



**HAL**  
open science

# Hypoglycémies iatrogènes sévères chez les patients diabétiques de type 2 : fréquence de survenue, circonstances et coûts médico-économiques

Jordan Sacareau

► **To cite this version:**

Jordan Sacareau. Hypoglycémies iatrogènes sévères chez les patients diabétiques de type 2 : fréquence de survenue, circonstances et coûts médico-économiques. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00744318

**HAL Id: dumas-00744318**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00744318>**

Submitted on 22 Oct 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : [thesebum@ujf-grenoble.fr](mailto:thesebum@ujf-grenoble.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER  
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2012

N°

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES  
DE PHARMACIE

Conformément aux dispositions du décret n°88.996 du 19/10/1988 modifié tient lieu de

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

---

**Hypoglycémies iatrogènes sévères chez les patients  
diabétiques de type 2 : Fréquence de survenue, circonstances  
et coûts médico-économiques**

---

**Jordan SACAREAU**  
Né le 16 Avril 1983 à Saint Martin d'Hères

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE  
Le 12 Octobre 2012

**JURY**

PRÉSIDENT : Monsieur le Professeur Patrice TROUILLER  
Pharmacien Hospitalier, CHU Grenoble

MEMBRES : Madame le Docteur Magalie BAUDRANT-BOGA, Directrice de Thèse  
Pharmacien Hospitalier, CHU Grenoble

Monsieur le Professeur Serge HALIMI, Co-directeur de Thèse  
Médecin Diabétologue, CHU Grenoble

Monsieur le Docteur Hans-Martin SPATH  
Economiste de la Santé, Faculté de Pharmacie de Lyon

*La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs*

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Directeur de l'UFR : **M. Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des études : **Mme Delphine ALDEBERT**

**Année 2012-2013**

**PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n= 18)**

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (DPM)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (UVHCI)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (Themas TIMC-IMAG/ PU-PH)
CORNET	Murielle	Parsitologie - Mycologie Médicale (LAPM/ PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU/ PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (DPM)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (UVHCI)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parsitologie - Mycologie Médicale (LAPM/ PU-PH) (Eméritat)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire - Biothérapies (Therex,TIMCIMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (DPM)
SEVE	Michel	Biochimie - Biotechnologie (IAB / PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (Doyen / HP2)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (DPM)

**PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n= 3)**

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

**MAITRES DE CONFÉRENCES DE PHARMACIE (n= 35)**

ALDEBERT	Delphine	Parsitologie - Mycologie (LAPM)
ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (ThemasTIMC-IMAG/ MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (LBFA)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie - Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire - Biochimie (LCIB – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (IBS)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et Génétique (LAPM)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (DPM)
DELESTRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (LBFA)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (IBS)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (DPM)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (UVHCI / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (DPM)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (DPM)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (DPM)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (LBFA)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (LCBM)
MOUHAMADOU	Bello	Crytogamie, Mycologie Générale (LECA)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (DPM)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (LECA)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (DPM)
PERES	Basile	Pharmacognosie (DPM)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (DPM)
PINEL	Claudine	Parsitologie - Mycologie Médicale (GIN/MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (LCIB)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (DPM)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (DPM)

SOUARD	Florence	Pharmacognosie (DPM)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (UVHCI)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (DPM)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, DPM)

#### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n= 2)**

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
VAN NOOLEN	Laëtitia	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie)

#### **ENSEIGNANTS ANGLAIS (n= 2)**

FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	Professeur Certifié

#### **ATER (n= 6)**

BIROS Camille	ATER	Anglais Master ISM (JR)
DEFENDI Frederica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
EL BAKKALI Abdellatif	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
HENRI Marion	ATER	Physiologie (HP2, LER)
NGO TOM Esther	½ ATER	Pharmacologie (HP2, LER)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)

#### **MONITEURS ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n= 8)**

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR	Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

# REMERCIEMENTS

## **A Monsieur le Professeur Patrice Trouiller, Président de Thèse**

Merci d'avoir accepté de présider ce jury et de juger ce travail.

Merci pour votre gentillesse que j'ai apprécié lors de mon semestre d'internat réalisé au sein du service de nutrition parentérale, semestre au cours duquel vous avez répondu à mes questions d'orientation professionnelle. Vous m'avez fait partager votre expérience personnelle, ce qui a attisé ma curiosité et va me permettre de découvrir le monde des grandes instances de santé lors de ma dernière année d'internat.

## **A Madame le Docteur Magalie Baudrant-Boga, Directrice de Thèse**

Merci d'avoir accepté de m'accompagner tout au long de ce travail, de m'avoir fait partager tes analyses et tes points de vue, et surtout merci pour le temps accordé à la réalisation de ce projet.

Merci de m'avoir motivé durant les phases clés de ce travail.

Ce fut un réel plaisir de travailler à tes côtés durant mon semestre de pharmacie clinique au sein du service de diabétologie.

Et enfin, je te remercie d'avoir stimulé mon esprit critique, qualité nécessaire à la clairvoyance de tout professionnel de santé.

Je te prie de trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

**A Monsieur le Professeur Serge Halimi, Co-Directeur de thèse**

Vous m'avez proposé ce sujet d'étude passionnant et d'actualité, et vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse, je vous en remercie très sincèrement.

Merci également pour votre amabilité et votre implication pédagogique auprès de vos internes. Le semestre d'internat passé au sein de votre service fut particulièrement enrichissant et apprécié.

**A Monsieur le Dr Hans-Martin SPATH,**

Vous m'avez fait découvrir ce domaine riche et au combien intéressant qu'est l'économie de la santé, et dans lequel j'ai décidé d'orienter mon sujet de Thèse.

Je vous remercie d'avoir immédiatement accepté de me guider dans cette étude, de m'avoir fait partager vos connaissances, votre expertise, et surtout merci pour votre disponibilité lors de mes nombreuses sollicitations.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma gratitude.

Je remercie également,

**Le Professeur Françoise Carpentier, le Dr Jérôme Fauconnier et Le Dr Guillaume Debaty** qui ont accepté de m'aider et m'ont permis le recueil des données nécessaires à cette étude au sein du Service d'Accueil des Urgences, du Département d'Information Médicale et du SAMU du CHU de Grenoble

**Le Dr Dominique Pham**, Médecin-colonel au sein du Service départemental d'incendie et de secours de l'Isère, pour son aide dans ce recueil de données et sa disponibilité.

**Le Dr Sophie Logerot**, qui m'a fait profiter de son savoir en pharmacovigilance et m'a fourni les données bibliographiques en sa possession concernant les hypoglycémies iatrogènes.

**A mes Parents**, qui m'ont soutenu, aidé et conseillé toutes ces années.

Merci de m'avoir permis de réaliser de si belles études.

**A Fioflo**, ma sœur que j'admire, qui me fait tant rire, et qui me prodigue de si bons conseils.

**A Coco**, mon petit frère, avec qui je partage tant de passions et de bonheurs. Merci pour la relecture.

**A ma famille, grands-parents, marraine, oncles, tantes et cousins** qui me font l'honneur et la joie de venir des quatre coins de France pour partager ce moment.

J'ai la chance de vous avoir autour de moi depuis mon enfance.

**A Fredo et Céline**, mes amis d'enfance.

**A Mike**, et nos années lycée.

A mes compagnons d'armes de la faculté de Grenoble : **Sundaï, Lolo, Pierrot GT, Jéjé, Bonus, Matteo, Le joate, MattMatt, Pierrot B, ma Mathou**, sans oublier bien sûr les 4 fantastiques : **Nelly, Néness, Chocho et Caro** (qui m'a particulièrement encouragé durant ces derniers mois de Thèse). Que de belles années et de grandes aventures en votre compagnie !!!

A mes Co-internes et amis du CHU de Grenoble avec qui j'ai partagé gardes, soirées et week-ends durant ces trois années d'internat, et avec qui j'ai découvert tant d'autres régions : **Max le chapelier, Clairette, la Loge , Montpell<sup>2</sup>, Miss Mout, Laura, Prupru, Gautier, Lepoulet, Delphine, Anne-so et Yvan**.

A mes co-internes de Diabéto : **Maumau, Claire, Benoit**, votre rencontre et ce semestre en votre compagnie resteront un excellent souvenir.

A mes chéries de la Nut : **Valou, Elo, Laure et Meyline** (ma fidèle partenaire de Rock).

A la fine équipe : **Ali, Bapt, Tanguy (mon binôme d'internat)** et **Anto!**

Et enfin, une pensée pour **Mr Jean Laturaze**, ancien Doyen de la faculté de pharmacie de Grenoble, qui a été mon premier professeur de Biochimie métabolique et moi son dernier étudiant...

Merci à tous

# TABLE DES MATIÈRES

<b>INDEX DES TABLEAUX</b> .....	<b>10</b>
<b>TABLE DES ANNEXES</b> .....	<b>11</b>
<b>GLOSSAIRE</b> .....	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>13</b>
<b>I. LES HYPOGLYCÉMIES : RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES, ET DÉFINITION</b> .....	<b>18</b>
<b>II. CAUSES DES HYPOGLYCÉMIES IATROGÈNES</b> .....	<b>22</b>
II.1. Les hypoglycémies induites par des agents non antidiabétiques .....	24
II.2. Les hypoglycémies factices .....	28
II.3. Toxicité hépatique et hypoglycémie.....	29
<b>III. CONSÉQUENCES ET PRISE EN CHARGE DES HYPOGLYCÉMIES</b> .....	<b>30</b>
III.1. Conséquences cardiovasculaires .....	31
III.2. Conséquences sur les fonctions cognitives.....	33
III.3. Prise en charge des hypoglycémies .....	34
<b>IV. PRINCIPALES ETUDES DISPONIBLES SUR L'EVALUATION DES HYPOGLYCEMIES IATROGENES</b> .....	<b>35</b>
<b>V. QU'EN EST-IL DU RETENTISSEMENT ÉCONOMIQUE DES HYPOGLYCÉMIES IATROGÈNES ?</b> .....	<b>45</b>
V.1. Etude Suédoise: The economic and quality of life impact of hypoglycemia.....	48
V.2. Etude Suédoise: Cost of Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes in Sweden	52
V.3. Etude Européenne: Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries.....	57
V.4. Etude Américaine: The Incidence and Costs of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes ....	62
V.5. Etude Française: Fréquence et coûts des séjours hospitaliers pour hypoglycémie en France en 1995 .....	68
<b>VI. MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>73</b>
VI.1. Calcul de l'incidence des hypoglycémies sévères chez les patients DT2.....	76
VI.2. Recueil et analyse des données démographiques et cliniques.....	77
VI.3. Evaluation médico-économique.....	78
<b>VII. RÉSULTATS</b> .....	<b>84</b>
VII.1. Incidence des hypoglycémies sévères chez les patients DT2.....	85
VII.2. Données démographiques et cliniques de l'échantillon .....	86
VII.2.a. Répartition en âge et sexe de l'échantillon.....	86
VII.2.b. Analyse des trajectoires suivies par les patients pris en charge par le SDIS.....	86
VII.2.c. Analyse des moyens par lesquels les patients ont été conduits au SAU .....	87
VII.2.d. Glycémie du patient à sa prise en charge.....	87
VII.2.e. Circonstances de survenue des accidents hypoglycémiques sévères .....	88
VII.2.f. Traitement antidiabétique du patient au moment de l'événement.....	89
VII.3. Données économiques.....	92
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>93</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>106</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>109</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>114</b>
<b>SERMENT DES APOTHICAIRES</b> .....	<b>118</b>

# INDEX DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b> : Profil des patients pris en charge .....	86
<b>Tableau II</b> : Répartition des trajectoires suivies par les patients DT2 pris en charge par le SDIS de l'Isère.....	86
<b>Tableau III</b> : Répartition des services impliqués dans le transport des patients de DT2 en situation d'hypoglycémie sévère au SAU du CHU de Grenoble .....	87
<b>Tableau IV</b> : Glycémie moyenne relevée à la prise en charge du patient .....	87
<b>Tableau V</b> : Circonstances de survenue des accidents hypoglycémiques sévères chez les patients DT2 .....	88
<b>Tableau VI</b> : Fréquence des lignes de prescriptions d'antidiabétiques.....	89
<b>Tableau VII</b> : schémas thérapeutiques prescrits aux patients pris en charge et fréquences associées.....	90
<b>Tableau VIII</b> : Répartition des différents principes actifs impliqués dans la classe des sulfamides hypoglycémiants.....	91
<b>Tableau IX</b> : Tableau récapitulatif des coûts calculés.....	92

## TABLE DES ANNEXES

<b>Annexe 1:</b> Position des experts ADA-EASD sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 : une stratégie centrée sur le patient (version réalisée en langue française par la SFD).....	115
<b>Annexe 2:</b> Review : Hypoglycemia : an overview of hypoglycemia, quality of life and impact on costs.....	116

## **GLOSSAIRE**

ADA : Association Américaine du Diabète

ADO : Antidiabétique Oral

DIM : Département d'Information Médicale

DT2 : Diabétique de Type 2

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

ENTRED : Echantillon National Représentatif des patients diabétiques

EASD : Association Européenne pour l'Étude du diabète

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1c : Hémoglobine glyquée

NICE : National Institute for Clinical Excellence

SAU : Service d'Accueil des Urgences

SDIS : Service Départemental d'Incendie et de Secours

SFD : Société Francophone du Diabète

# **INTRODUCTION**

Une hypoglycémie est une baisse du taux de sucre (la glycémie) dans le sang en deçà de la normale. Celle-ci est considérée comme iatrogène si elle est causée par la prise d'un médicament, comme ce peut être le cas chez les patients diabétiques. En effet, le diabète étant une hausse de la glycémie au delà des valeurs normales, les hypoglycémies chez ces patients sont dues aux médicaments hypoglycémisants qui leur sont administrés.

Il existe divers degrés de sévérité pour les hypoglycémies. Une hypoglycémie sévère est définie comme toute hypoglycémie ayant nécessité l'intervention d'une tierce personne pour corriger l'état du patient. Une hypoglycémie se définit comme bénigne si celle-ci est résolue par une prise alimentaire par le patient lui-même. La valeur seuil de glycémie pour laquelle un patient est considéré en état d'hypoglycémie varie d'une étude à l'autre.

Actuellement les hypoglycémies d'origine iatrogène chez le diabétique sont au cœur des débats, suite à la publication des méga-études : ACCORD [1], VADT [2] et ADVANCE [3].

Les données manquent au sujet de la prévalence des hypoglycémies iatrogènes chez les patients diabétiques de type 2 (DT2), ce qui est susceptible de nuire à une prise en charge globale optimale du patient DT2 par les professionnels de santé. Quelques chiffres apparaissent dans la littérature médicale, et ces dernières années plusieurs études commencent à être effectuées et publiées dans ce domaine [4].

Le manque de données concerne la fréquence de survenue des hypoglycémies, leur degré de gravité, leurs causes (antidiabétiques oraux ou insuline) ; ainsi que sur leur impact économique, leur coût pour la société, et les conséquences pour les patients eux-mêmes.

Dans la littérature, l'incidence de cet effet indésirable grave, varie selon les études et selon le pays étudié.

Quelques raisons expliquent en partie cette diversité des données et la probable sous-estimation de survenue de ces événements.

Tout d'abord, dans la majorité des études en lien avec cette thématique, les données récoltées et analysées sont purement déclaratives et non-observées. En effet les investigateurs se basent sur les déclarations des patients eux-mêmes. Certaines

études ont toutefois comparé la déclaration de survenue d'hypoglycémie par le patient lui-même avec celles effectuées par leur conjoint et/ou famille proche. Les écarts sont flagrants : les proches déclarent nettement plus d'épisodes hypoglycémiques sévères 2,7 vs. 1,6 épisodes par patient/an ( $P < 0,001$ ) [5]. Ceci peut s'expliquer par le fait que le patient a une perception différente de l'état d'hypoglycémie par rapport à ses proches. Il peut par exemple rencontrer des troubles transitoires au moment de ces événements l'amenant ainsi à sous estimer involontairement la survenue d'hypoglycémies. Un autre élément de réponse semble résider dans la crainte des patients que la déclaration de ces accidents hypoglycémiques impacte négativement sur leur emploi ou les expose au risque de la perte de leur permis de conduire, de surcoût d'assurance etc... Ainsi certains patients ignorent délibérément ces événements et ne les déclarent pas y compris dans le cadre de ces études.

Enfin les hypoglycémies nocturnes en partie ignorées ou non ressenties accroissent la sous-estimation de ces accidents iatrogènes.

Il serait tout de même possible d'évaluer plus précisément la fréquence de survenue des hypoglycémies iatrogènes chez les patients diabétiques en faisant appel au monitoring continu de la glycémie, ce qui a été effectué lors de récentes études prospectives [6].

Une dimension de cette question concerne les différentes thérapeutiques à disposition des praticiens et les recommandations récemment proposées par des sociétés savantes (ADA-EASD et SFD) prennent en compte le risque d'hypoglycémie dans le choix du traitement [7]. A l'heure actuelle, les incrinomimétiques, dernières molécules antidiabétiques mises sur le marché (analogues du GLP-1 et inhibiteurs des DPP4) sans ou presque sans aucun risque de provoquer des hypoglycémies peuvent être une alternative aux anciennes molécules telles que les sulfamides hypoglycémisants, les glinides qui sont de par leur mécanisme d'action capables de générer des hypoglycémies.

Les hypoglycémies, outre le risque cérébral immédiat majeur qu'elles représentent pour le patient, sont incriminées aujourd'hui dans l'accroissement d'évènements cardiovasculaires et de la mortalité globale des personnes diabétiques de type 2. C'est la raison principale d'un assouplissement des objectifs d'HbA1c proposé par le

statement ADA EASD d'avril 2012. C'est aussi un obstacle dans la prise en charge du patient à long terme : qualité de vie, problèmes de fringale et de grignotages qui peuvent en plus générer des rebonds hyperglycémiques, et à terme une prise de poids.

Les seules données disponibles à l'heure actuelle sont des études menées pour l'obtention d'AMM études de phases 2 ou de phases 3 ou leurs extensions. Le but de ces études était de démontrer la non-infériorité des nouvelles thérapeutiques en terme d'abaissement de l'HbA1c et d'effets indésirables (hypoglycémies, poids) en les comparant aux données obtenues avec traitement jusqu'alors le plus souvent retenu comme la référence : une bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant. Peu d'études entre ces deux classes médicamenteuses, ont été menées dans la vie quotidienne des patients pour analyser la différence de survenue d'événements iatrogènes: hypoglycémies surtout sévères et plus accessoirement prise de poids [8].

On sait par ailleurs que le prix des différentes stratégies varie considérablement entre les nouvelles et les anciennes molécules d'autant que ces dernières ont été génériquées : en moyenne le prix mensuel d'un traitement pouvant s'échelonner d'environ 10 à 45 € et 110 à 160 € mensuels selon la classe utilisée. Il faut certes nuancer ces données par le fait qu'une partie du prix de ces molécules est ensuite reversée à la caisse nationale d'assurance maladie (CNAM). Si le coût des évènements hypoglycémiques évités était significativement élevé il pourrait être mis en balance dans le choix thérapeutique en plus d'autres arguments plus directement médicaux.

