarterectomy. Data expressed as mean±SD, n (%), or median (IQR). BMI: body mass index, HbA1c: hemoglobin A1c, TBR: time below range, TIR: time in range, TAR: time above range, IQR: interquartile range, SD: standard deviation.

	1st-2wk.	1st-trim.	2nd-trim.	3rd-trim.
n	13	13	13	13
Percentage of auto-mode	98.6±1.4	94.4±11.9	95.8±6.1	93.4±18.3
Percentage of sensor data obtained	93.2±3.3	95.5±1.9	87.8±8.5	94.3±2.8
Mean sensor glucose (mg/dL)	145.6±11.2	136.3±6.4*	129.7±14.6**	123.9±8#
GMI (%)	6.8±0.3	6.6±0.2*	6.4±0.4**	6.2±0.2#
Coefficient of variation (%)	32.5±5.3	33.2±4.8	32.4±2.9	30.1±3.5

**Table 2: Evolution of continuous glucose monitoring parameters during pregnancy.** Data are expressed as mean±SD. Comparisons between the first two weeks of pregnancy and during the first, second, and third trimester (\*p<0.05, \*\*p<0.01, #p<0.0001). GMI: glucose management indicator, SD: standard deviation

n	13
<b>During pregnancy (n, %)</b>	
Severe hypoglycemia	0 (0)
Ketoacidosis	0 (0)
Hospitalization	3 (23)
Preeclampsia <sup>a</sup>	3 (23)
<b>Obstetrical complications (n, %)</b>	
Preeclampsia <sup>b</sup>	5(38)
Caesarean section	9 (69)
Scarred uterus	3 (23)
Altered fetal heart rate	4 (31)
Delivery induction failure	1 (7)
Preeclampsia	1 (7)
<b>Gestational age at delivery</b>	37 Weeks+1day ± 2Weeks+3 days
<b>Births (n<sup>c</sup>)</b>	14
<b>Preterm births (n, %)</b>	
Preterm <37 weeks <sup>d</sup>	3 (21)
Early preterm <34 weeks <sup>e</sup>	1 (7)
<b>Birthweight (g)</b>	3134 ± 711
Median customized centile	79 (51 - 94)
Small for gestational age (<10th centile)	2 (14)
Large for gestational age (>90th centile and <97 <sup>th</sup> centile)	4 (28)
Extremely large for gestational age (>97 <sup>th</sup> centile)	1 (7)
<b>Neonatal hospitalisation (n, %)</b>	
Hypoglycaemia	2 (14)
Induced prematurity	3 (21)

**Table 3: Maternal and neonatal outcomes**

Maternal, obstetrical complications during pregnancy and delivery as well as neonatal complications. Data expressed as (n, %), mean±SD, or median (IQR).

<sup>a</sup>Two patients with preeclampsia had their delivery immediately after the diagnosis and, therefore, were not counted as hospitalized but only counted in the obstetrical complication section. <sup>b</sup>One of the patient presented a severe preeclampsia with Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count (HELLP) syndrome.

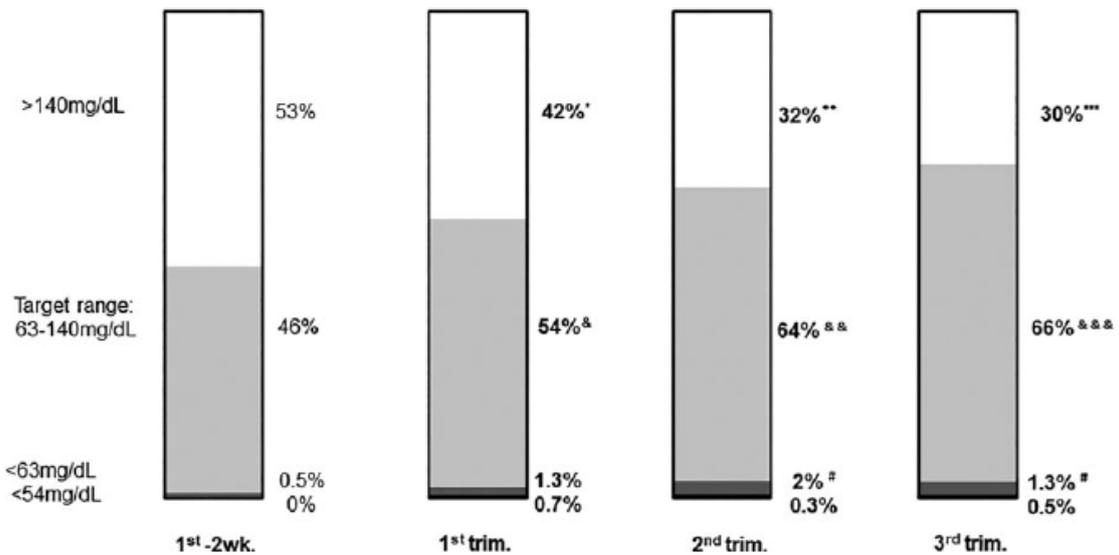
<sup>c</sup>One of the patients had a twin pregnancy (14 babies). <sup>d</sup>One cesarean for delivery induction failure was decided because of a preeclampsia onset. One normal delivery at 34 weeks was induced because of a cardiac failure with increased output and congestive signs. <sup>e</sup>Cesarean for abnormal fetal cardiac rate in a context of preeclampsia.

	<b>Time periods</b>	<b>1st-2wk.</b>	<b>1st-trim.</b>	<b>2nd-trim.</b>	<b>3rd-trim.</b>
<b>TBR :</b> <b>&lt;54 mg/dL</b>	00h00 to 05h59	0	0	0	0
	06h00 to 23h59	0	0.17	0.07	0.12
	00h00 to 23h59	0	0.17	0.07	0.12
<b>TBR :</b> <b>&lt;63 mg/dL</b>	00h00 to 05h59	0	0.1	0.05	0.02
	06h00 to 23h59	0	0.21	0.43	0.30
	00h00 to 23h59	0	0.31	0.48	0.32
<b>TIR :</b> <b>63-140mg/dL</b>	00h00 to 05h59	4.13	4.36	5.04	5.16
	06h00 to 23h59	6.16	9	10.32	11.08
	00h00 to 23h59	10.29	13.36	15.36	16.24
<b>TAR :</b> <b>&gt;140 mg/dL</b>	00h00 to 05h59	1.68	1.38	0.96	0.68
	06h00 to 23h59	11.89	8.7	7.12	6.52
	00h00 to 23h59	13.57	10.08	8.08	7.20

**Supplementary table 1: CGM data expressed in time spent in hours and minutes**

TBR : time below range, TIR : time in range, TAR time above range, 1<sup>st</sup>-2wk : first two weeks of pregnancy, trim : trimester

