

## Comparaison de l'administration d'insuline en boucle fermée hybride versus l'administration standard chez les femmes enceintes atteintes de diabète de type 1 (étude CRISTAL) : essai contrôlé randomisé, ouvert et en groupes parallèles

par Ninon Foussard

Benhalima K., et al. Comparing advanced hybrid closed loop therapy and standard insulin therapy in pregnant women with type 1 diabetes (CRISTAL): a parallel-group, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Published online April 29, 2024. doi : [10.1016/S2213-8587\(24\)00089-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00089-5)

Le diabète de type 1 (DT1) pendant la grossesse est associé à un risque accru de complications périnatales et maternelles [1]. Ce risque peut être diminué par un contrôle strict de la glycémie avec une HbA<sub>1c</sub> inférieure à 6,5% et un temps passé dans l'intervalle glycémique cible (TIR) spécifique à la grossesse (entre 0,63 à 1,40 g/L) d'au moins 70% [2]. Cependant, ce contrôle strict s'accompagne d'un risque accru d'hypoglycémie maternelle, rendant l'objectif préconisé difficilement atteignable pour certaines femmes malgré le développement des pompes à insuline et des systèmes de mesure continue du glucose (CGM) [3]. L'insulinothérapie par boucle fermée hybride (BFH) a été étudiée chez les femmes enceintes atteintes de DT1 avec l'essai AiDAPT, dans lequel le système BFH CamAPS FX augmentait le TIR à 68% chez les femmes avec une HbA<sub>1c</sub> à l'inclusion de 7,7% ( $\pm$  1,2) [4]. Ainsi, le système CamAPS FX est actuellement la seule BFH autorisée pendant la grossesse en Europe, l'obtention de données d'efficacité et de sécurité à propos d'autres systèmes comme le MiniMed 780G restant nécessaires.

L'objectif de cette étude était de déterminer si le système BFH MiniMed 780G pouvait améliorer le contrôle glycémique et réduire les hypoglycémies chez les femmes enceintes atteintes de DT1. L'étude CRISTAL (NCT04520971) est un essai multicentrique (11 hôpitaux

belges et 1 néerlandais), randomisé, contrôlé, ouvert, à double bras et en groupes parallèles. Il compare le système BFH MiniMed 780G (groupe d'intervention) à l'insulinothérapie dite « standard » (groupe contrôle, avec injections quotidiennes multiples, pompes à insuline sans BFH, ou thérapie par pompe et capteur avec suspension prédictive de l'insuline avant ou pendant l'hypoglycémie) chez des femmes enceintes âgées de 18 à 45 ans et atteintes de DT1 avec une randomisation 1:1 [5]. Les femmes ont été incluses entre le 15 janvier 2021 et le 30 septembre 2022 selon les critères suivants : un DT1 diagnostiqué depuis au moins un an avec un suivi par CGM et une HbA<sub>1c</sub> à l'inclusion inférieure à 10%, une grossesse monofoetale et un terme à l'inclusion inférieur à 11 semaines et 6 jours. Les principaux critères d'exclusion étaient l'utilisation préalable d'un système BFH, une grossesse multiple, une dose quotidienne totale d'insuline supérieure ou égale à 1,5 unité par kg, et une allergie connue aux adhésifs des systèmes de pompe et/ou de CGM. Pour le groupe MiniMed 780G, l'objectif glycémique était fixé à 1 g/L et la durée d'insuline active à 2 heures (h). Il était conseillé aux femmes d'effectuer un bolus 15 minutes avant les repas, avec une augmentation progressive au cours de la grossesse, si nécessaire, jusqu'à 30 à 45 minutes avant les repas. Le critère de jugement principal de l'étude était le TIR (intervalle cible de 0,63 à 1,40 g/L) mesuré par CGM sur 4 périodes : 14-17 semaines de grossesse (SG), puis 20-23, 26-29 et 33-36. Les principaux critères de jugement secondaires étaient le TIR nocturne (entre minuit et 6h) et le temps passé en dessous de l'intervalle cible (<0,63 g/L) sur 24h et nocturne.

Les analyses ont été réalisées en intention de traiter. L'effet estimé du traitement MiniMed 780G était la différence observée entre les 2 groupes d'étude moyennée sur les 4 périodes d'observation.