L'objectif de ce travail a été de définir l'hypoglycémie chez le patient diabétique : sa physiopathologie, ses causes, sa prise en charge, et de déterminer ses conséquences cliniques et économiques. Une analyse de la littérature médicale internationale a été réalisée afin d'analyser les données en notre possession et les méthodes d'évaluation utilisées jusqu'ici.

Cette analyse a permis de sélectionner plusieurs critères pertinents afin de proposer une méthodologie en vue de réaliser une étude médico-économique. Le triple objectif de cette étude était de :

- définir en France, l'incidence de survenue de ses évènements,
- obtenir les données cliniques et épidémiologiques en lien avec ces accidents ; données jusque là peu nombreuses au niveau national,
- évaluer leur coût économique pour la CNAM.

Une fois l'hypoglycémie définie, la faisabilité de la méthode de recueil des données a été testée. Les résultats obtenus ont ensuite été traités et discutés.

# **I. LES HYPOGLYCÉMIES : RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES, ET DÉFINITION**

Dans un premier temps, effectuons un rappel physiologique concernant l'apparition des signes cliniques d'une hypoglycémie [9], [10].

La première réponse de l'organisme à une chute de la glycémie est une diminution de la sécrétion d'insuline par le pancréas afin d'augmenter la glycogénolyse et la néoglucogenèse hépatique.

Puis, lorsque la glycémie descend autour de 0,65g/l (3,7 mmol/l), ce sont les hormones de la contre-régulation qui interviennent : le glucagon qui va stimuler la néoglucogenèse hépatique ainsi que la glycogénolyse, puis l'épinéphrine qui va agir de la même manière.

Une fois cette première barrière de régulation dépassée, si la chute de la glycémie se poursuit, c'est alors au tour de deux autres hormones de la contre-régulation d'intervenir, le cortisol d'une part et l'hormone de croissance d'autre part. Elles vont agir au niveau périphérique de manière à stopper l'action de l'insuline sur les muscles et ainsi bloquer la captation du glucose par ces tissus.

Les manifestations cliniques qui peuvent être observées sont neurologiques et psychiatriques (signes adrénurgiques, qui sont des signes d'alarme) : irritabilité, tremblements, pâleur, anxiété, tachycardie, palpitations, sudation, poussée tensionnelle, fringale, asthénie.

Cependant, ces signes sont non spécifiques et présentent une grande variabilité interindividuelle. En effet, ils peuvent se rencontrer dans toute situation de stress (agression, etc...) faisant intervenir la régulation adrénurgique.

Ensuite, lorsque la glycémie atteint des niveaux particulièrement bas (0,35g/l soit 2,0 mmol/l), les signes de neuro-gluco-pénie apparaissent en réponse à un apport insuffisant de glucose au cerveau (substrat énergétique exclusivement utilisé par ce dernier).

L'apparition des signes de neurogluco-pénie commence par les signes corticaux se caractérisant par la désorientation, la confusion et des troubles de l'élocution.

Ensuite, pour des cas d'hypoglycémies plus profondes, ce sont les signes mésencéphaliques qui apparaissent : crise comitiale, diplopie, hémiparésie.

Enfin, surviennent les signes myélocéphaliques qui se caractérisent par un coma, généralement agité. A ce stade, ces signes ne peuvent plus disparaître en l'absence d'intervention médicale.

Lors de la répétition des épisodes d'hypoglycémies, en particulier chez le diabétique traité par insuline, les seuils de sécrétion des hormones de « contre-régulation » s'abaissent, les symptômes neurovégétatifs s'atténuent ou sont retardés, de sorte que les symptômes de dysfonction cérébrale sont au premier plan

Le diagnostic d'une hypoglycémie est généralement aisé dans le contexte du diabète traité par insuline, sulfonurées (sulfamides hypoglycémifiants) ou glinides. En dehors de ce contexte, le diagnostic peut être difficile et la démarche diagnostique demande beaucoup de rigueur et suit deux étapes répondant aux bonnes pratiques cliniques : celle du diagnostic positif puis celle du diagnostic étiologique. Une recommandation internationale a été décrite dans le *journal of clinical Endocrinology and metabolism* [11].

Le diagnostic de malaise hypoglycémique repose sur la présence de *la triade de Wipfel* :

- signes cliniques de malaise contemporains,
- signes biologique : glycémie basse (La glycémie seuil habituellement retenue pour le diagnostic d'une hypoglycémie en dehors du diabète est de 0,50 g/l (2,8 mmol/l). Chez le diabétique, la valeur retenue est 0,60 g/l (3,3 mmol/l).
- correction des symptômes par une prise alimentaire glucidique lors d'une hypoglycémie légère ou bénigne et par une prise en charge médicale adaptée en cas d'hypoglycémie sévère

Notons que la prise de sang doit se faire au moment du malaise et avant toute intervention de correction. Celle-ci doit être analysée par un laboratoire (les glycémies digitales ne doivent servir qu'à la titration des médicaments ou au

diagnostic d'hypoglycémie chez un patient diabétique connu, mais sont sans valeur diagnostique chez un patient non-diabétique).

Il convient également de s'assurer que les tubes de prélèvements contiennent un inhibiteur de la glycolyse, sans quoi les hématies, leucocytes et thrombocytes seront amenés à consommer le glucose dans le tube durant le transport au laboratoire afin de survivre ce qui faussera naturellement le résultat de la glycémie et l'on parlera de pseudo-hypoglycémie.

Si on ne peut obtenir chez un patient symptomatique un dosage fiable de la glycémie, il faut envisager une épreuve de jeun. Lorsqu'elle est bien conduite en milieu spécialisé pendant 72 heures, elle apporte le diagnostic dans 99% des cas.

Le diagnostic étiologique a lieu ensuite. Parmi les principales causes d'hypoglycémie retrouvées sont : l'alcoolisme (alcoolisation aiguë, massive), l'insuffisance hépatique grave, l'insuffisance rénale terminale, l'insuffisance surrénalienne entraînant un déficit des hormones de la contre-régulation, le sepsis, l'hypoglycémie auto-immune avec auto-anticorps anti-insuline. Les hypoglycémies d'origines iatrogènes représentent également une des causes majeures, nombre de médicaments peuvent être impliqués, mais ce point sera détaillé ultérieurement. Une fois toutes ces causes médicales et iatrogènes éliminées, alors on recherche la présence d'un insulinome par une exploration iconographique. L'écho-endoscopie pancréatique étant l'examen de référence en première intention.

Le seuil de déclenchement des réactions cérébrales est variable d'un individu à l'autre. Si le patient est habitué à être constamment en hyperglycémie, ce seuil peut être relativement élevé et à l'inverse un patient faisant régulièrement des hypoglycémies peut voir ce seuil s'abaisser et être à l'origine d'une certaine tolérance clinique : les manifestations de l'hypoglycémie étant alors atténuées. Ceci est d'autant plus dangereux qu'il n'existera plus ou peu de signes annonciateurs de l'hypoglycémie s'exprimant uniquement à un stade avancé d'emblée par un coma hypoglycémique, une perte de conscience brutale.

## **II. CAUSES DES HYPOGLYCÉMIES IATROGÈNES**

Actuellement, 20% des accidents iatrogènes justifiant une hospitalisation résultent d'une hypoglycémie [12]. Il existe plusieurs types d'hypoglycémies iatrogènes :

- la majorité est liée aux effets indésirables des antidiabétiques: insuline, sulfonylurées, glinides [13].
  
- celles induites par des médicaments non antidiabétiques à visée cardiologique, infectiologique, etc... Dans 96% des cas, ces accidents surviennent à posologie normale. Ils sont souvent associés à d'autres causes physiopathologiques du type insuffisance rénale, insuffisance hépatique, hypoxie, dénutrition, etc...
  
- les hypoglycémies factices dues à une auto-injection volontaire d'insuline ou auto-administration volontaire d'antidiabétiques oraux.
  
- Autres causes physiopathologiques : les hypoglycémies résultant d'une toxicité éthylique : l'alcool bloquant la néoglucogénèse en particulier lors d'une consommation aiguë.

## II.1. Les hypoglycémies induites par des agents non antidiabétiques

Les mécanismes à l'origine de ces événements sont divers.

### \* Mécanismes pharmacodynamiques :

- Hyperinsulinisme provoqué par la stimulation de la sécrétion d'insuline ou la réduction de sa dégradation (fluoroquinolones, antiarythmiques du type cibenzoline (Cipralan<sup>®</sup>) et disopyramide (Rythmodan<sup>®</sup>), inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS)
- Inhibition de la néoglucogénèse (tétracyclines, tramadol)
- Augmentation de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline (aspirine, tramadol)
- Toxicité pancréatique et hépatique : cytolysse pancréatique libérant l'insuline des cellules  $\beta$  (pentamidine : Pentacarinat<sup>®</sup>), cytolysse hépatique diminuant la néoglucogénèse (paracétamol à doses thérapeutiques chez l'enfant)

### \* Mécanismes pharmacocinétiques :

- Inhibition enzymatique des cytochromes CYP2C8 et 2C9 (clarithromycine, itraconazole, triméthoprime, fibrates) qui métabolisent les sulfamides et les glinides (risque de surdosage)
- Déplacement de la fixation aux protéines plasmatiques avec augmentation de la fraction libre active dans le sang (exemple : AINS et sulfamides hypoglycémifiants)

### Description des mécanismes et de la fréquence de survenue des hypoglycémies par molécule :

- **Aspirine** : elle peut rarement voir exceptionnellement provoquer des hypoglycémies à forte dose par stimulation de la recapture du glucose au niveau musculaire. Elle diminue la glycémie mais cette baisse de glycémie est rarement symptomatique et s'observe essentiellement quand les doses sont importantes ou si le patient est insuffisant rénal.

- **Tramadol** : on note une implication des différentes composantes centrales sérotoninergique et opioïde du Tramadol. L'activation des récepteurs  $\mu$  entraîne une augmentation de l'expression du gène de la protéine musculaire, transporteur de glucose, GLUT4, et une diminution de l'expression du gène d'une enzyme hépatique de la néoglucogenèse, PEPCK. Ainsi, le Tramadol augmente l'utilisation du glucose par les tissus périphériques via un mécanisme non insulino-dépendant et inhibe la néoglucogenèse.

- **ISRS (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)**: les antidépresseurs avec une composante sérotoninergique peuvent être à l'origine de perturbation de la glycémie chez le sujet diabétique. Le risque est notamment plus élevé avec des molécules de haute affinité (comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) et lorsque l'exposition est prolongée. La sérotonine conduit à la libération de d'endorphine en se fixant sur les récepteurs 5-HT<sub>7</sub> et stimule ainsi l'utilisation du glucose au niveau du muscle par l'activation de récepteurs opioïdes. Ce mécanisme n'est ni dose-dépendant, ni insulino-dépendant. L'hypoglycémie induite par la sérotonine n'est donc pas due à un défaut en hormones de contre-régulation, la sécrétion de celles-ci étant maintenue, voire supérieure chez un sujet sous sérotonine en cas d'épisodes hypoglycémiques répétés. Aucune fréquence n'a été retrouvée dans la littérature.

- **Bêtabloquants** : des cas sporadiques d'hypoglycémie ont été retrouvés, notamment chez des patients non diabétiques en post opératoire ou lors d'un exercice physique. Mais dans ces 2 situations, une augmentation de la sécrétion en hormones de contre régulation est observée.

A noter que la sécrétion d'insuline est en général inhibée par les effets alpha adrénergiques des catécholamines et facilitée par les effets beta adrénergiques. Ainsi les beta bloquants sont connus pour être pourvoyeurs d'hyperglycémie et peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie chez les patients diabétiques. Cet effet indésirable a été décrit chez le patient non diabétique, mais se retrouve en général sur un terrain à risque.

Les bêtabloquants non cardiosélectifs semblent plus souvent responsables d'hypoglycémies que les bêtabloquants cardiosélectifs [14], [15].

- **Fluoroquinolones** : leur effet se situe sur les canaux potassiques sensibles à l'ATP dans les cellules  $\beta$  pancréatiques. Aucune incidence n'a été retrouvée (une dizaine de cas rapportés retrouvés dans la littérature – données du service de pharmacovigilance CHU Grenoble)

- **IEC** : l'effet hypoglycémiant est constaté dans une étude montrant la réduction de survenue de diabète vs placebo ou à d'autres molécules antihypertensives.

Au vu de la présence du système rénine angiotensine dans les îlots pancréatiques, les IEC mais aussi les sartans auraient un effet bénéfique sur la fonction des cellules  $\beta$ .

A noter : certains sartans (telmisartan et irbesartan) ont en effet agoniste partiel sur le PPAR  $\gamma$ , ce qui peut augmenter la sensibilité à l'insuline [16], [17], [18].

La fréquence retrouvée pour l'Enalapril, le Captopril, le Lisinopril reste très rare

- **Quinine** : elle induit fréquemment une augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas. Dans une étude réalisée chez 151 patients traités pour paludisme, une hypoglycémie associée à une hyperinsulinémie a été décrite chez dix-sept patients [19].

- **Pentamidine** : une hypoglycémie immédiate suivie d'une hyperglycémie secondaire a été associée à une nécrose pancréatique et une hyperinsulinémie. Le mécanisme serait une toxicité directe de la pentamidine sur les cellules bêta des îlots de Langerhans entraînant dans un premier temps un relargage d'insuline et donc une hypoglycémie, suivie par un déficit insulinaire et donc une hyperglycémie et éventuellement, un diabète insulino-dépendant. Ce mécanisme semble analogue à celui de la streptozocine. La fréquence est rare [20].

- **Disopyramide** : les mécanismes incriminés sont, soit plutôt une hyperinsulinémie, soit une gluconéogenèse inefficace. La survenue d'hypoglycémie sous disopyramide est rare voir exceptionnelle. Les hypoglycémies ont surtout été décrites chez les insuffisants rénaux ou hépatiques [21].

- **AINS (Anti-inflammatoire non stéroïdiens)** : certains AINS comme l'ibuprofène peuvent être rarement voir occasionnellement impliqués. Néanmoins, ces cas peuvent être biaisés car certains surviennent chez des patients diabétiques traités par sulfonylurées. Le mécanisme est non élucidé.
  
- **Tétracyclines** : induisent une insuffisance hépatique, mais il s'agit de cas qui restent isolés.
  
- **Cotrimoxazole (Sulfaméthoxazole, triméthoprime)** : son implication est due à la présence d'un sulfamide dans sa composition. Des cas d'hypoglycémie ont été observés chez les patients non diabétiques. Ils apparaissent habituellement après quelques jours de traitement.
  
- **Cibenzoline** : quelques rares cas d'hypoglycémie ont été rapportés lors d'un traitement par cibenzoline. Chez l'animal, l'effet insulinosécréteur de ce médicament a été démontré expérimentalement [22].

## **II.2. Les hypoglycémies factices**

Elles concernent à la fois les sujets sains et les sujets diabétiques ayant provoqué volontairement un surdosage ; elles se présentent sous la forme d'un tableau d'hypoglycémie organique associé à un hyperinsulinisme [12].

Lors de la prise cachée d'insuline, le patient présente une hypoglycémie, une hyperinsulinémie mais un taux effondré du peptide-C (marqueur de la production endogène d'insuline). Par contre dans le cas d'une prise cachée d'antidiabétiques oraux, le dosage du peptide C ne permet pas de faire le diagnostic d'intoxication volontaire. Le dosage des sulfamides hypoglycémifiants et des glinides dans les urines peut dans ce cas être envisagé.

Ces patients présentent souvent des antécédents psychiatriques et sont en contact avec le milieu médical voire sont des professionnels de santé ce qui leur offre un accès plus facile aux médicaments.

### **II.3. Toxicité hépatique et hypoglycémie**

Le foie est le principal organe régulateur de la glycémie de par son rôle joué dans la néoglucogenèse et la glycogénolyse. Toute altération de ces fonctions induit un risque majeur d'hypoglycémie [12].

L'alcool est le principal agent toxique à l'origine d'hypoglycémie, qu'elle soit induite par une consommation aiguë ou régulière (dose-dépendante). La problématique de la prise en charge de ce type de patient réside dans le fait que tout sujet en état d'ébriété perçoit mal les prodromes d'une hypoglycémie d'une part et qu'il est difficile pour l'entourage de discerner l'état d'ébriété des symptômes de l'hypoglycémie d'autre part.

### **III. CONSÉQUENCES ET PRISE EN CHARGE DES HYPOGLYCÉMIES**

### III.1. Conséquences cardiovasculaires

L'Etude ACCORD (*Action to control cardiovascular risk in diabetes*) [1], publiée en juin 2008, a ouvert un débat sur les risques cardiovasculaires de l'hypoglycémie et la surmortalité chez les patients Diabétiques de Type 2 (DT2). Elle est à l'origine des réflexions actuelles autour des objectifs glycémiques visés chez ces patients.

En effet, cette étude montre une augmentation de la mortalité cardiovasculaire chez les patients traités intensivement avec pour l'objectif l'obtention d'un Taux d'HbA1c < 6%. L'étude a été arrêtée au bout de 3,5 ans au lieu des 5 initialement prévus.

Les sujets du groupe intensif ont eu plus d'épisodes hypoglycémiques (taux d'hypoglycémie nécessitant une assistance médicale de 10,5 % dans le groupe intensif vs 3,5 % dans le groupe usuel;  $p < 0,001$ ), de gain de poids (3,5 kg en moyenne vs 0,4 kg) et de rétention liquidienne que les sujets du groupe usuel.

Néanmoins, le délai trop long entre la survenue des hypoglycémies et les évènements cardiovasculaires, a empêché de relier directement ces 2 évènements.

De plus, une étude rétrospective américaine a analysé le lien entre mortalité et taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) pendant 20 ans chez des patients DT2, et a montré une courbe en U avec un risque supérieur pour les HbA1c < 6,7% par rapport à des taux intermédiaires [23].

Enfin, Une Méta-analyse regroupant 102 études prospectives sur 700 000 patients a montré que des glycémies < 4,5 mmol (0,81g/l) sont associées à une augmentation du risque d'évènements cardio-vasculaires [24].

Plusieurs mécanismes pourraient expliquer un lien potentiel entre la survenue d'hypoglycémie et l'augmentation du risque cardiovasculaire associé [25].

Tout d'abord, des variations de la pression artérielle surviennent au cours d'une hypoglycémie. Au cours, d'une étude sur des patients DT1 et DT2, une relation temporelle a été observée entre la survenue d'une hypoglycémie et l'augmentation de la PA, or l'augmentation de la résistance périphérique et par conséquent l'augmentation de la post-charge cardiaque représente un facteur de risque cardiovasculaire [26].