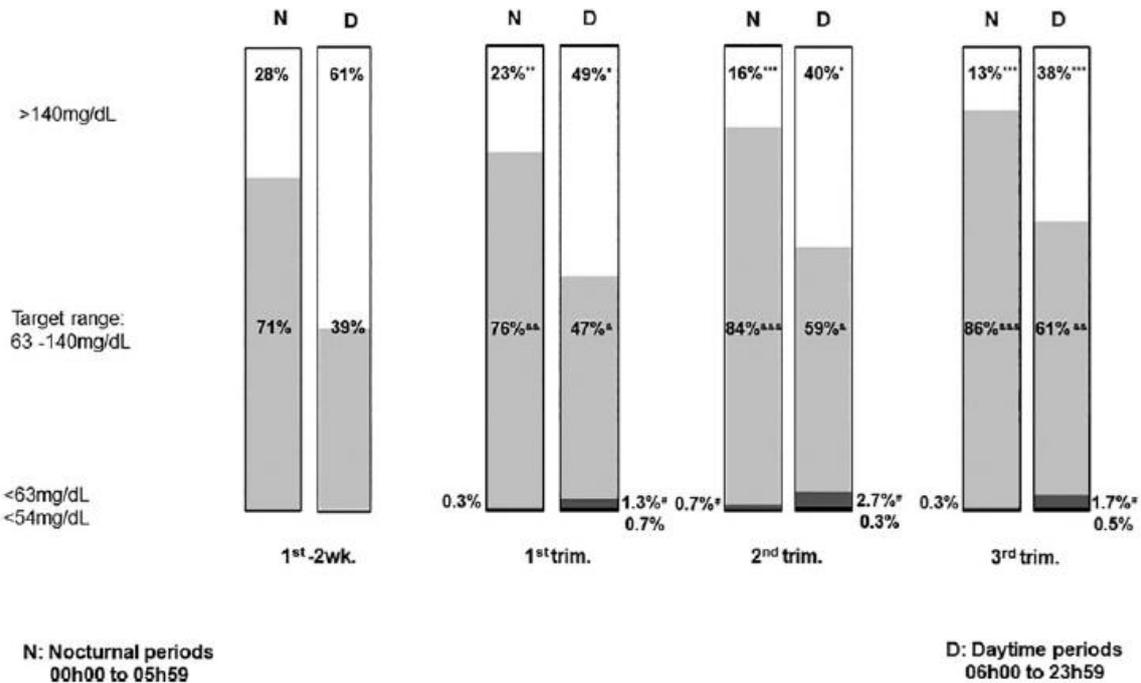
## FIGURES



**Figure 1. Continuous glucose monitoring parameters according to pregnancy stage**

Median with 95% confidence interval (CI) of time below the range (TBR) <63 mg/dL and <54 mg/dL, time in range (TIR, 63-140mg/dL), and time above range (TAR) >140 mg/dL measured during the 14 first days of pregnancy, and during each month of the first, second, and third trimester, for each patient treated with the closed-loop pump 780G. 1st-2wk : first two weeks of pregnancy; trim: trimester.

- TAR >140 mg/dL: \*  $p < 0.05$  (first trimester vs. first two weeks of pregnancy)  
\*\* $p < 0.01$  (second trimester vs. first two weeks of pregnancy); \*\*\* $p < 0.001$  (third trimester vs. first two weeks of pregnancy)
- TIR: 63-140mg/dL: & $p < 0.05$  (first trimester vs. first two weeks of pregnancy)  
&& $p < 0.01$  (second trimester vs. first two weeks of pregnancy); &&& $p < 0.001$  (third trimester vs. first two weeks of pregnancy)
- TBR <63 mg/dL: # $p < 0.05$  (second and third trimester vs. first two weeks of pregnancy)



**Figure 2. Continuous glucose monitoring parameters during nighttime and daytime according to pregnancy stage**

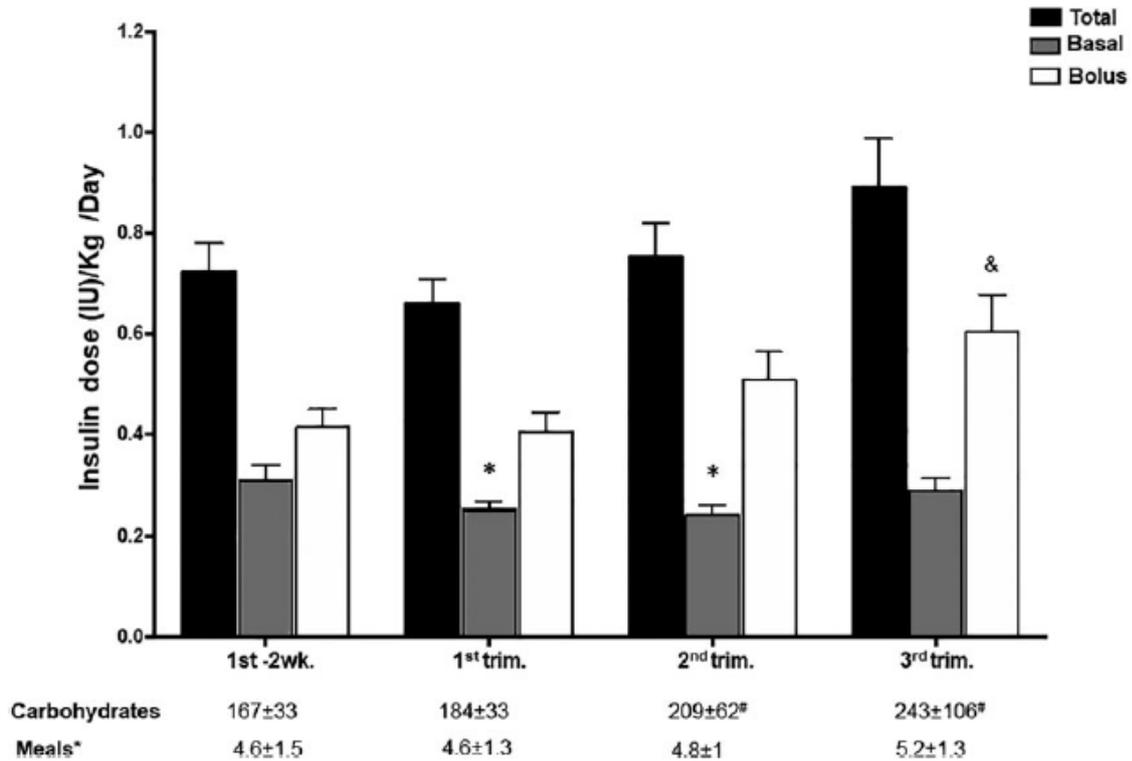
Median with 95% confidence interval of time below the range (TBR) <63 mg/dL and <54mg/dL, time in range (TIR, 63-140mg/dL), and time above hyperglycemia (TAR) >140mg/dL during nighttime and daytime measured over the 14 first days of pregnancy, and during each month of the first, second, and third trimester for each patient treated with the closed-loop pump 780G. 1<sup>st</sup>-2wk : first two weeks of pregnancy ; trim: trimester.

*N: Nocturnal periods (00h00 to 05h59)*

- TAR >140mg/dL: \*\* $p < 0.01$  (first trimester vs. first two weeks of pregnancy); \*\*\* $p < 0.001$  (second and third trimester vs. first two weeks of pregnancy)
- TIR (63-140mg/dL): && $p < 0.01$  (first trimester vs. first two weeks of pregnancy); &&& $p < 0.001$  (second and third trimester vs. first two weeks of pregnancy)
- TBR <63 mg/dL: # $p < 0.05$  (second trimester vs. first two weeks of pregnancy)

*D: Daytime periods (06h00 to 23h59)*

- TAR >140mg/dL: \* $p < 0.05$  (first and second trimester vs. first two weeks of pregnancy); \*\*\* $p < 0.001$  (third trimester vs. first two weeks of pregnancy)
- TIR (63-140mg/dL): & $p < 0.05$  (first and second trimester vs. first two weeks of pregnancy); && $p < 0.01$  (third trimester vs. first two weeks of pregnancy)
- TBR <63mg/dL: # $p < 0.05$  (first, second, and third trimester vs. first two weeks of pregnancy)



**Figure 3. Insulin dose, carbohydrate entry, and meal evolution according to pregnancy stage**

Mean total, basal, and bolus daily insulin dose values measured during the 14 first days of pregnancy, and monthly during the first, second, and third trimester successively for each patient treated with the closed loop pump 780G. Carbohydrates and meals are put in front.. Meals entries include fake carbohydrates entries corresponding to carbohydrates entered in the bolus assistant but not consumed by the patient but the proportion of these fake carbohydrates is unknown. 1st-2wk : first two weeks of pregnancy; trim: trimester.