Ont été sélectionnées 101 participantes éligibles. 95 d'entre elles ont été assignées soit à la thérapie MiniMed 780G (n=46), soit à l'insulinothérapie standard (n=49). À l'inclusion, 91 (95,8%) des patientes étaient traitées par pompe à insuline, l'HbA<sub>1c</sub> moyenne était de 6,5% ( $\pm 0,6$ ), le TIR moyen de 59,0% ( $\pm 13,9$ ) et le terme médian de 10,1 SG (IQR 8,6-11,6). Parmi ces patientes, 43 dans le groupe MiniMed 780G et 46 dans le groupe standard ont terminé l'étude. Dans les deux groupes, le CGM a été utilisé 93,7% du temps, et dans le groupe MiniMed 780G, le système BFH a été utilisée 95,3% du temps. Le TIR a augmenté dans chacun des groupes au cours de la grossesse, et cette progression prédominait au cours des dernières SG avec un TIR supérieur à 70% atteint à partir de la période 33-36 SG. Le TIR moyen (*i.e.* moyenne des résultats sur les 4 périodes) était de 66,5% ( $\pm 10,0$ ) dans le groupe MiniMed 780G et de 63,2% ( $\pm 12,4$ ) dans le groupe standard, sans différence significative et avec une différence moyenne ajustée de 1,88% (IC à

95% 0,82 à 4,58],  $p=0,17$ ). En revanche, le TIR nocturne était significativement plus élevé dans le groupe MiniMed 780G *versus* groupe standard, avec une différence moyenne ajustée de 6,58% ([IC 95% 2,31 à 10,85],  $p=0,0026$ ). Le temps passé en dessous de 0,63 g/L sur 24h, et nocturne, était significativement plus faible pour le groupe MiniMed 780G *versus* groupe standard, avec une différence moyenne ajustée de, respectivement, -1,34% ([IC 95% -2,19 à -0,49],  $p=0,0020$ ) et -1,86% ([IC 95% -2,90 à -0,81],  $p=0,0005$ ). En ce qui concerne les autres critères de jugement secondaires, considérés exploratoires, les patientes du groupe MiniMed 780G avaient une plus grande satisfaction à l'égard du traitement que celles dans le groupe standard (DTSQ, différence 4,98 ([IC 95% 2,37 à 7,58],  $p=0,0002$ )), et présentaient un indice d'hypoglycémie significativement plus faible (différence -0,49 ([IC 95% -0,76 à -0,23],  $p=0,0004$ )). Le temps nocturne passé au-dessus de l'intervalle cible (1,40 g/L) était significativement plus faible chez les femmes avec MiniMed 780G *versus* groupe standard, avec une différence moyenne ajustée de -4,46% ([IC 95% -8,68 à -0,25],  $p=0,038$ ), et le coefficient de variation était significativement plus faible avec une différence moyenne ajustée de -2,24% ([IC 95 % -3,70 à -0,79],  $p=0,0028$ ). Enfin, la prise de poids gestationnelle excessive était plus faible ( $p=0,033$ ) chez les femmes avec MiniMed 780G *versus* insulinothérapie standard. En outre, les concentrations moyennes de glucose et d'HbA<sub>1c</sub>, les doses totales d'insuline et le temps passé au-dessus de 1,40 g/L sur 24h, étaient similaires dans les deux groupes. Il n'a pas été rapporté d'événement indésirable grave inattendu dans le groupe MiniMed 780G.

Cette étude est le premier essai randomisé contrôlé évaluant l'utilisation pendant la grossesse du système BFH MiniMed 780G. Le système n'a pas optimisé significativement le TIR sur 24h par rapport à la thérapie standard, mais dans un contexte de contrôle glycémique à l'inclusion relativement strict avec une HbA<sub>1c</sub> moyenne de 6,5% ( $\pm 0,6$ ). Par ailleurs, il a amélioré significativement le TIR nocturne avec une différence de 6,58% (correspondant à 24 minutes supplémentaires dans la cible par nuit), et le temps passé en dessous de 0,63 g/L sur 24h (-1,34% soit 19 minutes de moins par jour) et nocturne (-1,86% soit 7 minutes de moins par nuit). Il a également amélioré la variabilité glycémique et la satisfaction à l'égard du traitement. En outre, il a diminué le risque d'hypoglycémie, important à limiter car pouvant être un facteur limitant pour atteindre et maintenir un équilibre glycémique strict tout au long de la grossesse [3]. Par ailleurs, aucun événement indésirable grave de nature imprévue n'a été rapporté dans le groupe BFH MiniMed 780G. Ces résultats suggèrent que le système BFH MiniMed 780G peut être utilisé en toute sécurité pendant la grossesse. En outre, les auteurs mentionnent que l'algorithme du système MiniMed 780G a présenté quelques difficultés avec les repas pour s'adapter