Ensuite, A travers diverses études chez des patients sains et diabétiques, de nombreuses anomalies électrocardiographiques ont été observées lors d'un épisode d'hypoglycémie : aplatissement de l'onde T, allongement du QT, perturbation du segment ST, bradycardies sinusales, extrasystoles ventriculaires, le tout souvent associé à des douleurs angineuses [27], [28].

Enfin, l'inflammation joue également un rôle : des taux élevés de facteurs pro-inflammatoires et pro-athérombotiques ont été décelés lors des hypoglycémies provoquées par insuline chez des sujets sains et diabétiques [29]. En effet, l'hypoglycémie provoque une action pro-inflammatoire. De nombreux marqueurs voient leur taux sanguin particulièrement modifiés de façon contemporaine à la chute de la glycémie, (Protéine C réactive, TNF  $\alpha$ , IL-6 et IL-8, Facteur VIII, Facteur, VonWillebrand, certains facteurs de croissance : VEGF) ce qui induit des troubles de la coagulation, une augmentation de la viscosité plasmatique, réduit le flux capillaire, augmente l'activation des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles. Ces modifications physiologiques présentent donc un risque majeur pour les patients présentant une pathologie cardiovasculaire préexistante.

De plus, chez certains patients diabétiques, un phénomène appelé la neuropathie autonome touche les petites fibres amyéliniques des systèmes sympathique et parasympathique. L'atteinte du système nerveux autonome (le "micro-processeur" qui gère tous les mouvements automatiques des organes) est une particularité rare de la neuropathie diabétique. Il s'agit d'une altération, provoquée par la glucotoxicité, des fibres nerveuses autonomes à destination du cœur et des vaisseaux. Cette altération se traduit d'une part, par des anomalies dans le contrôle de la fréquence cardiaque (tachycardie de repos, intolérance à l'effort) ou de la fonction vasculaire (défaut de vasoconstriction entraînant une altération de la perfusion cérébrale et coronaire) et d'autre part, par la diminution ou l'absence de la douleur en cas d'ischémie myocardique silencieuse provoquant un diagnostic tardif et un retard de prise en charge. Ces effets peuvent se cumuler à ceux de l'hypoglycémie.

Le risque d'hypoglycémie apparaît plus élevé chez les patients plus âgés, ayant un diabète compliqué ou associé à diverses co-morbidités, par conséquent des niveaux glycémiques plus bas s'accompagnent d'une augmentation du risque

cardiovasculaire. L'hypoglycémie serait surtout un marqueur d'un terrain fragile et pourrait contribuer au mauvais pronostic cardiovasculaire [25].

### **III.2. Conséquences sur les fonctions cognitives**

Le cerveau est très sensible à l'hypoglycémie, car son métabolisme dépend exclusivement de l'apport de glucose. Le lien entre le diabète et les fonctions cognitives est très complexe et le retentissement des hypoglycémies suivant leur degré de gravité reste très discuté.

De nombreux facteurs sont impliqués dans l'apparition de troubles cognitifs chez le patient diabétique : l'âge, le diabète lui-même qui semble influencer sur les fonctions cognitives, les complications cardio-vasculaires (altération de la circulation cérébrale) et la sévérité ainsi que la fréquence des hypoglycémies [30].

Des études menées sur l'hypoglycémie chez le rat et l'analyse histologique chez des patients diabétiques décédés de comas hypoglycémiques montrent une nécrose ainsi qu'une atrophie des neurones au niveau de l'hippocampe et des régions corticales [31]. Les cellules cérébrales et de la moelle épinière semblent plus résistantes lors de ce phénomène.

Les conséquences cérébrales des hypoglycémies varient suivant le type de diabète et l'âge du patient. Les enfants et les sujets âgés présentent une fragilité des structures cérébrales supérieures au reste de la population. Les situations de neuroglucopénie répétées causent des troubles intellectuels lors du développement cérébral des enfants, alors que les conséquences de ces situations sur les fonctions cognitives des adultes de moins de 60 ans semblent beaucoup plus modestes.

Les hypoglycémies se manifestent physiquement par des troubles de l'humeur et du comportement dans un premier temps, ce qui empêche souvent les parents de déceler rapidement l'apparition d'une hypoglycémie chez les jeunes enfants, de plus ces derniers ont du mal à reconnaître et verbaliser leur ressenti.

Les hypoglycémies sévères et redondantes depuis l'enfance chez les sujets diabétiques de type 1 peuvent aboutir à l'apparition d'une encéphalopathie hypoglycémique : histologiquement et symptomatologiquement différente des démences.

Les conséquences de ces hypoglycémies sévères sont également supérieures chez les sujets âgés diabétiques de type 2 en raison de la prévalence des démences et de la fragilité cérébrale observées chez ce type de patient.

Il semble donc qu'une évolution de la prise en charge des patients diabétiques, visant des objectifs glycémiques personnalisés et adaptés à chaque patient, en fonction de différents critères cliniques, réduiraient l'incidence des hypoglycémies et leurs conséquences cardiovasculaires et cérébrales.

Enfin, associées aux conséquences médicales citées ci-dessus, les épisodes d'hypoglycémie vécus par les patients peuvent avoir des conséquences sur les activités quotidiennes des patients comme être à l'origine d'accidents du travail et/ou de la route.

Aucune étude n'a actuellement démontré de lien statistiquement significatif entre le diabète et les accidents de la route. Cependant, une étude menée par Cox et al, a montré que les hypoglycémies représentent un facteur de risque dans les accidents de la route, avec une incidence de survenue supérieure chez les patients diabétiques traités par rapport à la population générale [32].

Ce risque doit être particulièrement bien cerné par les patients diabétiques titulaires d'un permis de conduire [33].

### **III.3. Prise en charge des hypoglycémies**

L'hypoglycémie chez le patient diabétique peut être corrigée de différentes manières [10] :

- Ingestion de sucre (15 g, 3 morceaux), soda ou barre sucrée, uniquement chez des patients conscients.
- Chez les patients inconscients l'injection de glucagon, 1 mg (Glucagen kit ®), injection intramusculaire ou sous cutanée est facilement réalisable par la famille, et, à l'hôpital, plus simple chez les patients agités que l'injection intraveineuse directe d'une ou deux ampoules de soluté de glucose à 30%.
- Chez les patients traités par sulfonyles (sulfamides hypoglycémisants), l'injection de glucagon est contre-indiquée. Une perfusion de glucose doit être installée pour une durée supérieure à 2-3 fois la demi-vie de la sulfonyle en cause.

## **IV. Principales études disponibles sur l'évaluation des hypoglycémies iatrogènes**

L'analyse de la littérature permet d'identifier 4 études principales détaillées dans ce chapitre.

L'étude probablement la plus représentative a été récemment menée aux Etats-Unis [13]. Elle illustre particulièrement bien les problématiques abordées jusqu'à présent dans cet exposé.

Selon les données extraites du NEISS-CADES (National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance) qui regroupe les données des 58 grands hôpitaux nationaux, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2009, 265802 admissions aux urgences ont eu lieu en moyenne chaque année pour accidents iatrogènes chez des patients de plus de 65 ans ; 99628 d'entre elles ont été suivies d'une hospitalisation. Parmi ces accidents iatrogènes, ont été comptabilisés les réactions allergiques (5,6%), les effets secondaires survenus à doses thérapeutiques (27,7%) et les surdosages non-intentionnels (65,7%). Il apparaît tout d'abord que le nombre d'hospitalisations augmente avec les tranches d'âge, en effet celui-ci est 2 fois supérieur chez les adultes de plus de 85 ans par rapport à la tranche 65-69 ans.

Après les thérapeutiques anticoagulantes, les médicaments du système endocrinien sont impliqués dans 22,8% des hospitalisations. Quasiment toutes les hospitalisations attribuées à l'utilisation de médicaments du système endocrinien sont consécutives à la survenue d'une hypoglycémie (94,6%).

Les 4 molécules ou classes thérapeutiques majoritairement impliquées sur l'ensemble de ces événements sont la warfarine (33,3%), l'insuline (13,9%), les antiagrégants plaquettaires (13,3%) et enfin les antidiabétiques oraux (10,7%). Ainsi, ces 4 classes sont responsables des deux tiers des hospitalisations (67 %). Ces chiffres sont sensiblement identiques quelle que soit la tranche d'âge et le sexe du patient.

99,4 % des accidents sous insuline et 99,1 % de ceux sous antidiabétiques oraux proviennent de surdosages non-intentionnels. De plus, dans 15,4% des hospitalisations liées à l'insuline, une autre molécule était impliquée, principalement des antidiabétiques oraux (10,1%).

Enfin, le taux d'hospitalisations causées par la prescription d'insuline est de 19,1 hospitalisations pour 10000 prescriptions médicales, or celui-ci n'est que de 0,4 hospitalisation pour 10000 prescriptions pour les médicaments classés à haut risque

comme la Digoxine ou encore 1,1 hospitalisation/10000 prescriptions pour des prescriptions non conformes (posologie, durée de traitement, forme galénique, etc...).

Les auteurs incitent, au cours de leur discussion, l'ensemble de la communauté médicale à coordonner leurs efforts afin de repenser la prise en charge des patients traités par médicaments anti-thrombotiques ou antidiabétiques. Ceci afin de réduire d'une part les risques accrus pour ces classes de patients et d'autre part afin de diminuer le coût de prise en charge de ces événements indésirables qui se chiffrent à plusieurs millions de dollars US chaque année. Dans le cadre de la prise en charge des patients diabétiques, le besoin de redéfinir les recommandations en vigueur est évoqué.

Trois points clés peuvent être relevés dans cette étude :

- L'état physique et physiopathologique du patient diabétique, ayant un impact sur le risque d'événement iatrogène (risque augmenté avec l'âge, le nombre de complications associées...), reste l'élément central d'une décision de prise en charge qui se doit d'être la plus adaptée possible et personnalisée à la personne.
- La réalité d'une fréquence importante des événements iatrogènes hypoglycémiques
- Le besoin d'une remise en cause des recommandations: surveillance et monitoring de la glycémie, définition des objectifs glycémiques, critères de choix des stratégies médicamenteuses utilisées, développement de l'éducation thérapeutique du patient.

Une étude menée en Italie, et réalisée par l'université de médecine de Padoue, a recensé l'ensemble des patients diabétiques de type 2, admis au CHU pour la première fois, pour hypoglycémie avec ou sans coma, entre le 1er décembre 2001 et le 31 décembre 2007 [34]. Ces hypoglycémies ont été définies comme sévères du fait qu'elles aient nécessité une hospitalisation.

Sur les 126 patients sélectionnés et étudiés, 63 étaient traités par antidiabétiques oraux avec ou sans insuline basale et les 63 autres par insuline en schéma multi-injections.

Les résultats ont montré que les hypoglycémies dues aux traitements antidiabétiques oraux présentaient un risque supérieur (prévalence) de coma, ainsi qu'une durée de séjour et de l'état hypoglycémique du patient supérieure par rapport aux patients sous insuline.

Aucune différence significative n'a cependant été observée entre les deux types de traitement concernant la survenue de SCA (syndrome coronarien aigu) durant l'hospitalisation ainsi que sur la mortalité à long terme (suivi des patients sur 2 ans en post-hospitalisation).

Les antidiabétiques oraux étaient prescrits chez des patients DT2 âgés, ce qui réaffirme l'importance d'affiner les stratégies médicamenteuses et les objectifs glycémiques ciblés en regard de l'état physiopathologique du patient et des éventuelles complications associées.

L'étude observationnelle menée par l'**UK Hypoglycaemia Study Group** [6] a été réalisée auprès de 383 patients provenant de 6 centres médicaux au Royaume-Uni en 2 phases d'observation. Chacune de ces phases a duré entre 9 à 12 mois.

La fréquence des hypoglycémies, qu'elles soient légères (corrigée par le patient lui-même) ou sévère (intervention d'une tierce personne), a été évaluée à partir des retours d'expériences des patients, et par un monitoring des glycémies par capteurs de glycémie.

Cette fréquence a été mesurée pour 5 groupes de patients:

- patient DT2 traités par sulfonylurées : *fréquence annuelle : 0,1 épisode par patient*
- patients DT2 traités par insuline depuis moins de 2 ans : *0,1 épisode par patient*
- patients DT2 traités par insuline depuis plus de 5 ans : *0,7 épisode par patient*
- patients DT1 traités par insuline depuis moins de 5 ans : *1,1 épisode par patient*
- patients DT1 traités par insuline depuis plus de 15 ans : *3,2 épisodes par patient*

Cette étude a démontré qu'aucune différence significative n'a été observée concernant la fréquence de survenue d'hypoglycémies sévères pour des patients DT2 traités par sulfonylurées ou par insuline depuis moins de 2 ans, cependant la fréquence était supérieure pour les DT2 traités par insuline depuis plus de 5 ans.

Ce qui est particulièrement intéressant à noter est la fréquence nettement supérieure de survenue de ces hypoglycémies sévères chez les patients diabétiques de type 1 traités par insuline par rapport aux 3 groupes de patients DT2.

De plus, cette fréquence est également supérieure chez les DT1 traités depuis plus de 15 ans par rapport à ceux traités depuis moins de 5 ans.

L'ensemble de ces résultats montre que les patients DT1 semblent plus exposés aux hypoglycémies. Quelles en sont les raisons? L'insulinorésistance des patients DT2 aurait-elle un rôle protecteur sur ce versant-là?

Il apparaît surtout que la fréquence de ces effets indésirables augmente considérablement avec la durée de traitement par insuline. Chez les patients diabétiques, la perte de sécrétion de glucagon (hormone régulatrice de la glycémie en cas d'hypoglycémie) est contemporaine de la perte de sécrétion d'insuline, ce qui explique en partie la survenue aussi fréquente d'hypoglycémies chez les patients sous insuline. Ce résultat pose la question du suivi régulier de ces patients diabétiques insulino-traités et repositionne l'intérêt d'une approche éducative pluriprofessionnelle coordonnée.

Une étude observationnelle a été menée par le département de diabétologie et d'endocrinologie de l'hôpital St Louis (APHP) sur 400 patients de plus de 35 ans et provenant de 98 centres hospitaliers [35].

L'ensemble de ces patients était traité par une bithérapie associant sulfamides hypoglycémifiants et metformine depuis au moins 6 mois.

136 de ces patients soit 34 % ont reportés au moins une hypoglycémie au cours des 6 derniers mois. Parmi eux, 58% ont décrit avoir vécu un épisode bénin, 30 % un épisode modéré et 12 % un épisode sévère, nécessitant l'intervention d'une tierce personne pour corriger cet état hypoglycémique dont 3% ayant nécessité une intervention médicale.

L'ensemble des patients était soumis à deux questionnaires :

- *Hypoglycaemic fear survey II scale (HFS-II scale)* qui regroupe 18 items cotés de 0 (aucune inquiétude) à 5 permettant l'obtention d'un score représentatif du degré d'inquiétude du patient quant à la survenue d'hypoglycémie au quotidien.
- *EuroQol-5Dimensions (EQ-5D)* : questionnaire séparé en 5 domaines permettant une auto-évaluation par le patient de sa qualité de vie.

La survenue et le vécu d'hypoglycémies sont associés à une augmentation de l'inquiétude des patients vis à vis des hypoglycémies et une diminution de la qualité de vie de ces derniers.

En effet en ce qui concerne *l'HFS-II scale* : le score des patients ayant vécu au moins un épisode lors des 6 derniers mois est quasiment 2 fois supérieur à celui des patients stables (19,0 VS 10,2 ;  $P < 0,0001$ )

De même en ce qui concerne l'EQ-5D : le score reflétant la qualité de vie perçue par les patients ayant reporté une hypoglycémie est inférieur à ceux n'en ayant pas fait l'expérience (0,7 VS 0,8 ;  $P < 0,0001$ ). De plus, ce score décroît en fonction du degré de gravité de l'hypoglycémie ressentie : 0,82 (absence d'hypoglycémie) / 0,73 (hypoglycémie légère) / 0,70 (hypoglycémie modérée) / 0,54 (hypoglycémie sévère).

3 points sont plus particulièrement intéressants à retenir :

- La corrélation entre la survenue des hypoglycémies et le taux d'HbA1c varie d'une étude à l'autre : ceci étant lié à la définition de l'hypoglycémie selon si le critère correspond au taux de glucose sanguin ou à la sévérité de l'hypoglycémie ressentie (intervention d'une tierce personne)
- Les domaines de l'EQ-5D les plus touchés en terme de QALY (qualité de vie) pour les patients subissant les hypoglycémies se sont avérés être l'anxiété et la dépression
- L'absence de différence significative entre les groupes avec et sans hypoglycémie en ce qui concerne le poids et l'âge des patients alors que le fait d'être très actif physiquement et de suivre majoritairement les mesures hygiéno-diététiques recommandées sont des facteurs discriminants chez les patients sujets aux hypoglycémies.

Ces différentes études mettent en évidence la réalité de cette problématique de survenue d'événements hypoglycémiques, apportent différents éléments de discussion sur les facteurs de risque et posent la question de la pertinence des recommandations de la prise en charge des patients DT2 en vigueur sur le plan national et international.

Devant ce constat, une analyse des différentes recommandations émises par les sociétés savantes a été réalisée afin de déterminer si le risque d'hypoglycémie était retenu comme un des critères de choix d'une stratégie thérapeutique pour un patient donné.

Dans un premier temps, l'analyse portera sur les recommandations du NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) qui représente l'autorité de référence en santé au Royaume-Uni, et qui fait également référence en Europe pour sa méthodologie et son approche. Leur méthodologie est la suivante : plusieurs questions clefs, « Key clinical question », sont posées concernant l'utilisation préférentielle de telle ou telle thérapeutique face à telle ou telle situation pathologique. Puis un groupe d'experts analyse les diverses études publiées sur ce sujet dans la littérature médicale, les comparent à ce qui se fait en terme de bonnes pratiques médicales puis établit de nouvelles recommandations.

Les dernières recommandations concernant la prise en charge des patients DT2 datent de mai 2009 [36].

Les réponses formulées aux questions clefs se segmentent en 4 parties :

- effets sur l'HbA1c
- effets sur le poids du patient
- survenue des hypoglycémies
- qualité de vie

La problématique est donc traitée dans sa globalité, les recommandations ne sont pas basées uniquement sur le résultat en termes d'objectif glycémique.

En ce qui concerne les derniers agents antidiabétiques mis sur le marché :

1° L'ajout d'un inhibiteur de DPP4 en lieu et place d'un sulfamide hypoglycémiant (SU) en seconde ligne de traitement en association à la metformine, est recommandé lorsque le contrôle de la glycémie reste inadéquat (HbA1c > 6,5%)

- Si la personne présente un risque d'hypoglycémie ou si cette hypoglycémie pourrait engendrer de lourdes conséquences par exemple chez les personnes âgées, les personnes travaillant dans un contexte à risque de chutes et les conducteurs de poids-lourds, d'engins de chantier...