- *Basal daily insulin dose: \*  $p < 0.05$  (first and second trimester vs. first two weeks of pregnancy).*
- *Bolus daily insulin dose: &  $p < 0.05$  (third trimester vs. first two weeks of pregnancy).*
- *Carbohydrates: #  $p < 0.05$  (second and third trimester vs. first two weeks of pregnancy);*

### **III. DISCUSSION**

Dans cette étude observationnelle rétrospective multicentrique menée chez les patientes diabétiques de type I au cours de la grossesse, le système en boucle fermée hybride MiniMed™ 780G a montré son intérêt dans l'amélioration du contrôle glycémique durant la grossesse. Les objectifs glycémiques n'ont cependant été atteints que sur la période nocturne et les complications materno-fœtales sont restées élevées. Les différences observées entre le jour et la nuit sont majoritairement liées aux variations glycémiques brutales sur la période diurne induites par la consommation de glucose ou la pratique d'activité physique qui représentent toujours un défi pour les algorithmes actuels.

Les cibles glycémiques établis par Battelino pour les patientes DT1 enceintes visent des TIR > 70% (63). Ces objectifs ne sont cependant pas atteints dans la plupart des études incluant des patientes DT1 traitées par traitements conventionnels (multi-injections ou pompe à insuline classique). Dans l'étude CONCEPTT étudiant chez 325 femmes enceintes DT1 l'intérêt de la MCG vs la surveillance par glycémie capillaire pendant la grossesse, le TIR à 34SA était de 68% dans le groupe MCG et de 61% dans le groupe contrôle (59).

Dans l'étude de Kristensen et al étudiant chez 186 patientes l'association entre les profils MCG et la survenue de macrosomie ou de complications néonatales, l'équilibre glycémique au cours de la grossesse était de 57.6 % dans le groupe macrosomie contre 62.2 % dans le groupe non macrosome (61).

Quelques études ont évalué le traitement par boucle semi-fermée chez les patientes DT1 enceintes. Parmi elles on peut citer l'étude randomisée en crossover de Stewart et al comparant le traitement par boucle fermée hybride DANA Diabecare™ portée durant la nuit pendant 28 jours à un traitement par pompe à insuline couplée à une MCG. Dans cette étude, le TIR était plus élevé sous boucle fermée hybride (74.7% vs. 59.5%) (75). La même équipe a mené une nouvelle étude comparant l'utilisation nocturne et diurne de la boucle fermée hybride toujours en comparaison au traitement par pompe à insuline couplée à un capteur de MCG. Dans cette seconde étude, la différence de TIR était moins flagrante avec un TIR de 62.3% dans le groupe boucle fermée hybride vs 60.1% dans le groupe contrôle (76). Cela renforce notre constatation que si le système de boucle fermée hybride est très performant sur la période nocturne, la période diurne avec ses variations glycémiques plus importantes reste plus compliquée à gérer pour les systèmes actuels.

Dans une étude plus récente de Levy et al., un système de boucle fermée hybride élaboré spécifiquement pour la grossesse et utilisant la pompe Tandem T slim a été évalué chez la patiente DT1 durant le second et le troisième trimestre. Parmi les 10 participantes, 9 ont dépassé les objectifs de TIR > 70% durant l'utilisation de la pompe en boucle semi-fermée (65.5% vs. 78.6%) (79) mais leur population présentait un diabète bien équilibré à l'inclusion avec une HbA1c à 5.8% contre 7.3% dans notre étude. De plus, dans l'étude de Levy et al., l'algorithme était personnalisé pour les cibles glycémiques spécifiques de la grossesse à savoir 80–110 mg/dl pendant la journée et 80–100 mg/dl durant la nuit. Le système utilisant la pompe tandem T-slim avec cet algorithme spécifique permet donc une souplesse concernant les cibles glycémiques paramétrées dans la pompe alors que le système Minimed™ 780G utilisé dans notre étude ne permet pas de régler l'objectif glycémique plus bas que 100mg/dl. Le système récemment mis sur le marché par CamDiab utilisant la pompe Ypsopump™ permet lui une personnalisation complète des cibles glycémiques et a par ailleurs obtenu un agrément spécifique pour la grossesse (88).

Ainsi l'utilisation de pompes ou d'algorithmes adaptés aux objectifs glycémiques de la grossesse permettrait à l'avenir d'améliorer encore l'équilibre glycémique des patientes au cours de la grossesse.

Notre étude a retrouvé une légère augmentation du temps passé en hypoglycémie qui est passé de 0.5% avant la grossesse à 1.8% au 3<sup>ème</sup> trimestre. Ce temps passé en hypoglycémie est toutefois resté inférieur aux objectifs de 4% fixés par Battelino et al. et inférieur aux taux retrouvés dans d'autres études utilisant une insulinothérapie classique (3 à 4% dans l'étude CONCEPTT et 7% dans l'étude de Kristensen et al.). Ces données démontrent qu'un bon contrôle glycémique peut être obtenu avec l'utilisation du système Minimed™ en boucle semi-fermée dans les populations présentant un diabète difficile à équilibrer sans augmenter de manière significative le temps passé en hypoglycémie.

L'intérêt de l'utilisation des pompes en boucle semi-fermée au cours de la grossesse a également été démontré dans une étude comparant les données de 6 patientes traitées par pompe à insuline classique durant leur première grossesse puis par pompe à insuline en boucle semi-fermée durant leur 2<sup>ème</sup> grossesse. Dans cette étude, une augmentation du TIR sous traitement par boucle semi-fermée lors de la 2<sup>ème</sup> grossesse

a été observée en comparaison à l'utilisation d'une pompe à insuline classique lors de la 1<sup>ère</sup> grossesse (78.6% vs 69.1%) (89), alors même que la multiparité est un facteur connu d'augmentation des besoins en insuline (31). De plus, les sujets de l'étude étant ici leur propre contrôle, ce design a permis de montrer une différence significative entre les deux traitements en s'affranchissant de la variabilité inter-patient.

L'HbA1c à l'inclusion était au-dessus de la cible pré-grossesse <6.5% recommandée par la société française de diabétologie et l'American Diabetes association (ADA) (62) mais en accord avec d'autres études incluant des patientes diabétiques de type 1 enceintes (59,90,91).

La difficulté d'atteindre les objectifs glycémiques préconceptionnels de notre population pourrait être l'une des raisons de la mise en place de la boucle semi-fermée chez nos patientes avant le début de la grossesse.

Dans notre étude, l'HbA1c au 3<sup>ème</sup> trimestre a diminué de 0.9% au-delà de la diminution physiologique de l'HbA1c au cours de la grossesse qui est de l'ordre de 0.1%. Cette baisse physiologique est liée à la fois à une modification du renouvellement des globules rouges et à l'anémie gestationnelle physiologique (8,92,93).

Nos résultats ont montré une augmentation du nombre de glucides et de repas ingérés parallèle à l'augmentation des doses d'insuline au cours de la grossesse. Dans notre étude, l'insuline prandiale ou insuline bolus constituait la majeure partie de cette augmentation. Cette donnée est en accord avec les données de la littérature (32,41,94).

En effet, l'insulinorésistance croissante au cours de la grossesse est plus particulièrement marquée en postprandial. En revanche, l'augmentation importante du nombre de glucides ingérés par les patientes est plus difficile à expliquer. En effet, si les besoins alimentaires des patientes peuvent légèrement augmenter au cours de la grossesse, il est actuellement recommandé une dose quotidienne de 175g de glucides par jour (13) bien au-delà des 243g enregistrés dans notre étude.