suffisamment rapidement aux besoins accrus en insuline avec l'avancée de la grossesse, et qu'il sera important d'affiner ultérieurement l'algorithme pour mieux l'aligner sur les besoins spécifiques de la grossesse.

Les points forts de l'étude CRISTAL sont : sa nature randomisée contrôlée, l'inclusion d'une population de femmes dans le groupe contrôle la plus représentative possible avec l'utilisation de toutes les formes d'insulinothérapie, et la limitation des biais liés à la mesure grâce à l'utilisation du même CGM pour les deux groupes sur les 4 périodes de mesure [5]. Les limites de cette étude sont : sa nature ouverte avec l'attribution du traitement non masquée aux participantes et à l'équipe de recherche, l'absence de diversité dans la population limitant la possibilité de généraliser ces résultats (95,8% de femmes traitées par pompe à insuline avant inclusion, 90% d'origine caucasienne, et deux tiers avec un niveau d'éducation élevé), et le manque de puissance pour certains critères de jugement secondaires notamment pour l'étude des complications périnatales.

En résumé, chez les femmes enceintes atteintes de DT1 avec une HbA<sub>1c</sub> moyenne d'inclusion de 6,5% ( $\pm 0,6$ ), la thérapie BFH par MiniMed 780G n'a pas amélioré le TIR spécifique à la grossesse (0,63-1,40 g/L) sur 24h, mais a amélioré le TIR nocturne et le temps passé en dessous de l'intervalle cible. Le système a également amélioré la satisfaction à l'égard du traitement et le risque d'hypoglycémie (résultats exploratoires), sans effet indésirable grave inattendu. Cette étude suggère que le système MiniMed 780G peut être utilisé en toute sécurité pendant la grossesse et qu'il offre certains avantages par rapport à l'insulinothérapie standard. Néanmoins, il semble nécessaire de disposer d'un algorithme plus spécifique à la période de grossesse.

## Références

---

- [1] HR Murphy, C Howgate, J O'Keefe, 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*, 9 (2021), pp. 153-164. doi : [10.1016/S2213-8587\(20\)30406-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30406-X)
- [2] NA ElSayed, G Aleppo, VR Aroda, et al. 15. Management of diabetes in pregnancy: standards of care in diabetes—2023 *Diabetes Care*, 46 (suppl 1) (2023), pp. S254-S266. doi : [10.2337/dc23-S015](https://doi.org/10.2337/dc23-S015)
- [3] L Ringholm, U Pedersen-Bjergaard, B Thorsteinsson, P Damm, ER Mathiesen Hypoglycaemia during pregnancy in women with type 1 diabetes *Diabet Med*, 29 (2012), pp. 558-566. doi : [10.1111/j.1464-5491.2012.03604.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03604.x)
- [4] TTM Lee, C Collett, S Bergford, et al. Automated insulin delivery in women with pregnancy complicated by type 1 diabetes *N Engl J Med*, 389 (2023), pp. 1566-1578. doi : [10.1056/NEJMoa2303911](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303911)
- [5] K Beunen, N Van Wilder, D Ballaux, et al. Closed-loop insulin delivery in pregnant women with type 1 diabetes (CRISTAL): a multicentre randomized controlled trial - study protocol *BMC Pregnancy Childbirth*, 23 (2023), p. 180. doi : [10.1186/s12884-023-05481-0](https://doi.org/10.1186/s12884-023-05481-0)

## Mots-clés

---

Boucle fermée hybride, Diabète de type 1, Grossesse, Insulinothérapie.