- Si la personne ne tolère pas les sulfamides hypoglycémiants ou si les sulfamides hypoglycémiants sont contre-indiqués

2° L'ajout d'un analogue du GLP-1 en troisième ligne de traitement en association à une bithérapie MF + SU, est recommandé lorsque le contrôle de la glycémie reste inadéquat (HbA1c > 7,5%)

- Si l'indice de masse corporelle (IMC = poids/taille<sup>2</sup>) > 35 kg/m<sup>2</sup> et que des troubles psychologiques et/ou médicaux sont associés à cette prise pondérale.

- Si IMC < 35 kg/m<sup>2</sup> et que la diminution de poids du patient améliorerait les comorbidités associées à cette obésité ou si l'utilisation de l'insuline aurait de graves conséquences en cas de survenue d'hypoglycémie dans la vie professionnelle de ce patient.

- Le traitement par analogue du GLP-1 sera maintenu que si, après 6 mois de traitement, il existe au moins 3% de perte de poids par rapport au poids initial et une diminution d'au moins 1% de l'HbA1c.

Les recommandations émises sur l'utilisation des nouveaux agents antidiabétiques sont donc les suivantes :

- Les inhibiteurs de DPP4 étant associés à un faible risque d'hypoglycémie en regard des risques sous SU, cette classe médicamenteuse doit donc être choisie préférentiellement en seconde ligne de traitement chez les patients diabétiques DT2 pour lesquels les hypoglycémies représentent un réel problème au quotidien, bien qu'un manque de preuves directes apparait pour le groupe des personnes âgées.
- Pour les analogues du GLP-1, cette option est non appropriée en seconde ligne mais l'est plutôt en 3ème ligne surtout dans les cas où la perte de poids

est essentielle. L'absence d'étude sérieuse évaluant les effets d'un switch insuline par analogue du GLP-1 est préjudiciable.

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) dicte de son côté les recommandations de bonnes pratiques pour les professionnels de santé. Son approche est différente, elle se base principalement sur l'efficacité clinique de chaque molécule, qu'elle classe en fonction de son niveau d'ASMR (amélioration du service médical rendu) et de SMR (service médical rendu). Les recommandations de l'HAS datant de 2006 se basaient sur des propositions de stratégies en regard d'un niveau d'HbA1c cible. De nouvelles recommandations de bonnes pratiques de prise en charge du patient diabétique de type 2 sont en cours d'élaboration et sont attendues pour la fin de l'année 2012.

En juin 2012, la Société Francophone du Diabète (SFD) présentait une traduction de la prise de position émise par l'Association Américaine du Diabète (ADA) et l'Association Européenne pour l'Etude du Diabète (EASD) sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients DT2 intitulée « une stratégie centrée sur le patient ».

Les points clefs des recommandations ADA-EASD 2012 sont les suivants [7]:

- Les objectifs de glycémie et de traitement doivent être individualisés.
- La metformine est le traitement de première ligne en dehors de ses contre-indications
- Après la metformine, il existe peu de données pour guider les prescripteurs. L'association à 1 ou 2 antidiabétiques, oraux ou injectables, est raisonnable en évitant autant que possible les effets indésirables.
- Autant que possible, toutes les décisions thérapeutiques devraient être prises de concert avec le patient en se concentrant sur ses préférences, ses besoins et ses valeurs.

Ainsi, un algorithme décisionnel a été défini pour le choix du second voir du troisième antidiabétique à associer à la metformine (*Annexe 1*).

Pour chaque patient, le praticien doit se baser sur 5 critères qui l'aideront à choisir la bi ou la trithérapie la plus adaptée:

- l'efficacité de la molécule sur la diminution de l'HbA1c en regard de l'objectif glycémique ciblé pour le patient.

- le risque d'hypoglycémie de la molécule.
- l'effet sur le poids de la molécule en regard de la nécessité d'une réduction pondérale et/ou des risques d'une prise de poids.
- les effets indésirables potentiels de la molécule (tolérance globale) pouvant avoir un impact clinique et/ou sur la qualité de vie du patient (impact sur son quotidien).
- le coût (question critique dans différents contextes et notamment pris en compte dans la situation où deux molécules présenteraient un bénéfice équivalent pour le patient).

Ces recommandations récentes, intègrent donc la question du risque d'hypoglycémie comme un des critères de choix de la stratégie thérapeutique pour un patient donné. Le choix de la stratégie thérapeutique s'inscrit désormais dans une réelle personnalisation de la prise en charge du patient diabétique.

**V. QU'EN EST-IL DU RETENTISSEMENT  
ÉCONOMIQUE DES HYPOGLYCÉMIES  
IATROGÈNES ?**

Quelques études médico-économiques ont été menées et publiées sur ce sujet depuis une petite dizaine d'années par les pays anglo-saxons et nord-européens principalement. Une revue de la littérature médico-économique actuellement disponible a permis d'analyser les différentes méthodologies et critères utilisés afin de sélectionner les critères pertinents au regard des questions posées et des objectifs visés par cette étude.

La première étape de cette revue de littérature a été de sélectionner les articles pertinents. Nous avons utilisé la base de données internationale, Medline. La recherche a été faite par mots-clefs : « hypoglycemia, iatrogenic, diabetes mellitus, economics » et à l'aide du MeSH. Après élimination des doublons, une douzaine d'articles ont été sélectionnés. Une lecture sélective des études a été réalisée intégrant deux critères discriminants, la méthodologie utilisée et le pays concerné. L'objectif de cette revue était d'identifier un maximum de points de vue différents sur ce sujet, et non une recherche d'exhaustivité.

La deuxième étape a été de définir une grille de lecture adaptée aux objectifs épidémiologiques et économiques de l'étude envisagée. Pour cela différentes sources officielles ont été utilisées et adaptées au sujet traité. Il s'agit du guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé, réalisé par le collège des économistes de la santé [37] et actualisé en 2011 [38] ainsi que du guide méthodologique publié en octobre 2011 par l'HAS intitulé « choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la Haute Autorité de Santé » [39].

La grille de lecture proposée permet de décortiquer chaque étude selon neuf critères :

1° Définition de l'hypoglycémie par les auteurs

2° Design de l'étude

3° Point de vue

4° Population d'analyse

5° Horizon temporel

6° Items de coûts recueillis, source des items recueillis et coûts réels unitaires

7° Expression des résultats

8° Analyse de sensibilité

9% Forces et faiblesses de l'étude : (limites de l'étude, sources de variabilité,...)

Cette revue de littérature commence par l'analyse de la review effectuée par Fidler et al. [40]

Il s'agit d'une synthèse des études publiées sur l'impact des hypoglycémies à la fois en termes de qualité de vie mais également en termes de coûts pour les systèmes de santé et la société.

Un tableau récapitulatif décrypte et compare les résultats obtenus par ces études de coûts (*annexe n°2*). Pour chaque étude est décrite la méthodologie utilisée selon 4 critères :

- La population étudiée (patients DT1, DT2 ou les deux)
- La définition de l'hypoglycémie (degré de gravité, type d'hypoglycémie analysée)
- Coûts calculés et items de coûts retenus
- Forces et faiblesses de l'étude

Les coûts dépendent de la sévérité de l'hypoglycémie, cependant il existe des variations importantes d'une étude à l'autre : le coût le plus faible évalué est de 82,90\$/épisode d'hypoglycémie sévère [41] quand le coût le plus élevé est de 3917 €/épisode dont 2807 € pour les coûts directs [42].

Ces différences sont le reflet de la disparité des critères sélectionnés d'une étude à l'autre : pays de l'étude, méthodologie utilisée pour la collecte des données, définition des degrés de sévérité de l'hypoglycémie, type de coûts inclus. De plus certaines études expriment leurs résultats en coût par épisode et d'autres en coûts annuels par patient.

## **V.1. Etude Suédoise: The economic and quality of life impact of hypoglycemia**

Selon une étude Suédoise, Les effets des hypoglycémies iatrogènes sont triples : tout d'abord, elles affectent la qualité de vie et le bien-être des patients. Ensuite, elles influent sur la santé des patients à court terme, en cas d'hypoglycémie sévère ayant nécessité une prise en charge médicale, et à long terme en pouvant modifier le comportement d'observance, des patients qui vivent des hypoglycémies à répétitions [41]. Ils peuvent en effet diminuer par eux-mêmes la posologie qui leur a été prescrite et/ou adapter leur schéma de prise. Ceci provoque en conséquence, une augmentation de leur taux d'HbA1c, ainsi que le risque de développer des complications. De plus, les hypoglycémies mènent souvent à des rebonds d'hyperglycémie.

Enfin, ces effets représenteraient un coût pour la société qui a été évalué dans cette étude.

### **Définition de l'hypoglycémie :**

Hypoglycémie = toute hypoglycémie ressentie par le patient et vérifiée biochimiquement par une glycémie < 3,3 mmol/l

Hypoglycémie légère = tout patient résolvant cet état en se resucrant de manière autonome

Hypoglycémie sévère = tout patient nécessitant l'assistance d'une tierce personne pour corriger son état.

### **Design de l'étude**

Etude rétrospective

### **Point de vue**

Sociétal

### **Population d'analyse :**

Patients diabétiques de type 2, âgés de plus de 35 ans, traités par ADO et/ou Insuline et suivis dans les 7 centres médicaux suédois participant à l'étude.

309 patients furent inclus.

L'échantillon fut divisé en deux : un groupe de patients révélant au moins un épisode hypoglycémique le mois précédent l'étude (115 patients soit 37% de l'échantillon), et l'autre groupe sans aucun accident hypoglycémique remarqué.

Cependant, seules les hypoglycémies sévères ont été considérées afin de déterminer l'incidence de ces événements et ainsi calculer le coût final par événement. Ainsi seulement 7 patients ont intéressé l'étude.

**Horizon temporel :**

1 mois

**Items de coûts recueillis :**

- Coûts directs médicaux (Coût correspondant aux soins de prise en charge de ces patients en hypoglycémie).

Les coûts réels unitaires retenus étaient les suivants : temps infirmier, temps médecin, utilisation d'une salle du service des urgences, appel téléphonique aux services de secours.

- Coûts indirects (coûts liés à la perte de productivité du patient) : coût moyen d'une journée travaillée en Suède.

Source : Institut national des statistiques suédois.

**Expression des résultats :**

Les Coût directs et indirects sont exprimés séparément :

Coûts directs : exprimés en Coût(\$)/épisode et Coût(\$) par patient DT2/mois

Coûts indirects : exprimés en Coût(\$)/patient DT2/mois

**Evaluation des coûts**

• Coûts directs : le coût moyen de prise en charge médicale d'une d'hypoglycémie sévère a été évalué à 82,90\$/épisode. Le coût par patient diabétique DT2 présentant au moins une hypoglycémie/mois est de 12,90 \$. Sur l'ensemble des patients DT2 de l'étude, le coût moyen d'une hypoglycémie par patient diabétique de type 2 est de 4,70\$/mois.

- Coûts indirects : le coût moyen d'une journée non travaillée en Suède est de 202,6 \$.

Ainsi, après avoir évalué les patients ayant été arrêtés suite à une hypoglycémie sévère iatrogène, et la durée de cet arrêt, il a été calculé que ce coût indirect était de 14,10 \$ par patient subissant au moins une hypoglycémie/mois ; soit sur l'ensemble des patients DT2 de l'étude : 5,30\$ par patient DT2/mois.

#### Evaluation du retentissement sur la qualité de vie :

3 questionnaires furent présentés aux patients

- L'EQ-5D (vu précédemment)
- L'HFS (vu précédemment)
- Un questionnaire de bien-être général dérivé de celui utilisé dans ***I'ULF study*** (étude suédoise sur l'évaluation des conditions de vie en Suède). Ce questionnaire était composé de 4 questions posées à l'ensemble des 309 patients de l'échantillon concernant leur bien-être général, à savoir :
  - Comment le diabète affecte-t-il votre vie quotidienne?
  - A quelle fréquence pensez-vous à votre maladie?
  - Comment qualifiez-vous votre vie par rapport aux autres gens?
  - Comment qualifiez-vous votre état de santé général?

Il est apparu une différence significative entre le groupe de patients asymptomatiques et le groupe de patients sujets aux hypoglycémies. Effectivement ces derniers apparaissent nettement plus impactés par leur pathologie.

#### Analyse de sensibilité :

Aucune analyse de sensibilité n'a été effectuée

#### Forces et faiblesses de l'étude :

Cette étude est intéressante et apporte les premières réponses chiffrées sur le coût d'une hypoglycémie sévère iatrogène pour la société. Néanmoins, elle présente plusieurs limites :

- La durée de l'étude, un mois seulement, est trop faible pour être représentative.
- La taille de l'échantillon : au final les données provenant de seulement 7 patients ont été utilisées. Sur 115 patients ayant révélé au moins un épisode hypoglycémique

au cours du mois précédent, seuls 7 ont rapporté au moins un épisode d'hypoglycémie sévère (incidence mensuelle = 2,3%) pour un total de 18 épisodes sur le mois passé. Ce qui donne un taux de 0,06 hypoglycémie sévère par patient/mois.

- Seules les hypoglycémies sévères ont été comptabilisées, or toutes les données (visites médicales, etc...) pour l'ensemble des patients de cette étude étaient disponibles, ainsi les coûts ayant suivi une hypoglycémie légère (nettement plus fréquentes) auraient pu être évalués.

N.B. : un constat établi au cours de cette étude fut que l'incidence des hypoglycémies était supérieure chez les patients traités par insuline que pour les patients traités par antidiabétiques oraux.

## **V.2. Etude Suédoise: Cost of Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes in Sweden**

Une autre étude suédoise [42], a estimé le coût des hypoglycémies pour l'ensemble de la population diabétique de type 2 à 4 250 000 € soit 14 € par patient diabétique de type 2 par an.

### **Définition de l'hypoglycémie par les auteurs**

Une définition non conventionnelle d'une hypoglycémie a été utilisée :

- Légère : hypoglycémie ayant nécessité uniquement l'intervention d'une personne de l'entourage (ami, famille,...)
- Modérée : hypoglycémie ayant nécessité l'intervention de personnel médical, mais sans hospitalisation
- Sévère : hypoglycémie ayant motivé une hospitalisation

### **Design de l'étude**

Etude rétrospective

### **Point de vue**

Sociétal

### **Population d'analyse**

L'objectif défini de cette étude est d'évaluer le coût des hypoglycémies chez les diabétiques de type 2 en Suède.

### **Horizon temporel**

Dans ce cas de figure, il est difficile de définir l'horizon temporel, les études utilisées n'ayant pas toutes la même durée, et n'ayant pas été réalisées la même année.

Cependant les résultats étant exprimés en coût par an, nous définirons ici un horizon temporel de 1 an.

### **Items de coûts recueillis**

Pour chacune de ces hypoglycémies, deux types de coûts sont analysés :

- Coûts directs médicaux et non médicaux

Il est important de décrire les coûts réels unitaires retenus :

Pour les hypoglycémies légères : seul le prix d'une injection de Glucagon a été retenu

Pour les hypoglycémies modérées: prix d'une visite à domicile par un praticien, prix d'une visite chez un médecin généraliste, prix d'un transport en ambulance, prix d'une consultation aux urgences.

Pour les hypoglycémies sévères : prix moyen facturé d'une journée d'hospitalisation pour ce GHS (groupe homogène de séjour) en Suède.

- Coûts indirects : coût moyen d'une heure travaillée en suède, donné aux auteurs par l'Institut national des statistiques Suédois.

La méthodologie des auteurs est la suivante :

Les données ont été récoltées de deux manières :

- Extraction des données enregistrées dans les bases de données nationales suédoises
- Utilisation des données publiées dans la littérature

Pour chacune des 3 catégories d'hypoglycémie définies, les auteurs ont utilisé des études différentes pour calculer le coût de chaque épisode.

Sur l'ensemble des données utilisées pour ce calcul, certaines présentent un faible risque d'incertitude, alors que d'autres données sont généralisées, extrapolées, adaptées à l'étude et présentent donc un risque d'erreur important et donc une faible fiabilité.

Pour illustrer ces propos, voici un exemple représentatif :

Pour le calcul des coûts représentés par la survenue d'une hypoglycémie « légère », les auteurs ont d'abord calculé les coûts directs = 26 € ce qui représente le prix d'une injection de glucagon (prix fixe suédois), dans ce cas précis, cette donnée représente une forte fiabilité.

En revanche, afin de calculer les coûts indirects les auteurs ont procédé de la manière suivante : Il leur a d'abord fallu calculer le nombre de jours d'arrêts de travail

consécutifs à ces évènements. Ils ont donc utilisés une étude basée sur un échantillon de 129 patients (échantillon faible, et donc puissance des données statistiques faibles). Ces patients étaient des patients DT1 de moins de 19 ans, le temps de perte de productivité/hypoglycémie a été évalué uniquement pour leurs parents, ces derniers étant actifs et devant prendre sur leur temps de travail pour s'occuper d'eux. Les auteurs ont ensuite posé l'hypothèse comme quoi ce temps devait être multiplié par deux (extrapolation des données de la littérature) pour un patient actif. Le résultat obtenu était de 1,76 h/événement, ce taux a ensuite était couplé à une valeur présentant une certaine fiabilité : le coût d'une heure travaillée en Suède charges comprise (données nationales) qui est de 21 €. Le coût indirect ainsi obtenu était de  $21 \times 1,76 = 37$  €/événement. Notons que le coût d'une heure travaillée en Suède ne peut être considérée comme sans incertitudes dans le cadre de cette enquête, car il s'agit d'une évaluation moyenne sur l'ensemble de la population Suédoise, or la population diabétique Suédoise appartient peut-être à une classe de salaires supérieurs ou inférieurs à cette moyenne.

Pour d'autres coûts les auteurs ont utilisé des incidences calculées lors d'études sur des patients DT1, puis ont considéré que ces incidences étaient les mêmes pour une population de DT2.

Dans ce genre d'exercice les auteurs doivent absolument être exhaustifs dans l'explication de leurs calculs, sinon le lecteur se retrouvera face à un problème de compréhension de la démarche mathématique et les résultats publiés perdront en puissance et en crédibilité.

Enfin, il s'agit d'un exercice particulièrement complexe, un véritable travail de biostatisticien.

Cette méthodologie présente donc une grande part d'incertitude et de variabilité. Le risque d'écart avec les coûts réels pouvant être faible mais aussi particulièrement importants.

### **Expression des résultats**

Les auteurs ont ici évalué le coût des hypoglycémies/patient DT2/an en Suède.

Ils ont également détaillé les coûts directs et indirects pour chaque type d'événement

Coût des hypoglycémies/Patient DT2/an = 14 €

Coûts directs/événements: hypoglycémie légère = 26 €, hypoglycémie modérée = 343,4 €, hypoglycémie sévère = 2806,8 €

Coûts indirects/événements: hypoglycémie légère = 37 €, hypoglycémie modérée = 45,3 €, hypoglycémie sévère = 1110,6 €

Coûts totaux/événement: hypoglycémie légère = 63 €, hypoglycémie modérée = 388€, hypoglycémie sévère = 3917 €

Le résultat diffère de celui exprimé dans l'étude précédente. Cette étude ayant utilisé une autre méthodologie [43], il est intéressant de la comparer à la précédente.