Nous avons expliqué ce phénomène par l'entrée de glucides non consommés dans l'assistant bolus de la pompe dans le but d'augmenter la quantité de bolus délivrée par la pompe. En effet, le système fonctionnant en boucle semi-fermée le patient ne peut pas modifier les quantités d'insuline basale délivrées par la pompe ni augmenter

manuellement la quantité d'insuline bolus délivrée à chaque repas. Le seul paramètre pouvant être modifié par le patient est donc la quantité de glucose ingérée. Les doses d'insuline nécessaires au moment des repas variant rapidement au cours de la grossesse, l'adaptation des ratios glucidiques ne peut se faire de manière aussi rapprochée que nécessaire obligeant ainsi la patiente à renseigner de « faux-glucides ». Ce phénomène a déjà été rapporté dans plusieurs études notamment celle de Polsky et Akturk en 2020 (77) et celle de Munda et al. en 2022 (89). Cette dernière a trouvé une association entre l'augmentation de la fréquence des repas et un TIR plus important ainsi qu'une diminution de la variabilité glycémique. Dans notre questionnaire de fin d'étude, 10 patientes sur 13 ont rapporté l'entrée de faux glucides dans la pompe de manière quotidienne. Ainsi, si le système adapte de manière adéquate la quantité d'insuline basale délivrée au cours de la grossesse, la gestion des glycémies postprandiales semble plus complexe et nécessite encore l'intervention du patient.

Malgré cela, toujours dans ce même questionnaire, toutes les patientes ont rapporté une diminution importante de la charge mentale liée au diabète sous traitement par boucle semi-fermée. De plus, elles ont déclaré souhaiter garder ce système dans l'éventualité d'une nouvelle grossesse. L'étude Munda et al. a également montré via une étude qualitative complémentaire que la satisfaction des patientes sous traitement par boucle semi-fermée était importante (89).

Une étude complémentaire sur ce sujet semble nécessaire afin de mieux évaluer la contribution du traitement en boucle semi-fermée sur la qualité de vie durant la grossesse.

En dépit d'une population similaire à d'autres études incluant des patientes DT1, le nombre de prééclampsie dans notre étude était particulièrement élevé (38% dans notre étude contre 15-20% dans la littérature).

(95–98). Le taux de prééclampsie chez les patientes DT1 varie de manière importante de 9% à 66% dans la littérature. Cependant les taux élevés de prééclampsie observés dans certaines études surviennent souvent chez des patientes DT1 présentant des néphropathies préexistantes ce qui n'est pas le cas dans notre population. Selon Mecacci et al., les facteurs associés au développement d'une prééclampsie chez les patientes diabétiques de type 1 inclus : l'HbA1c au 1<sup>er</sup> trimestre, l'IMC>30, l'existence d'une néphropathie diabétique et la glycémie postprandiale (99).

Ce dernier paramètre pourrait partiellement expliquer le taux important de prééclampsie dans notre population dans la mesure où le système MiniMed™ 780G présente des difficultés à s'adapter aux glycémies postprandiales au cours de la grossesse. Par ailleurs, notre population présentait une HbA1c élevée à l'inclusion et 50% des patientes avait un IMC élevé. Cependant, il est important de considérer également le nombre faible de patientes dans notre étude qui a pu biaiser certaines données.

En ce qui concerne les autres complications materno-fœtales, le nombre de nouveau-nés macrosomes et le nombre de césarienne sont restés élevés. L'histoire obstétricale des patientes ainsi que d'autres paramètres glycémiques sont vraisemblablement à prendre en compte dans la survenue de ces complications. Si le nombre et l'importance de la macrosomie fœtale étaient légèrement améliorés dans notre étude en comparaison à d'autres travaux où une insulinothérapie classique était utilisée (59,61) cela n'a pas suffi à améliorer de manière significative le pronostic obstétrical de ces patientes. Une meilleure gestion des glycémies postprandiales afin de diminuer les pics glycémiques maternelles pourrait permettre d'améliorer ces paramètres à l'avenir.

Cette étude présente plusieurs limites. En effet, il existe un biais de sélection dans la mesure où les patientes de notre population présentaient un diabète difficile à équilibrer avec une insulinothérapie conventionnelle et se sont donc vu proposer préférentiellement le traitement par boucle semi-fermée avant la grossesse. De plus, la taille faible de notre échantillon et l'absence de groupe contrôle randomisé est à mentionner.

L'un des atouts de notre étude réside dans le fait qu'elle est actuellement la seule étude ayant inclus des patientes mises sous boucle fermée hybride avant le début de la grossesse. Cela nous a permis de comparer l'effet du système tout au long de la grossesse et sans nécessité de prendre en compte un éventuel changement d'insulinothérapie au cours de la grossesse.

Ainsi, plusieurs études dont la nôtre ont prouvé la sécurité d'emploi des systèmes en boucle fermée hybride au cours de la grossesse (75,76,79,100). Ils ont également permis une amélioration nette des paramètres glycémiques sous boucle semi-fermée

en comparaison à un traitement habituel. Ces constatations nous poussent à recommander la mise en place d'une pompe en boucle semi-fermée chez toute patiente diabétique de type 1 n'ayant pas atteint les cibles glycémiques en période préconceptionnelle. Selon Szmuiłowicz et al., les situations dans lesquelles il est intéressant de proposer aux patientes DT1 un système de boucle fermée hybride sont les suivantes : objectifs glycémiques non atteints en préconceptionnelle, haute variabilité glycémique, hypoglycémies sévères et/ou fréquentes, une expérience négative avec d'autres traitements insuliniques, un haut niveau de stress lié à la gestion du diabète et le souhait de poursuivre un traitement par boucle semi-fermée déjà initié avant la grossesse (101).

L'instauration de cette boucle semi-fermée doit se faire idéalement durant la période préconceptionnelle. En effet, comme nous l'avons montré en introduction, l'équilibre glycémique péri conceptionnel est primordial afin de limiter le risque de malformations congénitales mais aussi afin d'optimiser le contrôle glycémique tout au long de la grossesse. Toutefois, si une instauration en préconceptionnelle est impossible, les patientes semblent tout de même bénéficier d'une mise en place du système plus tardivement dans la grossesse.

Le choix du système de boucle fermée hybride doit se faire en concertation avec la patiente. Si actuellement seul le dispositif CamAPS® FX utilisant la pompe Ypsopump™ possède un agrément pour la grossesse et des cibles glycémiques adaptées à cette période, l'ergonomie et l'apprentissage de l'utilisation de ce dispositif peut être compliqué. Devant des patientes éprouvant des difficultés à utiliser les nouvelles technologies ou n'ayant jamais utilisé de pompe à insuline, le choix d'une pompe à l'ergonomie plus classique comme la pompe 780G peut être préférable. Le traitement de la patiente en dehors de la grossesse doit également être un paramètre à prendre en compte. Ainsi, si la patiente utilise une pompe à insuline en mode manuel pouvant être utilisée au sein d'un système en boucle semi-fermée, elle pourra préférer poursuivre avec ce dispositif plus familier. En ce qui concerne la mise en place d'une boucle fermée hybride au cours de la grossesse, Szmuiłowicz et al. proposent plusieurs principes à savoir :

- Avoir une approche personnalisée de l'insulinothérapie en fonction des données cliniques et des souhaits de la patiente ;

- Se tenir au courant des performances des systèmes de boucle fermée hybride pendant et en dehors de la grossesse via une revue de la littérature régulière ;
- Utiliser d'abord les systèmes de boucle fermée hybride chez des patients en dehors de la grossesse afin de maîtriser la gestion de ces systèmes et de gagner en confort et en expertise avant de les mettre en place chez la femme enceinte ;
- Réévaluer régulièrement au cours de la grossesse la pertinence du maintien du traitement par boucle semi-fermée en fonction des données glycémiques et du ressenti de la patiente ;
- Assister les systèmes de boucle semi-fermée pendant la grossesse via : l'entrée de « faux-glucides » pour gérer les hyperglycémies si nécessaire, la limitation des sur-corrrections des hypoglycémies (en vérifiant la glycémie capillaire avant resucrage), l'ajustement des paramètres modifiables de la pompe comme les ratios glucidiques, le temps d'insuline active ou les objectifs basaux automatiques et l'optimisation des apports nutritionnels au cours de la grossesse.

Le praticien et la patiente doivent donc travailler conjointement tout au long de la grossesse afin d'optimiser au mieux le traitement par boucle fermée hybride.

En ce qui concerne l'accouchement, dans notre étude, 11 patientes sur 13 ont conservé leur traitement par boucle fermée hybride lors de l'accouchement. Aucune hypoglycémie sévère n'a été observée chez les patientes sous boucle semi-fermée comme chez les patientes ayant été mises sous insulinothérapie classique.

A ce jour, une seule étude portant sur 32 patientes a étudié l'utilisation des systèmes en boucle fermée hybride au cours de l'accouchement. Dans cette étude menée par Stewart et al. 27 des 32 participantes ont conservé leur traitement par boucle semi-fermée au cours de l'accouchement. Le TIR pendant l'accouchement chez ces patientes était de 82% sans épisode d'hypoglycémie sévère enregistré (102). Les performances du traitement par boucle fermé étaient similaires que l'accouchement ait eu lieu par voie basse ou par césarienne. Ainsi, devant les bonnes performances du système de boucle semi-fermée, il nous paraît légitime de conseiller la poursuite de ce traitement au cours de l'accouchement. Les données actuelles restent cependant encore peu nombreuses et des études plus larges nous semblent nécessaires afin de valider pleinement son utilisation lors de l'accouchement.

Une récente étude randomisée publiée en décembre 2023 a comparé l'utilisation du système en boucle semi-fermée à celle du traitement par pompe à insuline couplée à un capteur de MCG chez les patientes diabétiques de type 1 au cours du post-partum (103). Dans cette étude portant sur 18 patientes suivies durant les 24 premières semaines du post partum, il a été mis en évidence une diminution du temps passé en hypoglycémie dans le groupe boucle semi-fermée. Aucun problème de sécurité n'a été mis en évidence. Ces constatations sont encourageantes en ce qui concerne l'utilisation des systèmes en boucle fermée hybride au cours du post-partum.

Ainsi, le système en boucle semi-fermée 780g de Medtronic permet un bon contrôle glycémique chez les patientes diabétiques de type 1 au cours de la grossesse. Les complications maternofoetales restent cependant élevées. De nouvelles études incluant de plus larges cohortes sont nécessaire afin de confirmer l'efficacité clinique de ce dispositif durant la grossesse, le profil de patiente pouvant en bénéficier, le type de boucle fermée hybride la plus adaptée au cours de la grossesse ainsi que le développement d'algorithmes spécifiques permettant d'améliorer les paramètres glycémiques dans cette population particulière. Malgré ces limites, il nous paraît légitime de conseiller un traitement par boucle fermée hybride chez toute patiente DT1 n'atteignant pas les objectifs glycémiques préconceptionnels. Son utilisation peut être poursuivie au cours de l'accouchement et du post-partum sans augmenter le risque d'hypoglycémie.

## **IV. CONCLUSION**

Le diabète de type 1 est une pathologie fréquente en France qui représente 10% de l'ensemble des patients diabétiques. La grossesse chez les patientes diabétiques de type 1 est une période particulière où l'équilibre glycémique se doit d'être optimal afin de diminuer le risque de complications maternofoetales.

En effet, il est largement démontré que le déséquilibre glycémique est associé durant la grossesse à une augmentation du risque de malformation foétale, de fausse couche précoce, de macrosomie, de prééclampsie, ou encore d'hypoglycémie néonatale.

Ces complications expliquent les objectifs glycémiques extrêmement stricts au cours de la grossesse. Cette recherche d'un équilibre glycémique drastique tend en revanche à majorer le risque d'hypoglycémie maternelle délétère à la fois pour la mère et le fœtus.

D'importantes études de cohorte incluant des patientes diabétiques de type 1 montrent que les traitements conventionnels par basal bolus ou pompe à insuline peinent à atteindre ces objectifs glycémiques.

Chez les diabétiques de type 1, l'insulinothérapie a été progressivement révolutionnée par l'arrivée de technologies innovantes comme la mesure en continu du glucose, les pompes à insulines couplées aux capteurs de mesure en continu du glucose intégrant des algorithmes de gestion préventive des hypoglycémies et plus récemment des pompes dites en boucle fermée dont l'algorithme permet la gestion préventive à la fois des hypo et des hyperglycémies. En France le premier dispositif de boucle fermée sous la forme du dispositif DBLG1 est disponible depuis 2018. Le dispositif 780G-Sensor 3 ( Medtronic )est lui disponible depuis avril 2021 et remboursé depuis le 15 avril 2022.

Si ces dispositifs ont montré leur intérêt en matière d'amélioration de l'équilibre glycémique tout en permettant une diminution du temps passé en hypoglycémie chez les adultes et les enfants diabétiques de type 1, leur utilisation au cours de la grossesse est encore peu étudiée.

A notre connaissance, peu d'études ont évalué l'utilisation du système Minimed 780G chez la femme enceinte et aucune n'a étudié son utilisation durant l'intégralité de la grossesse.

Ainsi, nous avons réalisé entre avril 2021 et septembre 2022, une étude observationnelle rétrospective, multicentrique évaluant à la fois : (i) l'équilibre glycémique des patientes diabétiques de type I sous dispositif Minimed 780G en boucle fermée, et (ii) les complications maternofoetales durant la grossesse.

Les patientes incluses étaient des patientes diabétiques de type I enceintes, âgées d'au moins 18 ans et traitées avant le début de la grossesse par le système Minimed 780G en boucle fermée. Elles ont été recrutées dans 8 centres différents en France.

Les paramètres de mesure en continu du glucose analysés sur 2 semaines chaque mois de la grossesse incluaient le temps dans la cible 63-140mg/dL (TIR), le temps au-dessus de la cible >140mg/dL (TAR), le temps en dessous de la cible <63mg/dL (TBR). Les paramètres secondaires de mesure en continu du glucose, la dose totale d'insuline (U/kg/j), la quantité (g) et le nombre d'entrées d'hydrates de carbone par jour étaient également analysés. L'HbA1c était analysée de façon mensuelle tout comme l'évaluation des paramètres maternels (poids et présence d'une hypertension artérielle). Les paramètres obstétricaux et foetaux recueillis étaient : l'âge gestationnel au moment de l'accouchement, le mode d'accouchement, les éventuelles complications obstétricales, l'existence d'hypertension artérielle gravidique ou de prééclampsie, le poids de naissance du nouveau-né et enfin la survenue d'hypoglycémie néonatale et/ou d'hospitalisation néonatale.

Au total 19 patientes ont été incluses dans notre étude. Six d'entre elles ont été exclues, 5 en raison d'une mise en place du système Minimed 780G après le début de la grossesse et une suite à un arrêt de la pompe secondaire à des besoins en insuline > 250UI/j. Les 13 patientes analysées (dont une grossesse gémellaire) avaient un âge moyen de 33 ans pour une durée moyenne de diabète de 19 ans, une HbA1c moyenne à l'inclusion de 7.3% et une dose totale d'insuline journalière de  $0.72 \pm 0.21$  U/kg/j.

Lors de l'accouchement, l'âge gestationnel moyen était de 37 semaines d'aménorrhées et 2 jours. Durant les deux premières semaines de grossesse, le TIR était de 46% (34–55) et a augmenté à 54% (51–59) ( $P < 0.01$ ), 64% (48–68) ( $P < 0.01$ ), et 66% (60–70) ( $P < 0.001$ ) respectivement pendant le 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre. Les objectifs glycémiques ont uniquement été atteints sur la période nocturne (00h-06h) avec un TIR passé de 71% (67.5–73) en début de grossesse à respectivement 76.3% (74.3–78.3), 83.7% (72.3–86.3), et 85.7% (81.7–89.7) durant le 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre. Le TBR n'a pas augmenté de manière significative au cours de la grossesse

et était significativement plus faible durant la période nocturne. Aucune hypoglycémie sévère n'a été rapporté au cours de l'étude.