Il ne s'agit pas dans ce cas précis, d'une étude clinique basée sur le suivi d'un échantillon de patients : cette étude utilise de nombreuses informations et statistiques extraites d'études publiées dans la littérature.

### **Analyse de sensibilité**

Aucune analyse de sensibilité, n'a été réalisée au cours de cette étude.

### **Forces et faiblesses de l'étude :**

Forces :

- Les auteurs ont détaillé les coûts directs et indirects pour chaque type d'épisode hypoglycémique, l'expression structurée de ces résultats donne une vue d'ensemble des réponses à la problématique de départ, et facilite l'appréciation du résultat par le lecteur.

Cette méthodologie présente plusieurs biais :

- La définition de l'hypoglycémie sévère est non conventionnelle
- Les incidences des divers types d'hypoglycémies proviennent de différentes études
- Il y a une sous-estimation de l'incidence de ces événements, car certaines études utilisées pour ce calcul évaluaient uniquement le nombre de patients ayant ressenti au moins 1 épisode par an, par conséquent la totalité des épisodes n'a pas été prise en compte.

La discussion de cette étude abonde dans ce sens, certes cette méthodologie est validée par le milieu médico-économique et permet de conclure que ces évènements indésirables présentent effectivement un coût substantiel cependant d'autres études, et notamment des études prospectives sont nécessaires afin de mieux comprendre et évaluer l'ensemble des conséquences économiques qui en découlent.

- Absence d'analyse de sensibilité, or les résultats de cette étude présente un grand risque d'incertitude, du fait de la méthodologie utilisée.

- Il existe une réelle variabilité d'un pays à l'autre, les systèmes de santé et les coûts de prises en charge sont différents. De plus chacune des études utilisées dans cette évaluation présente une méthodologie différente, et les données publiées ne peuvent être comparables entre elles, certaines étant publiées à 10 ans d'intervalle. L'étude ci-dessous illustre cette problématique rencontrée.

### **V.3. Etude Européenne: Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries**

Cette étude a été menée sur trois pays de l'Union Européenne, elle a ainsi permis d'évaluer et de comparer d'un pays à l'autre le coût de prise en charge d'un épisode hypoglycémique sévère [44].

Les investigateurs possédaient certaines données connues au préalable, à savoir que le coût de traitement d'une hypoglycémie en Espagne était représenté à 65,4% par ses coûts directs et à 35,6% par ses coûts indirects.

De plus, le coût d'un épisode hypoglycémique en Espagne est considéré comme supérieur au coût de prise en charge d'une complication du diabète quelle qu'elle soit: rétinopathie, pied diabétique, dyslipidémie...

#### **Définition de l'hypoglycémie par les auteurs**

Seules les hypoglycémies sévères ont intéressé les auteurs de cette étude, selon eux, une hypoglycémie sévère se définit comme toute hypoglycémie ayant nécessité l'intervention d'une tierce personne pour corriger cet état.

#### **Design de l'étude**

Etude rétrospective

#### **Point de vue**

Sociétal

#### **Population d'analyse**

Cette étude a été menée sur 639 patients diabétiques recrutés en Allemagne (214), en Espagne (224) et Royaume-Uni (201) et ayant subi au moins un épisode d'hypoglycémie sévère au cours des 12 derniers mois (épisode le plus récent comptabilisé uniquement). Au total, 319 patients DT1 et 320 patients DT2 ont été inclus.

Les patients étaient divisés en 2 groupes : les patients diabétiques de type 1 (319 patients) et les patients diabétiques de type 2 (320 patients).

Chacun de ces groupes a été divisé en 3 sous-groupes :

- Groupe 1: hypoglycémie résolue par aide d'un ami ou d'un membre de la famille
- Groupe 2: hypoglycémie résolue par l'intervention d'un professionnel de santé
- Groupe 3: hypoglycémie sévère ayant nécessité une hospitalisation en service d'urgence

### **Horizon temporel**

Il s'agit d'une étude rétrospective sur un an.

### **Items de coûts recueillis**

Le coût moyen de prise en charge d'une hypoglycémie a été évalué pour chaque sous-groupe et dans chaque pays. La totalité des coûts directs, coûts liés aux soins avant (ambulance, intervention d'un médecin urgentiste, coût d'un appel des urgences, etc), et pendant l'hospitalisation (utilisation d'une salle d'urgence, traitements administrés, prix d'une chambre d'hospitalisation, etc) ainsi que les coûts du suivi post-hospitalisation (visite d'une diététicienne, consultation d'un diabétologue pour rééducation thérapeutique, etc) et coûts indirects (coûts liés à la perte de productivité au travail) ont été pris en compte.

Le coût moyen final a ensuite pu être calculé pour chaque groupe (DT1 et DT2) en pondérant le coût évalué pour chaque sous-groupe avec la fréquence de survenue des hypoglycémies.

Source des prix unitaires : Tarifs et coûts obtenus auprès des hôpitaux, ayant pris en charge les patients, et des instituts nationaux de statistiques de chacun des 3 pays.

Il est nécessaire de développer le raisonnement des auteurs : Une première donnée importante fut remarquée : le coût de prise en charge d'une hypoglycémie pour le sous-groupe 3 est en moyenne 3,5 à 8 fois supérieur au groupe 2 et 24 à 101 fois supérieur au groupe 1 suivant le pays.

Le coût de prise en charge d'un événement hypoglycémique sévère dans les sous-groupes 1,2 et 3 est quasiment le même voir légèrement supérieur chez les patients DT1 par rapport aux DT2. Cependant la fréquence des prises en charge

n'est pas du tout la même : Elle est significativement supérieure pour le sous-groupe 3 chez les patients DT2 que chez les patients DT1.

Ainsi, bien que la **fréquence de survenue des hypoglycémies dans leur ensemble, est supérieure chez les patients DT1, le coût de prise en charge est lui supérieur chez les DT2**. Ce qui s'explique de la manière suivante : en ce qui concerne la fréquence de survenue des hypoglycémies suivant les sous-groupes, on observe en moyenne une répartition 50%/50% entre les sous-groupes 2 et 3 pour les patients DT1 et 35%/65% pour les patients DT2. La population de patients DT2 se retrouve de façon prépondérante au sein du groupe 3 qui correspond à la prise en charge la plus onéreuse.

Au cours de la discussion l'hypothèse a été émise, comme quoi les patients DT2 présentent en plus de leur diabète, plusieurs facteurs de comorbidités et diverses complications. De plus, ces derniers sont souvent multi-traités, ce qui expliquerait ainsi la nécessité d'une prise en charge plus lourde lors de la survenue de ces accidents iatrogènes

### **Expression des résultats**

Les auteurs ont ici exprimés le coût moyen d'une hypoglycémie sévère (coût directs et coûts indirects comptabilisés ensemble).

Le coût moyen de prise en charge d'une hypoglycémie quel que soit son degré de gravité pour un patient DT2 varie de 533 € en Allemagne, et 537 € au Royaume-Uni à 691 € en Espagne.

Pour les patients DT1 ce coût moyen varie de 236 € au Royaume-Uni à 577 € en Espagne. Il est de 441€ en Allemagne.

Enfin, notons que lors de la survenue d'une hypoglycémie ayant nécessité une hospitalisation (patients du sous-groupe 3), le coût moyen de prise en charge de celle-ci est 3 fois moins cher en Espagne (1424 € pour les patients DT1 et 1404 € pour les patients DT2) qu'en Allemagne (3298 € DT1 et 3023 € DT2). En revanche, le taux d'interventions médicales (sous-groupes 2 et 3) est de 64% pour les patients DT2 et 67% pour les patients DT1 en Espagne alors qu'il n'est que de 24% en Allemagne pour les patients DT2 et de 21% pour les patients DT1.

N.B. : L'étude suédoise [42] précédente donne les chiffres suivants : cout moyen de prise en charge d'une hypoglycémie pour le sous-groupe 1 = 63 €, sous-groupe 2 = 380€, sous-groupe 3 = 3917€ (comprenant 2807 € de coûts directs et 1111 € de coûts indirects)

### **Analyse de sensibilité**

Une analyse de sensibilité a été réalisée par les auteurs en faisant varier la valeur d'un facteur présentant une certaine incertitude.

Une enquête de prévalence a été menée en Allemagne spécialement afin de déterminer la prévalence des patients du sous-groupe 2 et du sous-groupe 3. Les données de cette enquête ont été utilisées comme hypothèse de référence pour les 3 pays. Ainsi la répartition des prévalences entre les sous-groupes 2 et sous-groupe 3 était respectivement 50/50 pour les DT1 et 35/65 pour les DT2, or il existe une grande différence de coût de prise en charge entre les sous-groupes 2 et 3. Les auteurs ont donc simulé une variation de ces prévalences de base afin de tester l'effet sur le coût moyen d'une hypoglycémie sévère. Pour les DT1 les ratios évalués étaient 25%/75% et 75%/25%, puis pour les patients DT2 les auteurs ont testé les ratios 10%/90% et 60%/40%. Il est apparu une variation considérable du coût de prise en charge en fonction des valeurs de prévalence utilisées.

### **Forces et faiblesses de l'étude**

Cette étude présente divers points forts :

- Durée assez longue = 12 mois
- Crédibilité des résultats : coûts moyens/évènement similaires, du même ordre, entre les 3 pays.
- faible incertitude des données contrôlées : étude sur un échantillon de patients et non sur des données extraites de la littérature.
- L'ensemble des coûts directs ont été comptabilisés.
- Les coûts indirects ont été inclus.

Un point faible apparait:

- Ici le coût moyen d'un évènement a été évalué, cependant en l'absence de données sur l'incidence de survenue de ce type d'évènement, il est difficile d'obtenir

un ordre d'idée du coût réparti sur l'ensemble de la population diabétique. Les auteurs n'expriment pas les résultats en coût/patient diabétique ou en coût/patient/durée ce qui empêche d'aller plus loin dans la réflexion et de comparer à terme différentes stratégies thérapeutiques ou éducatives.

Nous pouvons retenir deux choses de cette étude particulièrement enrichissante :

- Le coût de prise en charge de ces hypoglycémies iatrogènes chez les patients diabétiques, varie d'un pays à l'autre.
- Les différences d'accès aux soins selon les pays et les pratiques des patients et des soignants face à la gestion des hypoglycémies sévères (recours plus ou moins rapide aux urgences versus une gestion à domicile et/ou une gestion autonome par le patient).

Ainsi il est difficile de comparer diverses données médico-économiques d'un pays à l'autre. Ces données doivent être évaluées pays par pays en comparaison avec le niveau de vie national, le type de prise en charge des patients et l'organisation des soins au sein du pays en question. En effet, les systèmes de santé sont particulièrement différents selon le pays, ne serait-ce qu'au sein de l'union européenne.

## **V.4. Etude Américaine: The Incidence and Costs of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes**

Quilliam BJ. et al, ont modélisé leur étude en se basant sur plusieurs critiques formulées à l'égard de l'ensemble des études publiées dans la littérature médicale à ce sujet [45]. Ces études ne peuvent être comparées les unes aux autres pour les raisons suivantes (problématique déjà relevée précédemment au cours de cet exposé):

- Conceptions et méthodologies différentes
- Définition des hypoglycémies différentes
- Echantillons de population différents
- Durées d'observation différentes
- Lieux d'observations (Hôpital/vie quotidienne) différents

Selon les auteurs, l'ensemble de ces études arrive à une seule et même conclusion : les hypoglycémies iatrogènes représentent un réel fardeau économique pour les organismes payeurs des soins de santé, mais encore une fois l'estimation de ce coût varie considérablement d'une étude à l'autre.

Cette étude présente un double objectif :

- Estimer le plus précisément possible l'incidence des hypoglycémies iatrogènes chez les patients DT2 sur un large échantillon de la population active Américaine
- Estimer le plus précisément les coûts directs médicaux de ces hypoglycémies iatrogènes

### **Définition de l'hypoglycémie par les auteurs**

Tout événement hypoglycémique ayant nécessité l'intervention de personnel médical avec ou sans hospitalisation.

### **Design de l'étude**

Etude rétrospective

## **Point de vue**

Sociétal

## **Population d'analyse**

Il s'agit d'une étude de cohorte réalisée sur 536 581 patients diabétiques de type 2 et traités par au moins un ADO.

Les auteurs se sont basés sur le fait qu'aucune étude basée uniquement sur les patients diabétiques de type 2 traités par au moins un antidiabétique oral n'a été réalisée jusqu'à présent. Ainsi, pour obtenir leur échantillon de patients répondant à ces critères, ils ont procédé de la manière suivante :

Une cohorte de 2 913 422 patients a été extraite de la base de données Medstat MarketScan, qui enregistre l'ensemble des données fournies par les assurances de santé américaines prenant en charge la population active. Chaque intervention médicale, hospitalisation déclarée y est enregistrée. Chaque déclaration est enregistrée à l'aide d'une cotation déterminée par la classification internationale des maladies 9<sup>ème</sup> version (ICD-9).

Cette cohorte regroupe l'ensemble des patients ayant eu une cotation en lien avec le diabète (patient diabétique hospitalisé pour fracture, insuffisance rénale, coma hyperglycémique, hypoglycémie, etc...)

Au final 536 581 patients répondant aux critères de sélection ont été sélectionnés au sein de cette cohorte :

- Patient diabétique de type 2 (exclusion DT1 et diabète gestationnel)
- Patient traité par au moins un antidiabétique oral
- Patient ayant eu au moins deux interventions médicales quelle qu'elles soient durant cette période
- Patient assuré pendant au moins 12 mois au cours de cette période

## **Horizon temporel**

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les années 2004 à 2008 incluse, soit d'une durée de 5 ans.

### Items de coûts recueillis

Les auteurs se sont intéressés uniquement aux coûts directs médicaux

Source : base de données Medstat MarketScan

### Expression des résultats

Coût par événement hypoglycémique pour chaque type de prise en charge

L'étude a évalué les antécédents médicaux de chaque patient sur une durée maximum de 12 mois. L'étude se terminait dès l'instant où le patient était pris en charge pour une quelconque raison médicale avant la fin de ces douze mois. C'est ce motif de prise en charge et uniquement celui-ci qui allait ensuite être pris en compte pour l'étude. L'ensemble de ces motifs ont ensuite été classés en 3 classes :

- **A = Déclaration d'intervention médicale pour hypoglycémie**
- **B = Déclaration d'intervention médicale pour toute autre cause relative au diabète**
- **C = Déclaration d'intervention médicale pour toute autre cause n'ayant aucun lien avec le diabète**

Les coûts pris en compte représentent l'ensemble des factures adressées aux patients ou aux organismes payeurs par les structures de soins ayant pris en charge ces patients.

Les coûts ont été divisés en 3 catégories également :

- Patients hospitalisés
- Patients admis uniquement aux urgences
- Patients traités en ambulatoire

### Résultats :

#### *Incidence des hypoglycémies*

Taux d'incidence global d'hypoglycémies ayant nécessité une intervention médicale aux US = **153,8/10000 patient par an (p/an)**

Taux d'incidence global pour les patients hospitalisés = **13,5/10000 p/an**

Taux d'incidence global pour les patients admis uniquement aux urgences = **32,8/10000 p/an**

Taux d'incidence global pour les patients traités en ambulatoire = **118,9/10000 p/an**

Ce taux d'incidence est plus élevé chez les 18-34 ans (218,8/10000 p/an) suivi des plus de 65 ans (193,2/10000 p/an)

Ce taux est également plus élevé chez les femmes que chez les hommes

Ces deux dernières tendances sont retrouvées dans d'autres études.

3,5 % des patients de l'échantillon (18 567) ont été pris en charge pour hypoglycémie quel que soit le type de prise en charge.

### Coûts directs médicaux des hypoglycémies iatrogènes

Au cours de cette étude, l'ensemble des coûts associés aux interventions médicales pour hypoglycémie s'élèvent à 52 223 675 \$ soit 0,6 % de l'ensemble des coûts de prise en charge des patients de l'échantillon ayant subi une intervention médicale.

Coût moyen de prise en charge d'un évènement :

- Patients hospitalisés

**A = 17564 \$**

B = 13862 \$

- Patients admis uniquement aux urgences

**A = 1387 \$**

B = 320 \$

- Patients traités en ambulatoire

**A = 394 \$**

B = 112 \$

Ces résultats indiquent que la prise en charge médicale d'une hypoglycémie représente un coût supérieur aux autres complications directement en lien avec le diabète.

Les auteurs concluent de la manière suivante, l'incidence d'une hospitalisation pour hypoglycémie est quasiment dix fois inférieure à celle d'une intervention médicale en ambulatoire, pourtant les coûts totaux représentés par celles-ci représentent 60 % (30 930 649 \$) des coûts totaux de prise en charge des hypoglycémies au cours de cette étude.

Les taux d'incidence d'hypoglycémie les plus hauts observés, l'ont été chez les patients jeunes (18-34 ans) et les femmes, voici donc deux catégories de patients diabétiques de type 2 sur lesquels il importe de concentrer ses efforts d'éducation. Enfin, il apparaît nécessaire d'établir des stratégies communes à l'ensemble du milieu médical afin de diminuer l'incidence de ces accidents iatrogènes

### **Analyse de sensibilité**

Les auteurs n'ont procédé à aucune analyse de sensibilité

### **Forces et faiblesses de l'étude :**

Plusieurs facteurs donnent de la puissance aux résultats de cette étude :

- Faible incertitude des données
- Durée : 12 mois d'observation sur un créneau de 4 ans
- Echantillon de patients de grande taille
- Comparaison de l'incidence des hypoglycémies aux incidences d'autres événements pathologiques au sein de la même population. En effet, l'originalité de cette étude réside dans le fait qu'un patient sortait de l'étude dès lors qu'un événement d'ordre médical survenait, l'absence de redondance de certains événements n'a ainsi pas faussé la vue d'ensemble finale.
- Taux d'incidence des hypoglycémies calculé. Peu d'études jusqu'à présent ont exprimé dans leurs résultats un coût couplé à un taux d'incidence, or le couplage de ces deux données donne une réelle lisibilité quant à l'impact économique de ces accidents iatrogènes sur la société. Les résultats peuvent ainsi être mieux exploités.

L'étude présente également des faiblesses :

- Absence d'analyse de sensibilité
- Absence de prise en compte des coûts indirects. Le paradoxe réside dans le fait que l'échantillon de patients extrait n'est constitué que de personnes actives, le recueil des arrêts de travail aurait été dans ce cas particulièrement précis.

- Dossiers patients utilisés provenant des bases de données des assurances américaines.

Cette méthodologie aurait été parfaitement adaptée à la France, pays où quasiment l'ensemble de la population bénéficie d'une couverture sociale, surtout dans le cas d'une pathologie chronique comme le Diabète pour laquelle les patients sont pris en charge à 100 % par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie. Aux Etats-Unis, l'ensemble de la population active n'est pas forcément couverte par une assurance. De plus, ceci biaise les résultats car les personnes sans emploi et les retraités sont exclus de l'étude. De plus la prise en charge médicale des personnes âgées hospitalisées pour hypoglycémie est souvent plus longue en termes de durée d'hospitalisation (conséquence des complications associées chez cette tranche d'âge) et plus onéreuse.

- Taux d'incidence biaisé.

Le taux d'incidence a été calculé en nb d'évènement/10000patients/an. Ici, un seul évènement hypoglycémique pouvait être comptabilisé au maximum par patient/an, or il est plausible que plusieurs patients aient présenté plus d'une hypoglycémie ayant nécessité une intervention médicale dans l'année ou une hypoglycémie en plus de la première intervention médicale pour laquelle ils ont été cotés.

## **V.5. Etude Française: Fréquence et coûts des séjours hospitaliers pour hypoglycémie en France en 1995**

La seule étude Française réalisée sur cette problématique a eu lieu en 1995 [46]. Il y a donc une quinzaine d'années qui séparent notre étude de celle-ci, néanmoins les chiffres publiés au cours de cette étude représentent un réel point de comparaison avec les chiffres que nous obtiendrons. Il sera donc intéressant de comparer ces données, sachant que les dernières classes d'antidiabétiques commercialisées n'étaient pas encore à disposition des praticiens en 1995.

Les objectifs définis par les auteurs étaient les suivants :

- estimation du nombre d'hypoglycémies prises en charge en ambulatoire/an
- estimation du nombre d'hypoglycémies hospitalisées/an
- fréquence des décès à l'hôpital consécutifs à une entrée pour hypoglycémie.
- coût pour la collectivité de la prise en charge hospitalière de ce type de séjour

### **Définition de l'hypoglycémie par les auteurs**

Les auteurs n'ont pas défini de degré d'hypoglycémie. Selon eux, une hypoglycémie se définit biologiquement par une glycémie inférieure à 0.6 g/l soit 3.30 mmol/l.

Les auteurs ont étudié les hypoglycémies ayant nécessité une prise en charge en ambulatoire (médecine de ville) et celles ayant nécessité une hospitalisation.

### **Design de l'étude**

Etude rétrospective

### **Point de vue**

La perspective adoptée est sociétale

### **Population d'analyse**

Dans cette étude, il n'y a pas de distinction entre patients diabétiques de type 1 et de type 2, et surtout, les patients non diabétiques pris en charge pour hypoglycémies sont également pris en compte par cette étude. Les auteurs se sont basés sur les

hypoglycémies dans leur ensemble et n'ont pas ciblé uniquement les hypoglycémies iatrogènes, même si ce sont bien ces dernières qui intéressaient les auteurs.

### **Horizon temporel**

2 ans : années 1994 et 1995

### **Items de coûts recueillis**

Les coûts directs

- Pour l'estimation du nombre d'hypoglycémies prises en charge en ambulatoire, le CREDES (centre de recherche d'étude et de documentation en économie de la santé) a permis aux auteurs d'obtenir le nombre d'hypoglycémies pris en charge en 1992 en médecine de ville. Les auteurs ont uniquement recueillis les hypoglycémies dans leur ensemble sans précision. Ils ont ainsi compté les actes cotés 251.0 (coma hypoglycémique) 251.1 (autres hyperinsulinismes) 251.2 (hypoglycémie sans précision) de la CIM 9 (classification internationale des maladies 9<sup>ème</sup> révision). Les hypoglycémies d'origines iatrogènes ne sont pas séparées des autres.

- Pour estimer le nombre d'hypoglycémies hospitalisées et de la fréquence des décès associés, les auteurs ont sollicité l'aide du SESI (service traitant des statistiques, des études, et des systèmes d'information du ministère de la santé) pour obtenir les données nécessaires.

L'enquête de morbidité hospitalière réalisée en 1992 et 1993 par le SESI sur 66789 séjours a permis de recenser 56 hospitalisations pour hypoglycémie. (même code CIM-9 que ci-dessus).

- Pour calculer le coût pour la collectivité de la prise en charge hospitalière de ce type de séjour, les auteurs se sont basés sur l'étude nationale des coûts qui a été lancée dans le cadre de la mission PMSI (programme de médicalisation du système d'information) en 1993. Ainsi, 449 000 courts séjours provenant de 22 hôpitaux Français en 1994 et 675 000 provenant de 35 hôpitaux en 1995, ont été classés pour la première fois en groupe homogène de malades (GHM), en fonction de la raison médicale d'entrée et de la durée du séjour. Les auteurs ont analysés 3 groupes de

GHM (patients de moins de 18 ans, 18-69 ans, > 69 ans) correspondant exclusivement aux hypoglycémies (quelle que soit leur origine)

L'échantillon obtenu était composé de 817 séjours.

### **Expression des résultats**

- Estimation du nombre d'hypoglycémies prises en charge en ambulatoire :

En 1992, les médecins libéraux français, toutes spécialités confondues ont examiné 40000 épisodes d'hypoglycémie.

Le taux d'incidence annuel des hypoglycémies prises en charge en ambulatoire serait comprise entre 2,7 et 3,3 % par patient/an.

- Estimation du nombre d'hypoglycémies hospitalisées et de la fréquence des décès associés :

Etant donné qu'en 1993, 13 430 000 séjours (hors IVG compliquées) ont été effectués dans les services et établissements hospitaliers publics et privés de soins de courte durée ; le SESI a donc estimé à 10 800 le nombre d'hypoglycémies ayant nécessité une hospitalisation.

Le séjour moyen a été évalué à 5,7 jours.

1,9% des patients pris en charge sont décédés au cours de ces hospitalisations.

- Coût pour la collectivité de la prise en charge hospitalière de ce type de séjour :

La durée moyenne de séjour était de 6,6 jours

Le coût moyen du séjour était de 14 000 FF

Le taux d'incidence annuel des hypoglycémies hospitalisées a été estimé entre 0,7 et 0,9 % par patient/an.

Autres données intéressantes :

Passage par le Service d'accueil des urgences : 1 patient sur 2

Mobilisation du SMUR : 15% des cas

Patients de sexe masculin dans 53 % des cas

Age moyen de l'échantillon = 54 ans

La moitié des séjours correspondait à des patients de plus de 69 ans

Le coût moyen du séjour était nettement supérieur pour la classe de patients d'âge > 69 ans : 17488 FF Vs 10040 FF (18-69 ans) et 9623 FF (<18 ans), de même que la durée moyenne du séjour)

Selon les auteurs, la collectivité dépenserait annuellement entre 108 et 151 millions de Francs Français pour prendre en charge les hypoglycémies hospitalisées.

### **Analyse de sensibilité**

Aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée pour cette étude

### **Forces et faiblesses de l'étude : (limites de l'étude, sources de variabilité,...)**

#### **Faiblesses :**

- Hypoglycémie iatrogène non séparée des autres hypoglycémies
- Les ressources consommées en amont de l'hôpital (SAMU, pompiers,...) ne sont pas prises en compte, néanmoins, celles-ci peuvent être très importantes.
- Absence d'analyse de sensibilité
- Absence de définition du type d'hypoglycémie retenu, ni des divers degrés de gravité étudiés.
- Taille de l'échantillon à l'échelle nationale pour estimer le nombre d'hospitalisations pour hypoglycémie et la mortalité associées : 56 séjours utilisés dans l'enquête du SESI

#### **Forces :**

- Durée de l'étude longue : 2 ans
- Taux d'incidence des hypoglycémies calculé. Peu d'études jusqu'à présent ont exprimé dans leurs résultats un coût couplé à un taux d'incidence, or le couplage de ces deux données donne une réelle lisibilité quant à l'impact économique de ces accidents iatrogènes sur la société. Les résultats peuvent ainsi être mieux exploités.
- Taille de l'échantillon étudié pour le calcul du coût d'une hospitalisation pour hypoglycémie : 817 venues pour hypoglycémies extraites d'un nombre total de 1 124 000 séjours

Pour quasiment chacune de ces études, les auteurs évoquent les mêmes problématiques et réflexions dans leur discussion :

- Les hypoglycémies sont des évènements indésirables sous-estimés pour diverses raisons méthodologiques (auto-évaluation réalisée par les patients, problèmes de cotations ou de recensement dans les bases de données nationales...) et les données exactes sont difficiles à obtenir. Chaque étude présente un biais à un endroit ou à un autre.
- D'autres études plus poussées et plus représentatives sont nécessaires afin de pouvoir redéfinir les recommandations d'utilisations des agents antidiabétiques, mais aussi les objectifs glycémiques ( à adapter à chaque patient et non plus à l'ensemble des patients), redéfinir également les méthodes et les appareils d'auto-surveillance, et enfin redéfinir l'éducation des patients diabétiques.
- La volonté de la collectivité à payer des thérapies plus onéreuses, « willingness to pay » pour éviter ces évènements et ainsi améliorer la qualité de vie des patients DT2 représente un des sujets les plus pertinents à aborder lors des prochaines réunions d'experts/tables rondes.

## **VI. MATERIEL ET METHODES**

L'objectif de cette étude est triple :

- Evaluer l'incidence des hypoglycémies iatrogènes sévères chez les patients diabétiques de type 2 sur un territoire (le bassin grenoblois).
- Identifier des données démographiques et cliniques permettant de commencer à investiguer le profil des patients concernés et les causes des hypoglycémies sévères.
- Evaluer le coût de prise en charge, d'un épisode d'hypoglycémie iatrogène sévère chez les patients DT2, ayant nécessité une intervention médicale. Intervention médicale réalisée par une équipe d'urgence (SAMU, Service départemental d'incendies et de secours = SDIS) et/ou une prise en charge au service des urgences ou encore une hospitalisation au CHU de Grenoble.

Pour atteindre les objectifs ciblés, une étude rétrospective sur une année, sur le bassin grenoblois a été envisagée.

Une analyse rétrospective a été retenue dans un premier temps pour tester la faisabilité de la méthodologie choisie, faire un état des lieux de la problématique afin par la suite d'affiner les objectifs et d'envisager une étude prospective ciblée.

Elle se base sur l'analyse de dossiers patients disponibles sur l'année 2010 au sein du SAU du CHU de Grenoble, du DIM, du SAMU 38 et du SDIS 38.

Les patients ayant eu au moins une hypoglycémie sévère sur l'année 2010 ont été identifiés à partir des bases de données disponibles au sein du département d'information médicale (DIM) du CHU de Grenoble, du service des urgences médicales du CHU, du SMUR 38 et des données d'archives du SDIS de l'Isère (dossiers papiers). Les noms, prénoms et dates de naissance de chaque patient DT2 provenant des différentes bases de données ont été comparés afin d'éviter les doublons.

L'hypoglycémie sévère a été retenue car ce niveau de gravité possède une définition consensuelle et garantit l'homogénéité des événements répertoriés. Pour rappel, il s'agit d'une hypoglycémie ayant nécessité l'intervention d'une tierce personne afin de la corriger. Dans cette étude, seules les hypoglycémies sévères ayant nécessité une prise en charge médicale seront prises en compte. En effet, le caractère rétrospectif de l'étude nécessite une traçabilité des événements vécus ce qui n'est pas possible dans le cas de prise en charge de la personne par un tiers de l'entourage au domicile

et difficile à retrouver dans le cas d'une intervention en milieu professionnel ou par des professionnels de santé libéraux.

La population cible est représentée par les patients DT2 uniquement. En effet, la problématique des hypoglycémies est différente chez les patients DT1 et DT2 de par le profil différent de ces patients, les potentielles causes, l'environnement, les répercussions au quotidien. Ce choix des patients DT2 a été conditionnés par la réflexion actuelle autour des recommandations concernant les stratégies thérapeutiques conditionnées par la balance bénéfice-risque des différentes thérapeutiques en fonction du patient, de son environnement et des caractéristiques spécifiques des thérapeutiques dont le risque de survenue d'hypoglycémies.

## **VI.1. Calcul de l'incidence des hypoglycémies sévères chez les patients DT2**

Afin de calculer l'incidence des hypoglycémies sévères chez les patients diabétiques de type 2 sur le bassin grenoblois, différentes données ont été recueillies : le nombre d'événements sur une année (année 2010), l'estimation de l'aire d'influence (= population couverte) par le CHU de Grenoble (prise en charge au SAU, par le SAMU 38 et le SDIS 38), l'estimation de la population diabétique de type 2 du bassin grenoblois.

## **VI.2. Recueil et analyse des données démographiques et cliniques**

Un des objectifs de cette étude est d'identifier les profils de patients ayant fait au moins une hypoglycémie sévère iatrogène dans l'année afin de mieux caractériser cette population et de repérer les circonstances de survenue et les classes d'antidiabétiques potentiellement impliqués. La base de données disponible au SAU du CHU de Grenoble a permis d'accéder aux dossiers des patients DT2 pris en charge pour hypoglycémie sévère en 2010 et de recueillir des données démographiques et cliniques (âge, sexe, glycémie à la prise en charge, circonstances de survenue de l'hypoglycémie, traitement antidiabétique en cours) intéressantes pour dresser un premier profil des patients concernés.

### **VI.3. Evaluation médico-économique**

Cette étude évalue le coût de survenue d'un évènement iatrogène, il ne s'agit en aucun cas d'une démarche comparative entre deux thérapies ou deux dispositifs médicaux.

L'analyse de la littérature a permis de retenir les critères pertinents au regard des objectifs de l'étude.

En économie de la santé, le point de vue de l'étude est généralement un point de vue sociétal. En effet, le point de vue choisit par les auteurs est celui du payeur, or dans la plupart des sociétés occidentales, les soins de santé sont majoritairement pris en charge par la société via les cotisations sociales et sous-entendu l'assurance maladie.

Néanmoins, il existe une différence entre le point de vue sociétal et le point de vue de l'assurance maladie. Prendre le point de vue du payeur, correspond à un point de vue qui ne prend pas en compte les coûts indirects. Les coûts liés à l'absentéisme au travail sont directement intégrés dans les coûts directs non médicaux. Un point de vue sociétal au sens strict du terme, prend en compte la perte de productivité du patient pour la société selon une méthode de calcul différente, et les prend en compte comme des coûts indirects. Ce point de précision sera plus amplement développé par la suite.

Dans cette étude, le point de vue retenu est celui des "payeurs publics" représentés par la CNAM pour le remboursement des actes facturés par le SAMU, les Urgences ainsi que le CHU, et le conseil général de l'Isère pour le financement des interventions des sapeurs-pompiers (SDIS).

Les coûts pris en charge par les patients sont minimes à l'échelle des coûts du diabète et ne seront pas pris en compte. Il en est de même pour les payeurs privés (assurances complémentaires, mutuelles,...) car le diabète est une pathologie chronique prise en charge à 100 % par la CNAM.

Le point de vue des payeurs publics est très proche du point de vue sociétal, cependant, il présente certaines différences. La différence majeure est la suivante : le point de vue sociétal considère les coûts indirects qui sont définis par l'évaluation de la perte de productivité de l'individu pour la société, or le point de vue « payeur public » prend en compte les coûts directs non médicaux à savoir les indemnités versées au salarié ou à l'entreprise pour son arrêt de travail.

Résumé de l'évaluation du coût d'une pathologie selon le point de vue :

**Sociétal** = coûts directs + coûts indirects

**Payeur public** = coûts directs + coût directs non médicaux

Le choix de réaliser l'étude sur une année est conditionné par la recherche d'une certaine représentativité [44], [45], et permet de garantir une homogénéité des prix (pas de nécessité d'actualisation). De plus, en économie de la santé, les analyses s'effectuent majoritairement à partir de résultats exprimés en coût/an [42].

Afin d'envisager le poids économique de ces événements dans son ensemble, les coûts directs médicaux et non médicaux sont évalués.

En France, les coûts directs couvrent toutes les ressources utilisées en raison d'une action de soins de santé et qui lui sont directement attribuables. Ils sont séparés en coûts directs médicaux (soins de ville, hospitalisation) et en coûts directs non médicaux.

Dans les études françaises, les coûts directs sont souvent assimilés aux coûts directs médicaux uniquement. Les coûts directs non médicaux étant assimilés à tort à des coûts indirects [37].

Dans un premier temps, nous avons émis l'hypothèse de diviser en deux catégories ces coûts de prise en charge : les patients DT2 ayant nécessité une intervention d'une équipe d'urgence (SAMU, SDIS) sur place et les patients DT2 ayant nécessité une hospitalisation au CHU de Grenoble.

Cependant la pratique est tout autre, les hypoglycémies de certains patients sont prises en charge sur place, mais dans 80 % des cas, ces patients sont ensuite

amenés aux Urgences en observation, ne serait-ce que pour un séjour de courte durée.

### Coûts directs médicaux

Les coûts directs médicaux sont ceux liés aux soins et à la prise en charge médicale du patient.

Il existe différents parcours du patient lors de la survenue d'une hypoglycémie sévère : ils peuvent être pris en charge soit sur place par une équipe de secours (SAMU ou SDIS) soit être amenés directement à l'hôpital par un membre de l'entourage. De plus en plus, les appels reçus par le SAMU pour hypoglycémie sévère sont transférés aux sapeurs-pompiers de l'Isère. La présence croissante d'infirmier-sapeur pompiers au sein des équipes du SDIS permet de décharger le SAMU de ces interventions, un infirmier-sapeur pompier est formé pour réaliser les gestes médicaux nécessaires au resucrage d'un patient par perfusion. Ensuite, ils peuvent être admis dans le service des urgences médicales uniquement ou après un passage par les urgences être hospitalisés dans une unité de soins du CHU ou être adressés directement dans une unité de soins sans passer par les urgences.

Les coûts directs médicaux sont donc évalués après l'analyse de quatre bases de données (sur l'exercice 2010), conséquence de la prise en charge variable d'un patient à l'autre : bases de données du SDIS 38, du SAMU 38, SAU du CHU de Grenoble, du Département d'information médicale qui recense l'ensemble des hospitalisations au sein des divers services du CHU de Grenoble.

Tarifictions en vigueur :

- Une intervention nécessitant une équipe du SDIS comptant dans ses rangs un infirmier-sapeur pompier est estimée à 108 € (forfait comprenant la rémunération du personnel, le coût des consommables, l'amortissement du matériel, des véhicules,...)

Financement : conseil général et communes.

- La tarification d'une intervention du SAMU (sur la base du temps de médicalisation) facturée à la CNAM est de 433 € par période de 30 minutes pour les déplacements terrestres et de 50 € par période d'une minute pour les déplacements aériens.

- Concernant la prise en charge hospitalière : consultation au SAU, hospitalisation en UHCD (unité d'hospitalisation de courte durée), hospitalisation dans un service de médecine du CHU.

Il existe trois bases de données issue du PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) dont la plus couramment utilisée est l'Etude Nationale des coûts qui est celle retenue pour calculer le coût d'une prise en charge hospitalière selon le parcours du patient au sein de l'hôpital. Cette source fait partie des bases de données recommandées par le guide méthodologique du collège des économistes de la santé français [37] : « elle est construite sur un échantillon d'établissements publics et privés à but non lucratif. Elle permet d'avoir accès à des coûts par séjour éclatés en quatre grandes classes : coût médical, coût médico-technique, coût logistique et coût de structure. Cette base met à disposition des données spécifiques, c'est-à-dire qui permettent d'estimer les coûts d'un séjour ou des séjours sélectionnés pour un patient identifié par ses codes diagnostiques principal et associés et/ou les actes dont le patient a bénéficié au cours du séjour.