Il est intéressant de noter une baisse significative de l'HbA1c passant de 7.3% à 6.4% ( $p = 0.005$ ) en fin de grossesse. Au moment de l'accouchement, les doses d'insuline étaient de  $0.89 \pm 0.35$  IU/kg/j ( $P < 0.01$ ). La quantité d'hydrates de carbone annoncée par les patientes est passée de  $167 \pm 363$  g/jour en début de grossesse à  $243 \pm 106$  g/jour ( $P < 0.01$ ) lors de l'accouchement. Ceci suggère l'existence de « faux » glucides annoncés par la patiente à la pompe et cela dans le but de faire délivrer à la pompe des micro-bolus de correction.

Le poids de naissance lors de l'accouchement était de  $3134 \pm 711$ g soit un 79<sup>ème</sup> percentile moyen. Parmi les 14 nouveau-nés 5 présentaient une macrosomie et 2 une hypoglycémie néonatale. De plus, 5 des 13 patientes ont présenté une prééclampsie dont une sévère avec HELLP syndrome ; 9 patientes sur 13 ont accouché par césarienne dont 3 patientes en raison d'un utérus cicatriciel.

Notre étude suggère que le système de boucle fermée 780G permet un bon contrôle glycémique chez les patientes diabétiques de type 1 durant la grossesse. Toutefois, les objectifs glycémiques n'ont été atteints que durant la période nocturne. Le système semble également nécessiter une augmentation du nombre d'entrée de glucose et de repas au cours de la grossesse afin de contrôler l'insulinorésistance de fin de grossesse. Malgré un meilleur équilibre glycémique, les complications maternofoetales sont restées élevées. La très récente étude AiDAPT, large étude de cohorte a montré l'intérêt des dispositifs de pompe en boucle fermée sur le contrôle glycémique au cours de la grossesse. Le choix et le développement d'algorithmes intégrant des objectifs glycémiques adaptés à la grossesse ainsi que le moment de la mise en place de ces dispositifs (en anté- ou en post-conceptionnel) restent cependant à éclaircir afin d'améliorer les issues maternofoetales.

VU

Strasbourg, le... 17/01/2024

Le président du jury de thèse

Professeur... KESSIED LAMOUIC



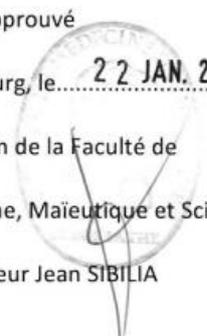
VU et approuvé

Strasbourg, le... 22 JAN. 2024

Le Doyen de la Faculté de

Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



# BIBLIOGRAPHIE GENERALE

1. Société Française d'Endocrinologie. 2022. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/diabete-de-type-1/> [dernière consultation le 04/01/2024]
2. Gagnum V, Stene LC, Jenssen TG et al. Causes of death in childhood-onset Type 1 diabetes: long-term follow-up. *Diabet Med.* janv 2017;34(1):56-63.
3. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC et al. Estimated Life Expectancy in a Scottish Cohort With Type 1 Diabetes, 2008-2010. *JAMA.* 6 janv 2015;313(1):37.
4. Le diabète en France : les chiffres 2020. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/le-diabete-en-france-les-chiffres-2020> [dernière consultation le 04/01/2024]
5. Le diabète en chiffre en France. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france>
6. Ryan EA. Hormones and insulin resistance during pregnancy. *The Lancet.* nov 2003;362(9398):1777-8.
7. Artal-Mittelmark Raul- Physiologie de la grossesse - Gynécologie et obstétrique. septembre 2022 Édition professionnelle du Manuel MSD D
8. Nielsen LR, Ekblom P, Damm P et al. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care.* mai 2004;27(5):1200-1.
9. Bessaguet F, Desmoulière A. Physiologie de la grossesse. *Actual Pharm.* 1 sept 2023;62(628):18-21.
10. Maladie thromboembolique veineuse en post-partum - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2010 . Disponible sur : <https://sfar.org/maladie-thromboembolique-veineuse-en-post-partum/> [dernière consultation le 14/01/2024]
11. Blondel B, Coulm B, Bonnet C et al. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 1 déc 2017;46(10):701-13.
12. Billionnet C, Weill A, Ricordeau P, et al. O62 Diabète gestationnel et grossesse : données de la population française 2011. *Diabetes Metab.* mars 2014;40:A15.
13. Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL. Management of preexisting diabetes in pregnancy: A Review. *JAMA.* 14 mai 2019;321(18):1811-9.
14. Vela-Huerta MM, Amador-Licona N, Villagomez HVO, et al. Asymmetric Septal Hypertrophy in Appropriate for Gestational Age Infants Born to Diabetic Mothers. *Indian Pediatr.* 15 avr 2019;56(4):314-6.
15. Masson E. EM-Consulte. Nouveau-nés de mère diabétique. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/60921/nouveau-nes-de-mere-diabetique> [dernière consultation le 28/02/2024]

16. Ulf J. Eriksson; Jonas Cederberg; Parri Wentzel. Congenital Malformations in Offspring of Diabetic Mothers. *Animal and Human studies*. 2003;79-93.
17. Bell R, Glinianaia SV, Tennant PWG, et al. Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia*. avr 2012;55(4):936-47.
18. Mathiesen ER. Pregnancy Outcomes in Women With Diabetes—Lessons Learned From Clinical Research: The 2015 Norbert Freinkel Award Lecture. *Diabetes Care*. 1 déc 2016;39(12):2111-7.
19. Mills JL, Baker L, Goldman AS. Malformations in Infants of Diabetic Mothers Occur Before the Seventh Gestational Week: Implications for Treatment. *Diabetes*. 1 avr 1979;28(4):292-3.
20. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, 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.
21. Eriksson UJ, Håkan Borg LA, Forsberg H, Styrd J. Diabetic Embryopathy Studies With Animal and In Vitro Models. *Diabetes*. 1 déc 1991;40(Supplement\_2):94-8.
22. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, et al. Incidence of Spontaneous Abortion among Normal Women and Insulin-Dependent Diabetic Women Whose Pregnancies Were Identified within 21 Days of Conception. *N Engl J Med*. 22 déc 1988;319(25):1617-23.
23. Yu L, Zeng XL, Cheng ML, Yang GZ, et al. Quantitative assessment of the effect of pre-gestational diabetes and risk of adverse maternal, perinatal and neonatal outcomes. *Oncotarget*. 5 sept 2017;8(37):61048-56.
24. Bamehrez M. Hypoglycemia and associated comorbidities among newborns of mothers with diabetes in an academic tertiary care center. *Front Pediatr*. 13 oct 2023;11:1267248.
25. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 1 févr 2000;182(2):364-9.
26. VIDAL. IEC et ARA II : un mésusage persistant pendant la grossesse. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22276-iec-et-ara-ii-un-mesusage-persistant-pendant-la-grossesse.html>
27. Mathiesen ER, Ringholm L, Feldt-Rasmussen B, et al. Obstetric nephrology: pregnancy in women with diabetic nephropathy--the role of antihypertensive treatment. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. déc 2012;7(12):2081-8.
28. Khandelwal M, Kumanova M, Gaughan JP, Reece EA. Role of diltiazem in pregnant women with chronic renal disease. *J Matern Fetal Neonatal Med*. janv 2002;12(6):408-12.