Les données patients sont extraites sur la période du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2010, à partir de la classification ICD - 10 (international classification of diseases) ou CIM 10 (classification internationale des maladies - 10<sup>ème</sup> version).

Les codes « diagnostics » retenus pour l'étude sont les suivants :

- **Y42.3** : Substance médicamenteuse appropriée et correctement administrée à doses thérapeutiques mais cause d'effet indésirable quelconque – insuline et antidiabétiques oraux
- **E16.0** : Hypoglycémie médicamenteuse sans coma
- **E16.2** : Hypoglycémies sans précision
- **E14** : Diabète sucré sans précision
- **E11** : Diabète type 2
- **S.00 à T.14** : Lésions traumatiques

Chaque acte prodigué au patient est couplé au coût qu'il représente (tarification à l'activité plus communément appelée la T2A), donnée obtenue par le PMSI. Ainsi sont définis les GHM (groupes homogène de malades) qui correspondent sur le versant financier à des GHS (groupe homogène de séjour) définis par l'assurance maladie, excepté pour les urgences où le mode de financement est différent. En

effet, les actes réalisés aux urgences sont financés par la facturation d'un tarif au passage dénommé *Accueil et traitement des urgences (ATU)*. Ce tarif est fixé nationalement et est unique quelle que soit la prise en charge.

A partir de ces données, seront calculés : le coût total de la prise en charge et du séjour hospitalier de chaque patient - les coûts directs annuels globaux pour l'ensemble des patients diabétiques de type 2 pris en charge pour hypoglycémie iatrogène sévère sur l'année 2010 - le coût moyen direct par événement hypoglycémique sévère pour un patient DT2.

### Coûts directs non médicaux

Le coût d'une journée non travaillée est estimé sur la base des indemnités moyennes journalières données par l'assurance maladie à un travailleur français en arrêt de travail en 2010. Le nombre de patients actifs au moment de leur prise en charge et le nombre de jours d'arrêt de travail induit par l'hospitalisation sont calculés. Ce calcul prend en compte les délais de prise en charge de la CNAM c'est-à-dire le versement d'indemnités journalières à partir du 1<sup>er</sup> ou du 4<sup>ème</sup> jour d'arrêt suivant s'il s'agit d'un travailleur du public ou du privé. En effet, pour les travailleurs du privé, un délai de carence de trois jours est appliqué au début de chaque arrêt de travail sauf dans les cas suivants ou ce délai de carence ne sera retenu que pour le premier arrêt de travail sur une durée de trois ans : - si la reprise d'activité entre deux prescriptions d'arrêt de travail ne dépasse pas 48 heures - si le travailleur est soigné pour une affection de longue durée (cas du diabète) et que ses arrêts de travail sont en rapport avec cette maladie.

Selon la répartition des situations de travail des patients identifiés, l'estimation des coûts directs non médicaux peut être faussée si la valeur de l'indemnité journalière retenue correspond à la donnée moyenne. Pour minimiser ce risque, les données CPAM 38 mettant à disposition une fourchette de valeur avec un maximum et un minimum de l'indemnité journalière maladie permettront de faire varier et d'affiner l'estimation des coûts directs non médicaux.

**Coût directs non médicaux globaux** = nombre de journées d'arrêt de travail x coût d'une journée non travaillée indemnisée par la CNAM

### Les coûts intangibles

Ils représentent l'évaluation de la qualité de vie du patient et de son bien-être.

Ces coûts loin d'être négligeables ne sont pas retenus pour cette étude estimant la valeur financière de ces événements iatrogènes.

Le **coût moyen** de survenue d'une hypoglycémie iatrogène sévère chez un patient diabétique de type 2 est donc calculé en additionnant les coûts directs médicaux et les coûts directs non médicaux.

Enfin, dans un objectif d'appréciation de la robustesse des conclusions du modèle médico-économique utilisé, il est recommandé d'effectuer une analyse de sensibilité [37], [39].

Les critères et paramètres discriminants de l'étude qui présentent des incertitudes sont déterminés suite aux données récoltées. Une analyse univariée est donc réalisée et les résultats sont justifiés paramètre par paramètre.

L'expression du résultat final en coût/patient DT2/an est une meilleure réponse à la problématique de départ que le coût/événement hypoglycémique, il est donc important d'obtenir l'incidence de survenue de ces événements en parallèle de l'étude économique.

## **VII. RÉSULTATS**

## VII.1. Incidence des hypoglycémies sévères chez les patients DT2

Selon l'Etude ENTRED [47], la prévalence du diabète en Isère est de 4 %, or la population Iséroise au 1er janvier 2010 est de 1 206 375 habitants (source INSEE) soit 48 255 patients diabétiques.

La population du bassin Grenoblois (Sud-Isère) étant estimée à **600 000 habitants**, celle-ci comporte donc 24 000 patients diabétiques.

Les patients diabétiques de type 2 représentent 92% de la population diabétique soit **22 080 patients DT2 dans le bassin Grenoblois** [47].

Concernant le nombre d'événements hypoglycémiques sévères chez des patients DT2 en 2010 :

- Le SAU a recensé **68** venues.
  - Le SAMU a recensé 10 venues dont **7** non retrouvées dans la base du SAU.
  - Le SDIS a recensé 25 venues dont 10 ont nécessité l'admission au SAU. Parmi ces 10, seules 7 n'ont pas étaient retrouvées dans la base du SAU.
- 22** hypoglycémies sévères iatrogènes chez des patients DT2 ont donc étaient comptabilisées par le SDIS en 2010.
- Enfin, **8** hospitalisations directes dans un service de médecine du CHU de Grenoble sans passage par le SAU ont étaient enregistrées par le DIM pour ce motif.

Ainsi, en 2010, dans le bassin grenoblois, 105 événements hypoglycémiques sévères iatrogènes ont nécessité une prise en charge médicale parmi les 22 080 patients DT2 que compte le bassin grenoblois.

Ces 105 événements ont impliqué 99 patients, 6 d'entre eux ont été pris en charge deux fois dans l'année pour hypoglycémie sévère.

Le taux d'incidence calculé correspond donc à de **476 événements pour 100 000 patients DT2/an au sein du bassin grenoblois soit 0,48% par patient/an.**

## VII.2. Données démographiques et cliniques de l'échantillon

Concernant le recueil des données, les dossiers du SAU ont permis de retrouver l'ensemble des critères recherchés alors que les dossiers du SDIS, du SAMU et d'hospitalisations directes ont donné accès uniquement à l'identification des patients (âge, sexe, parcours de prise en charge) ; mais n'ont pas permis de retrouver le traitement antidiabétique, le taux de glycémie à la prise en charge, les circonstances de survenue de l'hypoglycémie sévère.

### VII.2.a. Répartition en âge et sexe de l'échantillon

	moyenne	écart-type
<b>Age</b> (années)	73,1	11,3
<b>Sexe</b>		
<i>M</i> (%)	62,4	
<i>F</i> (%)	37,6	

**Tableau I : Profil des patients pris en charge (N=99)**

Sur l'ensemble de l'échantillon, les patients DT2 concernés ont en moyenne 73,1 ans ( $\sigma = 11,3$  ans) et la proportion d'hommes et de femmes est respectivement de 62,4 % et 37,6 %.

### VII.2.b. Analyse des trajectoires suivies par les patients pris en charge par le SDIS

Orientation	Fréquence (%)
<i>CHU</i>	43,5
<i>Clinique Mutualiste</i>	17,4
<i>Patient laissé à domicile</i>	39,1

**Tableau II : Répartition des trajectoires suivies par les patients DT2 pris en charge par le SDIS de l'Isère (N=25)**

Il est intéressant d'observer que près de 40 % des patients restent à domicile après l'intervention des sapeurs-pompiers. Une des raisons principales est le refus du patient d'être hospitalisé dans une structure de soins.

### VII.2.c. Analyse des moyens par lesquels les patients ont été conduits au SAU

Prise en charge	Fréquence (%)
SMUR	33,9
SDIS	43,5
Autres	22,6

**Tableau III : Répartition des services impliqués dans le transport des patients de DT2 en situation d'hypoglycémie sévère au SAU du CHU de Grenoble (N=68)**

Données manquantes : 12/68

Trois classes de transport ont ainsi été définies : patients véhiculés par le SMUR, par le SDIS, et une dernière classe définie comme « Autres » qui englobe le transport par un membre de la famille, un ami ou encore un VSL.

### VII.2.d. Glycémie du patient à sa prise en charge

	moyenne	écart-type
<b>Glycémie à la prise en charge</b>		
mmol/l	2,02	0,65
g/l	0,37	0,12

**Tableau IV : Glycémie moyenne relevée à la prise en charge du patient (N=90)**

Données manquantes : 10/90

La glycémie moyenne du patient au moment de sa prise en charge est de 0,37 g/l ( $\sigma = 0,12$  g/l) soit 2,02 mmol/l ( $\sigma = 0,65$ ).

Les résultats plus détaillés, présentés ci-dessous, sont issus des dossiers des 68 patients DT2 pris en charge par le SAU.

## VII.2.e. Circonstances de survenue des accidents hypoglycémiques sévères

Dix catégories de circonstances de survenue ont été identifiées. Parmi elles, une catégorie nommée « inexplicée » regroupe les hypoglycémies sévères inexplicées comme celles avec perte de connaissance sans modification particulière du schéma thérapeutique, de la prise glucidique ou de l'activité physique ou quand le patient a été retrouvé inconscient sans identification de cause explicative).

La catégorie « effort physique » signifie la pratique d'une activité sportive ou d'un travail physique comme du jardinage au moment de l'hypoglycémie.

La catégorie « erreur de traitement » correspond à une erreur du patient entre deux comprimés différents ou l'injection d'insuline rapide à la place d'insuline lente ou encore l'injection d'insuline effectuée par l'IDE malgré l'arrêt de l'insuline préconisée par le médecin pour un switch vers un autre traitement. La catégorie « Inadéquation doses d'insuline ou d'ADO/apports glucidiques » signifie des difficultés pour le patient à acquérir les connaissances et compétences nécessaires pour adapter ses doses d'insuline ou d'antidiabétiques insulino-sécréteurs au regard de ses glycémies et de l'apport de glucides prévu au repas.

<b>Circonstances</b>	<b>Fréquence (%)</b>
<i>Faible appétit/absence de repas</i>	7,7
<i>Inadéquation doses d'insuline ou d'ADO/apports glucidiques</i>	17,3
<i>Hypoglycémie au réveil</i>	5,8
<i>Prise d'alcool aiguë</i>	7,7
<i>Instauration de traitement récente</i>	5,8
<i>Effort physique</i>	3,8
<i>Erreur de traitement</i>	7,7
<i>Contre-indication physiopathologique (insuffisance rénale et SU)</i>	1,9
<i>Contexte infectieux</i>	1,9
<i>Inexpliquée</i>	40,4

**Tableau V : Circonstances de survenue des accidents hypoglycémiques sévères chez les patients DT2 (N=68)**

Données manquantes= 16/68

La principale raison expliquant la survenue d'hypoglycémie sévère chez les patients DT2 est la mauvaise adaptation des doses d'insuline ou d'ADO par rapport à l'apport

glucidique. Celle-ci a été retrouvée dans 17,3% des cas. Trois autres raisons arrivent en seconde position (7,7 % des cas) : le saut de repas par le patient malgré la prise du traitement, la prise massive d'alcool et l'erreur de traitement (confusion entre les comprimés ou entre le stylo d'insuline lente et de rapide).

Enfin notons que dans 40 % des cas, la survenue de l'hypoglycémie reste inexpliquée. Dans les dossiers analysés, l'événement « hypoglycémie » est notifié ainsi que l'endroit de survenue (magasin, rue, travail, domicile du patient) mais aucune cause explicative n'a été notifiée par les professionnels de santé qui ont pris le patient en charge.

#### VII.2.f. Traitement antidiabétique du patient au moment de l'événement

Fréquence exprimée en lignes de prescription d'antidiabétiques :

Médicament prescrit	prescription (%)
<i>Insulinothérapie</i>	45,7
<i>sulfamide hypoglycémiant (SU)</i>	17,4
<i>répaglinide</i>	16,3
<i>inhibiteur de DPP4 (IDPP4)</i>	1,1
<i>metformine (MF)</i>	19,6

**Tableau VI: Fréquence des lignes de prescriptions d'antidiabétiques (N=68)**

*Données manquantes = 3/68*

Une insulinothérapie est prescrite dans 46 % des cas, suivie de la metformine (traitement de référence dans le traitement médicamenteux du DT2). Puis, avec une fréquence proche, sont prescrits les sulfamides hypoglycémiantes et le répaglinide (Novonorm®). Les Inhibiteurs de DPP4 n'apparaissent que dans 1 prescription de cet échantillon de patients.

Schéma thérapeutique prescrit au patient au moment de l'événement :

Schéma thérapeutique	Fréquence (%)
<i>insuline en monothérapie (lente + rapide)</i>	38,5
<i>insuline + répaglinide</i>	4,6
<i>insuline + MF</i>	10,8
<i>insuline + SU</i>	3,1
<i>insuline + SU + MF</i>	3,1
<i>insuline + répaglinide + MF</i>	4,6
<i>SU + MF</i>	4,6
<i>SU + ascarbose</i>	3,1
<i>répaglinide + MF</i>	3,1
<i>inhibiteur de DPP4 + MF</i>	1,5
<i>répaglinide en monothérapie</i>	10,8
<i>SU en monothérapie</i>	10,8
<i>MF en monothérapie</i>	1,5

**Tableau VII : schémas thérapeutiques prescrits aux patients pris en charge et fréquences associées (N=68)**

*Données manquantes = 3/68*

L'insuline (schéma « basal – bolus ») en monothérapie est majoritairement prescrite, il s'agit du schéma thérapeutique prescrit chez 38,5 % des patients ayant présenté une hypoglycémie sévère. Puis, dans 10,8 % des cas, ce sont des schémas d'insulinothérapie associée à la metformine et d'insulino-sécréteurs en monothérapie (répaglinide, sulfamides hypoglycémiant) qui sont retrouvés. Les Inhibiteurs de DPP4 n'apparaissent que dans une prescription de cet échantillon de patients.

Focus sur les Sulfamides hypoglycémiants :

Spécialite	DCI	prescription (%)
DAONIL <sup>®</sup>	<i>glibenclamide</i>	35,7
DIAMICRON <sup>®</sup>	<i>gliclazide</i>	42,9
AMAREL <sup>®</sup>	<i>glimépiride</i>	14,3
GLUCIDORAL <sup>®</sup>	<i>carbutamide</i>	7,1

**Tableau VIII : Répartition des différents principes actifs impliqués dans la classe des sulfamides hypoglycémiants (N=16)**

Le gliclazide est le sulfamide hypoglycémiant le plus fréquemment retrouvé (42,9 %) suivi du glibenclamide (35,7%) et du glimépiride (14,3%). Le carbutamide est retrouvé dans cette étude car encore disponible en 2010 et prescrit chez un patient de l'échantillon (actuellement retiré du marché).

### VII.3. Données économiques

	coût total (en €)	coût/venue (€)	maximum (€)	minimum (€)
<i>SAU</i>	476 308,6	7 109,08	52 794,4	47,28
<i>SAMU</i>	6 928	692,8	1 299	433
<i>SDIS</i>	2 700	108	108	108
<i>Hospitalisations sans passage par le SAU</i>	36 712	4 589	9 246	1 565,9
<b>Prise en charge globale</b>	<b>522 648,6</b>			

**Tableau IX : Tableau récapitulatif des coûts calculés**

Le coût total de prise en charge médicale des hypoglycémies iatrogènes sévères payé par les payeurs publiques en Isère, pour le bassin grenoblois en 2010 s'élève à **522 648,6 €**. Soit un coût moyen de la prise en charge médicale de **4 977,6 € par hypoglycémie sévère**. Sur l'ensemble de l'échantillon, le coût de prise en charge médicale d'un événement varie entre un minimum de 47,3 € et un maximum de 52 794,4€.

Le coût moyen de prise en charge médicale d'une hypoglycémie iatrogène sévère est donc de 23,7 €/patient DT2/an.

Les coûts directs non médicaux n'ont pu être calculés en l'absence de données dans les dossiers de patients sur la prescription d'arrêts de travail. Nous n'avons pas voulu extrapoler.

## **DISCUSSION**

L'hypoglycémie représente le principal effet indésirable des traitements antidiabétiques. Sa survenue dans le quotidien des patients diabétiques crée l'anxiété chez ces derniers et peut altérer considérablement leur qualité de vie, leur confiance en eux, leur capacité à exercer leur profession. De plus, les hypoglycémies peuvent être particulièrement dangereuses (troubles du rythme, confusion, chute, vertiges, accidents...) allant jusqu'à l'engagement du pronostic vital [48].

Le manque de données précises et récentes au niveau national, sur la problématique globale posée par cet effet indésirable, a motivé cette étude. Une des difficultés pour aborder la problématique des hypoglycémies tient au manque de consensus quant à sa définition en dehors de l'hypoglycémie sévère. De plus, la question de la méthodologie et de la faisabilité du recueil de ces événements reste à l'ordre du jour (sous-déclaration, variabilité des prises en charge, diversité des intervenants, défaut de traçabilité...).

Une étude rétrospective a été envisagée du fait du caractère exploratoire de l'étude (objectif de recherche d'ampleur des événements et d'éléments explicatifs) et d'une méthodologie adaptée aux moyens à disposition pour l'étude.

La méthode la plus exhaustive pour capturer l'ensemble des hypoglycémies serait un monitoring continu de la glycémie du patient dans sa vie quotidienne sur un temps donné ce qui, en prenant en compte le volume de patients ciblés, paraît difficilement réalisable en pratique. Une étude prospective intégrant des outils d'aide à la déclaration pour les patients, leur entourage et pour les professionnels de santé pourrait permettre une plus grande exhaustivité de l'identification des événements. Le taux d'incidence des hypoglycémies sévères, retrouvé dans cette étude, doit être interprété en prenant en compte différents éléments pouvant être à l'origine d'une sous-estimation :

- les hypoglycémies sévères identifiées concernent seulement celle ayant nécessité une intervention médicale (SDSI, SAMU, Hôpital) sans intégrer celles gérées par une personne de l'entourage, du monde professionnel (collègue de travail, médecin du travail) ou un professionnel de santé en ambulatoire (médecin traitant...) ni les événements pris en charge par les cliniques du bassin grenoblois ayant un service d'urgence (2 cliniques),

- certaines hypoglycémies peuvent être non visibles dans le codage car le choix du « diagnostic principal » s'est orienté vers un autre diagnostic associé (soit plus pertinent pour le médecin soit plus avantageux sur le plan du GHS. Ce point montre l'importance de disposer de systèmes de cotations et d'enregistrement de ces événements simples, fiables et dont les requêtes permettent d'identifier des événements ciblés déconnectés de la cotation d'activité et de financement. C'est pourquoi, pour diminuer ce biais potentiel de sous-estimation, les dossiers de patients DT2 hospitalisés pour traumatisme ont été analysés mais, dans la plupart des cas, la cause du traumatisme à l'origine de l'opération chirurgicale n'était pas renseignée. Seulement 3 patients sur les 330 dossiers analysés dans ce GHS « traumatisme » ont été définis comme pris en charge consécutivement à la survenue d'une hypoglycémie,

L'estimation de la population du bassin grenoblois (Zone d'influence du CHU estimé par les services du DIM et du SAMU).