29. Ringholm L, Damm JA, Vestgaard M, et al. Diabetic Nephropathy in Women With Preexisting Diabetes: From Pregnancy Planning to Breastfeeding. *Curr Diab Rep.* févr 2016;16(2):12.
30. Nielsen LR, Müller C, Damm P, Mathiesen ER. Reduced prevalence of early preterm delivery in women with Type 1 diabetes and microalbuminuria—possible effect of early antihypertensive treatment during pregnancy. *Diabet Med.* avr 2006;23(4):426-31.
31. Skajaa GØ, Fuglsang J, Kampmann U, Ovesen PG. Parity Increases Insulin Requirements in Pregnant Women With Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juin 2018;103(6):2302-8.
32. García-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, et al. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia.* mars 2010;53(3):446-51.
33. Bouché C. Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type. *Médecine Mal Métaboliques.* 2011;5.
34. Jovanovic L, Knopp RH, Brown Z, et al. Declining insulin requirement in the late first trimester of diabetic pregnancy. *Diabetes Care.* juill 2001;24(7):1130-6.
35. Nielsen LR, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, et al. Hypoglycemia in Pregnant Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 1 janv 2008;31(1):9-14.
36. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 1 janv 2017;40(1):155-7.
37. Evers IM, Ter Braak EWMT, De Valk HW, et al. Risk Indicators Predictive for Severe Hypoglycemia During the First Trimester of Type 1 Diabetic Pregnancy. *Diabetes Care.* 1 mars 2002;25(3):554-9.
38. Padmanabhan S, Lee VW, Mclean M, et al. The Association of Falling Insulin Requirements With Maternal Biomarkers and Placental Dysfunction: A Prospective Study of Women With Preexisting Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care.* 1 oct 2017;40(10):1323-30.
39. Roeder HA, Moore TR, Ramos GA. Changes in Postpartum Insulin Requirements for Patients with Well-Controlled Type 1 Diabetes. *Am J Perinatol.* juin 2016;33(7):683-7.
40. Skajaa GØ, Kampmann U, Ovesen PG, Fuglsang J. Breastfeeding and insulin requirements in women with Type 1 diabetes mellitus in the first year postpartum. *Acta Diabetol.* juill 2023;60(7):899-906.
41. Roeder HA, Moore TR, Ramos GA. Insulin pump dosing across gestation in women with well-controlled type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2012;207(4):324.e1-324.e5.

42. Murphy HR, Elleri D, Allen JM, Harris J, et al. Pathophysiology of postprandial hyperglycaemia in women with type 1 diabetes during pregnancy. *Diabetologia*. févr 2012;55(2):282-93.
43. Carroll MF, Schade DS. The dawn phenomenon revisited: implications for diabetes therapy. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2005;11(1):55-64.
44. Rybicka M, Krysiak R, Okopień B. The dawn phenomenon and the Somogyi effect - two phenomena of morning hyperglycaemia. *Endokrynol Pol*. 2011;62(3):276-84.
45. Ray JG. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM*. 1 août 2001;94(8):435-44.
46. Hedrington MS, Davis SN. The care of pregestational and gestational diabetes and drug metabolism considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 3 oct 2017;13(10):1029-38.
47. Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Improving pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus: modern management. *Nat Rev Endocrinol*. juill 2019;15(7):406-16.
48. European Medicines Agency. Novorapid. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/novorapid-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/novorapid-epar-summary-public_en.pdf)
49. European Medicines Agency. Insulin lispro Sanofi. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/insulin-lispro-sanofi>
50. European Medicines Agency. Apidra. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/apidra>
51. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol*. déc 2010;47(S1):77-81.
52. Abell SK, Suen M, Pease A, Boyle JA, et al. Pregnancy Outcomes and Insulin Requirements in Women with Type 1 Diabetes Treated with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Multiple Daily Injections: Cohort Study. *Diabetes Technol Ther*. mai 2017;19(5):280-7.
53. Kallas-Koeman MM, Kong JM, Klinke JA, Butalia S, et al. Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA1c without increasing the rate of severe hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. *Diabetologia*. avr 2014;57(4):681-9.
54. Rys PM, Ludwig-Slomczynska AH, Cyganek K, Malecki MT. Continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily injections in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Eur J Endocrinol*. mai 2018;178(5):545-63.

55. Feig DS, Corcoy R, Donovan LE, et al. Pumps or Multiple Daily Injections in Pregnancy Involving Type 1 Diabetes: A Prespecified Analysis of the CONCEPTT Randomized Trial. *Diabetes Care*. déc 2018;41(12):2471-9.
56. Battelino T, Nimri R, Dovc K, et al. Prevention of Hypoglycemia With Predictive Low Glucose Insulin Suspension in Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 1 juin 2017;40(6):764-70.
57. Aberer F, Hajnsek M, Rumpler M, Zenz S, et al. Evaluation of subcutaneous glucose monitoring systems under routine environmental conditions in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. juill 2017;19(7):1051-5.
58. Buckingham BA, Bailey TS, Christiansen M, et al. Evaluation of a Predictive Low-Glucose Management System In-Clinic. *Diabetes Technol Ther*. mai 2017;19(5):288-92.
59. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *The Lancet*. 25 nov 2017;390(10110):2347-59.
60. Ceriello A, Prattichizzo F, Phillip M, et al. Glycaemic management in diabetes: old and new approaches. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 1 janv 2022;10(1):75-84.
61. Kristensen K, Ögge LE, Sengpiel V, 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.
62. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2024 | *Diabetes Care* | Disponible sur: [https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement\\_1/S282/153948/15-Management-of-Diabetes-in-Pregnancy-Standards](https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S282/153948/15-Management-of-Diabetes-in-Pregnancy-Standards)
63. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, 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.
64. Hasbi I, Haraj NE, El Aziz S, Chadli A. Obésité chez le diabétique de type 1 : prévalence et facteurs prédisposants. *Ann Endocrinol*. 1 oct 2023;84(5):646.
65. El Felah E, Yazidi M, Oueslati I, et al. Surcharge pondérale chez les patients diabétiques de type 1 : prévalence et facteurs prédisposants. *Ann Endocrinol*. 1 sept 2018;79(4):277.
66. Choudhary P, Kolassa R, Keuthage W, et al. Advanced hybrid closed loop therapy versus conventional treatment in adults with type 1 diabetes (ADAPT): a randomised controlled study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 1 oct 2022;10(10):720-31.
67. Collyns OJ, Meier RA, Betts ZL, Chan DSH, et al. Improved Glycemic Outcomes With Medtronic MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results From a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery With

Predictive Low Glucose Suspend in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. avr 2021;44(4):969-75.

68. Amadou C, Franc S, Benhamou PY, Lablanche S, et al. Diabeloop DBLG1 Closed-Loop System Enables Patients With Type 1 Diabetes to Significantly Improve Their Glycemic Control in Real-Life Situations Without Serious Adverse Events: 6-Month Follow-up. *Diabetes Care*. mars 2021;44(3):844-6.

69. Renard, E. Automated insulin delivery systems: from early research to routine care of type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 60, 151–161 (2023).  
<https://doi.org/10.1007/s00592-022-01929-5>

70. Ter Braak EWMT, Evers IM, Willem Erkelens D, Visser GHA. Maternal hypoglycemia during pregnancy in type 1 diabetes: maternal and fetal consequences. *Diabetes Metab Res Rev*. avr 2002;18(2):96-105.

71. Combs CA. Continuous glucose monitoring and insulin pump therapy for diabetes in pregnancy. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. oct 2012;25(10):2025-7.

72. Kropff J, DeVries JH. Continuous Glucose Monitoring, Future Products, and Update on Worldwide Artificial Pancreas Projects. *Diabetes Technol Ther*. févr 2016;18 Suppl 2:S253-263.

73. Hovorka R, Kumareswaran K, Harris J, et al. Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies. *BMJ*. 13 avr 2011;342(apr13 5):d1855-d1855.

74. Hovorka R, Allen JM, Elleri D, et al. Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. *Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):743-51. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61998-X. Epub 2010 Feb 4. PMID: 20138357.

75. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, et al. Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 18 août 2016;375(7):644-54.

76. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, et al. Day-and-Night Closed-Loop Insulin Delivery in a Broad Population of Pregnant Women With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial. *Diabetes Care*. juill 2018;41(7):1391-9.

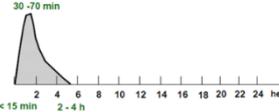
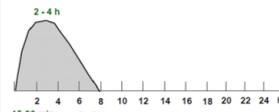
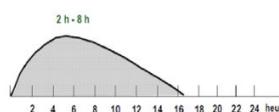
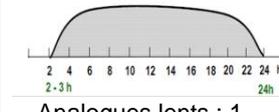
77. Polsky S, Akturk HK. Case series of a hybrid closed-loop system used in pregnancies in clinical practice. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. mars 2020 [cité 24 mai 2023];36(3). Disponible sur:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3248>

78. Vambergue A, Lemaitre M, Desir C, et al. Management of Pregnancy in a Patient with Type 1 Diabetes and Hypoglycemia Unawareness by DBL-hu Closed-Loop Insulin Delivery System. *Diabetes Technol Ther*. sept 2022;24(9):672-4.

79. Levy CJ, Kudva YC, Ozaslan B, et al. At-Home Use of a Pregnancy-Specific Zone-MPC Closed-Loop System for Pregnancies Complicated by Type 1 Diabetes: A Single-Arm, Observational Multicenter Study. *Diabetes Care*. 17 mai 2023;dc230173.
80. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ*. 2 août 1997;315(7103):275-8.
81. Roeder HA, Moore TR, Ramos GA. Insulin pump dosing across gestation in women with well-controlled type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. oct 2012;207(4):324.e1-324.e5.
82. Goudie RJB, Lunn D, Hovorka R, Murphy HR. Pharmacokinetics of insulin aspart in pregnant women with type 1 diabetes: every day is different. *Diabetes Care*. juin 2014;37(6):e121-122.
83. Polsky S, Akturk HK. Case series of a hybrid closed-loop system used in pregnancies in clinical practice. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar;36(3):e3248. doi: 10.1002/dmrr.3248. Epub 2019 Dec 28. PMID: 31758630.
84. Légifrance. Arrêté du 30 mars 2022 portant inscription du système de boucle semi-fermée MINIMED 780G intégrant la technologie SMARTGUARD de la société MEDTRONIC France au titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045462650>
85. Silva JD, Lepore G, Battelino T, et al. Real-World Performance of the MiniMed™ 780G System: First Report of Outcomes from 4120 Users. *Diabetes Technol Ther*. 1 févr 2022;24(2):113-9.
86. Haute autorité de santé. Estelle P. SYSTÈME MINIMED 780G. Système de boucle semi-fermée dédié à la gestion automatisée du diabète de type I. 2021;54.
87. Perinatal Institute: FetalGrowth [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.perinatal.org.uk/FetalGrowth/Home>
88. Chen NS, Boughton CK, Hartnell S, et al. User Engagement With the CamAPS FX Hybrid Closed-Loop App According to Age and User Characteristics. *Diabetes Care*. juill 2021;44(7):e148-50.
89. Munda A, Kovacic C, Pongrac Barlovic D. Carbohydrate Intake and Closed-Loop Insulin Delivery System during Two Subsequent Pregnancies in Type 1 Diabetes. *Metabolites*. 18 nov 2022;12(11):1137.
90. Żurawska-Kliś M, Kosiński M, Kuchnicka A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion does not correspond with pregnancy outcomes despite better glycemic control as compared to multiple daily injections in type 1 diabetes – Significance of pregnancy planning and prepregnancy HbA1c. *Diabetes Res Clin Pract*. févr 2021;172:108628.

91. Murphy HR, Howgate C, O'Keefe J, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1 mars 2021;9(3):153-64.
92. Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, et al. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin Chem.* juin 2006;52(6):1138-43.
93. Law GR, Gilthorpe MS, Secher AL, Temple R, et al. Translating HbA1c measurements into estimated average glucose values in pregnant women with diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(4):618-24.
94. Kambara M, Yanagisawa K, Tanaka S, et al. Changes in insulin requirements during pregnancy in Japanese women with type 1 diabetes. *Diabetol Int.* 21 août 2018;10(2):102-8.
95. Vestgaard M, Sommer MC, Ringholm L, et al. Prediction of preeclampsia in type 1 diabetes in early pregnancy by clinical predictors: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 18 juill 2018;31(14):1933-9.
96. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and Diabetes. *Curr Diab Rep.* mars 2015;15(3):579.
97. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care.* déc 2004;27(12):2819-23.
98. Hanson U, Persson B. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in Type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancies in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77(6):620-4.
99. Mecacci F, Ottanelli S, Vannuccini S, et al. What is the role of glycemic control in the development of preeclampsia among women with type 1 diabetes? *Pregnancy Hypertens.* 1 août 2021;25:191-5.
100. Lee TTM, Collett C, Bergford S, Hartnell S, et al. Automated Insulin Delivery in Women with Pregnancy Complicated by Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 26 oct 2023;389(17):1566-78.
101. Szmuiłowicz ED, Levy CJ, Buschur EO, Polsky S. Expert Guidance on Off-Label Use of Hybrid Closed-Loop Therapy in Pregnancies Complicated by Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* mai 2023;25(5):363-73.
102. Stewart ZA, Yamamoto JM, Wilinska ME, et al. Adaptability of Closed Loop During Labor, Delivery, and Postpartum: A Secondary Analysis of Data from Two Randomized Crossover Trials in Type 1 Diabetes Pregnancy. *Diabetes Technol Ther.* 1 juill 2018;20(7):501-5.
103. Donovan LE, Feig DS, Lemieux P, Murphy HR, Bell RC, Sigal RJ, et al. A Randomized Trial of Closed-Loop Insulin Delivery Postpartum in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* déc 2023;46(12):2258-66.

# ANNEXES

	DCI	Spécialité	Action		Flacon 100UI/ml	Cartouche 100UI/ml	Stylo jetable	Grosse sse
			Délais	Durée				
<b>Analogues ultra-rapides</b>  Injection à faire au <b>MOMENT DU REPAS</b>	Insuline ASPARTE	Fiasp®	4-7min	3h	✓	✓	FlexTouch® 100UI/ml	
	Insuline LISPRO	Lyumjev®	4-7min	3h			KwikPen® 100UI/ml junior ou 200UI/mL	
<b>Insuline rapide</b>  Injection à faire 15 à 30min AVANT LE REPAS	Insuline GLULISINE	Apidra®	5-15min	3h	✓	✓	SoloSTAR® 100UI/ml	
	Insuline LISPRO	Humalog®	5-15min	3h	✓	✓	KwikPen® 100UI/ml ou 200UI/mL	
	Insuline ASPARTE	Novorapid®			✓	✓	FlexPen® 100UI/ml	
	Insuline HUMAINE	Actrapid®	30min	7h	✓	✓	✗	
UMULINE Rapide®		✓			✓	✗		
<b>Insuline isophane ou NPH</b>  Insuline d'action intermédiaire : 1 ou 2 injections par jour à HEURE FIXE		Insulatard®	1h	10- 12h	✓	✓	FlexPen® ou innolet® 100UI/ml	
	Insuline isophane = NPH	Umuline NPH®			✓	✓	KwikPen® 100UI/ml	
<b>Analogues lents</b>  Analogues lents : 1 injections par jour indépendante des repas mais à HEURE FIXE (± 1h)	Insuline DETEMIR	Levemir®	3h	18h	✗	✓	FlexPen® ou innolet® 100UI/ml	
	Insuline GLARGINE	Abasaglar®	1h	24h	✗	✓	KwikPen® 100UI/ml	
		Lantus®			✓	✓	SoloSTAR® 100UI/ml	
	Insuline GLARGINE	Toujeo®	1h	24- 30h	✗	✗	SoloSTAR® 100UI/ml ou DoubleST AR® 300UI/ml	
	Insuline DEGLUTREC	Tresiba®	1h	42h	✗	✓	FlexTouch® 200UI/mL	
Insuline DEGLUTEC + LIRAGLUTIDE	Xultophy®	3h	42h	✗	✗	100UI/ml		

Utilisation validée chez la femme enceinte

Utilisation possible en cas de bon équilibre glycémique obtenu avant la grossesse

Utilisation non recommandée pendant la grossesse (données de sécurité manquantes)

**Tableau annexe 1** : caractéristiques des différents stylos à insuline disponibles au cours de la grossesse