La possible sous-estimation des événements engendre une possible sous-estimation des coûts globaux des hypoglycémies sévères iatrogènes. En effet, les hypoglycémies sévères prise en charge par l'entourage ou les professionnels de santé ambulatoire peuvent présenter un certain coût, que ce soit en termes de coûts directs (injection de Glucagon, temps médical dédié et matériel dédié...) ou en termes de coûts directs non médicaux (arrêts de travail). En effet, une étude au niveau nationale indique que sur un échantillon de patients ayant subi au moins une hypoglycémie au cours des six derniers mois, 3 % d'entre eux ont subi une hypoglycémie sévère ayant nécessité une intervention médicale et 12 % d'entre eux ont subi une hypoglycémie sévère sans intervention médicale [35]. Certes les coûts représentés par ces dernières sont nettement plus faibles au cas par cas, mais leur fréquence de survenue étant 4 fois supérieure à celles nécessitant une prise en charge médicale, les coûts totaux qu'elles représentent ne peuvent être négligés.

De plus, le coût des événements pris en charge par les Urgences des cliniques n'a pas été intégré du fait de l'absence des données économiques spécifiques des établissements.

En 2010, le taux d'incidence des prises en charge médicale pour hypoglycémie sévère dans le bassin grenoblois a été estimé à 476 événements pour 100 000 patients DT2/an soit environ *0,48% par patient/an*. Ce taux d'incidence est inférieur à celui mentionné dans l'unique étude réalisée au niveau national à ce sujet [46]. En effet, Allicar et *al.* estiment que le taux d'incidence annuel des hypoglycémies prises en charge en ambulatoire pourraient être compris entre 2,7 et 3,3 % par patient et ce taux serait compris entre *0,7 et 0,9 % par patient pour les hypoglycémies hospitalisées*. L'utilisation d'une méthodologie similaire entre ces deux études autorise une comparaison, néanmoins celles-ci sont espacées de 15 ans, durée au cours de laquelle la prise en charge thérapeutique des patients DT2 a évolué. Cette diminution de fréquence des hypoglycémies sévères pourrait être expliquée par des progrès médicaux (sur le plan des stratégies médicamenteuses utilisées, de la mise à disposition de lecteurs performants...), le développement d'une prise en charge pluri-professionnelle et multidisciplinaire coordonnée et d'offres éducatives variées dans le bassin grenoblois (offres hospitalières, structure d'éducation de proximité « *Proxydiab 38* »). Cependant la comparaison des deux études présente plusieurs limites. La première étude menée en 1995 présente un biais de surestimation de ces événements : l'échantillon de patients, extrait de la base du PMSI répondant aux diagnostics principaux « coma hypoglycémique et hypoglycémie sans précision », n'était pas composé uniquement de patients diabétiques, mais prenait en compte également des patients ayant des hyperinsulinismes d'origines variées. De plus, aucune dissociation entre patients DT2 et DT1 n'a été réalisée. Notre étude a ciblé uniquement les patients DT2 ayant nécessité une prise en charge médicale pour cause d'hypoglycémie sévère, puis la vérification du motif d'hypoglycémie a été effectué lors de la lecture du compte-rendu d'hospitalisation présent dans le dossier patient.

Aux Etats-Unis, entre 2004 et 2008, le taux d'incidence des prises en charge médicale pour hypoglycémie sévère médicamenteuse a été estimé à 1538 / 100 000 patients DT2/an soit 1,54% [45] c'est-à-dire trois fois plus que le taux retrouvé dans notre étude. De plus, seuls les patients couverts par une assurance étaient étudiés dans cette étude, ce qui a sans doute induit une sous-estimation des événements identifiés. Plusieurs raisons peuvent être évoquées pour expliquer ces données : une stratégie de prise en charge plus intensive (recours à l'insuline plus précoce par exemple) et des objectifs glycémiques plus sévères ; un système de remboursement

différent, par l'intermédiaire d'assurances privées aux Etats-Unis, pouvant induire une cotation plus descriptive et exhaustive des actes pratiqués ; un plus grand recours à une prise en charge médicalisée...

Les données épidémiologiques de cette étude montrent que parmi la population DT2 présente dans le bassin grenoblois, les patients sujets à ces événements sont majoritairement âgés (73,1 ans) et sont principalement des hommes (62,4%). Le profil de ces patients semble donc différent au regard de la population DT2 en France, d'une moyenne d'âge de 66 ans et composée à 54 % d'hommes [47]. Ces résultats confortent le plus grand risque d'hypoglycémie sévère existant chez les patients âgés. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer l'origine de ce phénomène : des *difficultés de prises de médicaments antidiabétiques* induisant des erreurs (surdosages potentiels, non adaptation aux apports glucidiques, aux événements du quotidien...) : une baisse de l'acuité visuelle, une diminution des facultés intellectuelles, une perte de mémoire (oubli si la prise du traitement a déjà eu lieu et risque de doubler les doses) ; *l'apparition de comorbidités* plus nombreuses (insuffisance rénale, dyslipidémie, surpoids, etc...) fragilisant ainsi l'organisme du patient et aggravant le pronostic de ces événements.

Le fait que les hommes soient plus représentés dans cette population pourrait s'expliquer par le fait qu'à partir d'un certain âge de nombreux hommes vivent seuls et sans aide à domicile pour les aider à la gestion de leur diabète et à la prise du traitement d'où une augmentation des risques de mauvais usage des traitements, de non resucrage adapté face à des hypoglycémies légères (évolution vers des hypoglycémies sévères) et un recours à une prise en charge médicale plus systématique lors d'événements aigus comme une hypoglycémie sévère [47]. De plus, une étude récente réalisée au CHU de Grenoble cherchant à identifier les profils des patients DT2 ayant été plusieurs fois hospitalisés pour déséquilibre chronique de leur diabète a montré que un sexe ratio inversé c'est-à-dire une prédominance de femmes. Une des explications évoquées était la peur des hypoglycémies chez les femmes induisant des comportements leur permettant d'être plutôt vers une tendance hyperglycémique que l'inverse [49].

L'analyse de la trajectoire des patients indique que 40 % d'entre eux restent à domicile après la résolution de l'hypoglycémie par les infirmiers du SDIS. Le plus souvent, ces patients refusent un suivi médical plus poussé au sein d'une structure de soins. Une fois l'hypoglycémie résolue, des examens complémentaires et/ou une hospitalisation apparaissent comme contraignants pour ces patients. Une proposition pourrait être de les réorienter vers des structures éducatives de proximité faciles d'accès afin qu'ils puissent faire le point sur leurs difficultés éventuelles (explorer par exemple les raisons de la survenue de ses hypoglycémies), leur vécu, leurs besoins et acquérir des compétences pouvant leur permettre de diminuer les survenues d'hypoglycémies et/ou de les gérer. Les autres patients sont ensuite orientés vers le SAU du CHU de Grenoble en majorité (43,5%) ou celui de la clinique Mutualiste (17,4%).

La prise en charge en amont du CHU a été majoritairement réalisée par les sapeurs-pompiers du SDIS de l'Isère (43,5% des cas Vs 33,9 % par le SMUR). Cette donnée s'explique par la présence croissante d'infirmiers sapeur-pompiers au sein des équipes du SDIS pouvant réaliser eux-mêmes le resucrage IV des patients, délestent ainsi le SMUR de ce type d'intervention. Néanmoins, une étude réalisée en 1995 avait montré une utilisation d'un transport SMUR dans seulement 15% des cas [46]. L'implication du SMUR dans la prise en charge de ces événements aurait donc augmenté d'environ 20% en 15 ans. Enfin 22,6% des patients sont amenés au SAU par un proche. Les patients ont-ils plus recours en première intention à une aide médicalisée qu'auparavant ? Les relais de premiers recours ne sont-ils pas assez accessibles et/ou suffisants ce qui mène les patients à solliciter d'emblée des filières d'urgences ?

Concernant les circonstances de survenue de ces hypoglycémies sévères, la principale cause retrouvée correspond à des erreurs d'adaptation des doses d'insuline ou d'ADO par le patient en regard des apports glucidiques (17,3% des cas). Trois autres causes représentant chacune 7,7% des cas ont été identifiées, il s'agit de la prise concomitante d'alcool, la confusion dans la prise du traitement et l'absence de repas ou une dénutrition chronique.

Les principales causes retrouvées dans cette étude sont également décrites par le Collège des enseignants « Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques » [10]:

- Délai trop long entre l'injection d'insuline (ou la prise de sulfonylurée) et l'ingestion de glucides (risque majoré par la gastroparésie) ou dose d'insuline excessive par rapport à la quantité de glucides réellement consommée.
- Effort physique imprévu, non précédé d'une diminution de dose d'insuline ou d'une collation glucidique
- Diminution des besoins en insuline lors de la guérison d'événements intercurrents (après grippe, chirurgie, arrêt d'un traitement hyperglycémiant (en particulier glucocorticoïdes), etc...).
- Erreur dans l'injection de l'insuline ou dans la dose de sulfonylurée
- ***Souvent aucune cause n'est retrouvée, c'est une grande source de perplexité, de frustration et d'anxiété chez le patient diabétique.*** Cette circonstance représente plus de 40 % des situations observées dans cette étude.

Les difficultés des patients d'adaptation des doses d'insuline et/ou d'ADO à leur alimentation au quotidien et celles liées à la prise des médicaments en général mettent en lumière l'importance des actions éducatives développées auprès des patients DT2. Les ADO ayant un moindre risque d'hypoglycémie, pourraient aussi être une alternative sous couvert d'une efficacité comparable. L'intervention d'une Infirmière à domicile peut aussi être proposée afin d'assurer une utilisation sécurisée des traitements et aider le patient à acquérir les compétences nécessaires pour gérer au mieux ses traitements et éviter les récurrences d'hypoglycémie. Néanmoins, un passage infirmier journalier voir plusieurs fois par jour a un coût et il semble qu'il s'avère pertinent de proposer pour certains patients ce soutien dans un premier temps et d'y associer une proposition de suivi éducatif visant entre autre à autonomiser le patient et/ou son entourage dans la mesure des capacités de chacun. Cette organisation questionne le parcours de soins du patient et la collaboration des différents professionnels autour de lui.

Concernant la prise concomitante d'alcool, ce résultat pose la question de l'information des patients DT2 sur l'impact de l'alcool sur la glycémie. Il serait intéressant d'évaluer auprès d'un panel de patients DT2 leurs connaissances afin d'envisager des actions adaptées.

La mise en valeur d'un contexte de dénutrition chronique comme facteur de risque de survenue d'un événement hypoglycémique sévère chez les patients DT2 dans cette étude pointe l'importance de dépister la dénutrition chez ces patients même s'ils présentent le plus souvent un surpoids voire une obésité qui peut justement faire sous-estimer une dénutrition. Une recherche systématique et une réévaluation régulière d'une dénutrition dans cette population d'autant plus chez les patients âgés semble donc incontournable.

L'insulinothérapie est fréquemment retrouvée sur les prescriptions de cette population (45,7 % des cas) alors qu'elle n'est présente que dans 17 % des prescriptions des patients DT2 à l'échelle nationale. Le répaglinide est retrouvé dans 16,3 % des prescriptions de l'échantillon Vs 8 % au niveau national. Les sulfamides hypoglycémifiants sont retrouvés dans 17,4% des prescriptions de l'échantillon Vs 50 % au niveau national. La metformine n'est retrouvée que dans 19,6% des prescriptions de l'échantillon Vs 62 % au niveau national.

La même tendance est retrouvée en ce qui concerne le schéma thérapeutique où l'insuline en monothérapie est impliquée dans 38,5% des événements hypoglycémiques sévères alors qu'elle ne figure seule que dans 7 % des schémas thérapeutiques prescrits à l'échelle nationale. Le répaglinide en monothérapie suit également la même tendance 10,8 % Vs 3 % alors que les sulfamides hypoglycémifiants en monothérapie sont eux retrouvés dans 10,8 % des cas Vs 59 % [50].

L'insulinothérapie reste le schéma le plus pourvoyeur d'hypoglycémies sévères même si elle reste moins prescrite chez les patients DT2 par rapport aux sulfamides hypoglycémifiants. Une des explications pourrait être le fait qu'il n'est pas aisé d'adapter finement les doses d'insulines rapides et d'acquiescer une certaine gymnastique d'esprit en regard notamment des apports de glucides (résultat retrouvé dans les causes). De plus, les schémas d'insuline mix, pratiques car diminuant le nombre d'injections, nécessitent un apport de glucides réguliers chaque jour ce qui peut varier notamment chez les personnes âgées seules à domicile (profil de la population identifiée comme à risque d'hypoglycémie sévère). Le répaglinide représente la deuxième classe d'antidiabétique présentant le plus grand risque d'hypoglycémie sévère par rapport à son taux de prescriptions. Il semble autant

impliqué que les sulfamides pourtant six fois plus prescrits à l'échelle nationale. L'hypothèse détaillée pour l'insulinothérapie semble pouvoir être envisagée pour le répaglinide. En effet, le répaglinide a comme intérêt de posséder une demi-vie d'action courte prenant en charge les glycémies post-prandiales contrairement aux sulfamides hypoglycémiant. Cette caractéristique devrait lui permettre d'être moins à risque d'hypoglycémie à condition que les patients le prennent après un repas suffisant en glucides. En raison de son action pharmacodynamique puissante et devant une absence de repas contenant des glucides, la dose prévue au repas ne doit pas être prise ou si le repas est faible en glucides, la posologie doit être diminuée. Ces stratégies à adapter à l'alimentation peuvent faire penser aux insulines rapides et donc être de la même façon pourvoyeur d'hypoglycémies sévères.

Les sulfamides hypoglycémiant apparaissent donc, contrairement aux représentations communes, une classe moins à risque d'hypoglycémies sévères car plus tolérants aux variations des apports glucidiques sur la journée. Ainsi, ils nécessitent moins d'adaptation de posologie et sont administrés en une prise unique matinale ou 2 prises par jour. Ceci sous couvert d'une utilisation prenant en compte le risque d'insuffisance rénale chronique et/ou aigue fonctionnelle possibles chez ce profil de patient DT2 âgés.

Concernant les sulfamides hypoglycémiant, ce sont le gliclazide (42,9%) et le glibenclamide (35,7%) les deux molécules les plus impliquées. Des arguments pharmacocinétiques peuvent être avancés du fait d'une demi-vie d'élimination plus courte pour le glibenclamide, de 4 à 11h, que pour le gliclazide pour lequel la demi-vie oscille entre 12 et 20h et reste par conséquent plus longtemps actif dans l'organisme. La prescription du gliclazide apparaît comme moins sécuritaire. Ces données sont confirmées dans la littérature pour l'implication du glibenclamide [45]. Une étude française publiée en 2008, évaluant la survenue des hypoglycémies chez les patients DT2 traités par bithérapie Metformine-sulfamide hypoglycémiant, retrouve une implication du glipizide (non retrouvée dans notre étude) dans 43 % des cas, suivi du glibenclamide (29 % des cas) et du glimépiride (28% des cas) [35]. Cependant, ces chiffres sont différents des nôtres et en l'absence de données à l'échelle nationale sur leur fréquence de prescription, il est impossible de tirer des conclusions quand à leur risque par rapport aux autres molécules appartenant aux sulfonyles.

L'impact économique de ces événements iatrogènes a été calculé. Cependant, seuls les coûts directs médicaux ont pu être comptabilisés. Les coûts directs non médicaux représentés par les indemnités journalières perçues par les patients en arrêt de travail, n'ont pu être pris en compte en l'absence d'accès à ces données. Cette absence de données est nuancée par le fait que la majorité des patients impliqués dans ces événements n'étaient plus actifs. En effet, l'âge moyen des patients de l'échantillon était de 73,1 ans. Le coût moyen de la prise en charge médicale d'une hypoglycémie sévère a ainsi été estimée à 4 977,6€ soit 23,7€/patient DT2/an. Ces chiffres alimentent les variations de coûts observées d'une étude à l'autre et d'un pays à l'autre. Le coût de la prise en charge médicale des hypoglycémies sévères retrouvé est 2 à 4 fois plus élevé que les coûts de prise en charge publiés dans les études européennes ayant adoptées une méthodologie similaire. Le coût de prise en charge (coûts directs médicaux) des hypoglycémies sévères chez les patients DT2 a été estimé à 2 924€ en Allemagne, 1 370€ en Espagne et 1 269€ au Royaume-Uni [44]. Une étude américaine a estimé à 1 387\$ le coût moyen d'une prise en charge d'une hypoglycémie sévère aux urgences et à 17 564 \$ le coût moyen d'une hospitalisation [45]. La forte variation du taux de change entre le dollar et l'euro entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2010 rend difficile une comparaison exacte (source : ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie) [50]. Le coût moyen déterminé par notre étude, prenant en compte à la fois la prise en charge aux urgences et les hospitalisations, se situe entre ces deux valeurs. Enfin, Une étude suédoise menée avec une méthodologie totalement différente (calculs des coûts réalisés à partir de données extraites d'autres études publiées) retrouve un cout moyen (coûts directs médicaux) par événement de 2 806,8€ soit 14€/ patient DT2/an [42].

En France, les dépenses annuelles de santé liées au diabète (type 1 et 2 confondus) représentent 12,9 milliards d'euros [50].

La France comptant 2 208 000 patients DT2, et le coût moyen de prise en charge médicale d'une hypoglycémie sévère ayant été estimé à 23,7€/patient DT2/an, le coût annuel des hypoglycémies sévères nécessitant une prise en charge médicale peut être estimé, par extrapolation, à 52 329 600 € par an. Ce résultat doit être analysé avec précaution car l'échantillon, représentant la population grenobloise, ne peut être le reflet exact de la population diabétique française. Il existe, en effet, une disparité entre les régions sur le plan des habitudes alimentaires, des

comportements d'hygiène de vie, des accès aux soins, d'offres éducatives et/ou d'accompagnement, de dynamisme économique, etc.... Ce résultat est, de plus, sous-estimé en l'absence des coûts directs non médicaux. Les indemnités journalières versées aux patients diabétiques (DT1 et DT2) en arrêt de travail chaque année s'élèvent à 486 millions d'euros [50]. Une seconde étude prenant en compte ces coûts permettrait un comparatif intéressant, et permettrait probablement d'en retirer les conclusions quant à l'impact des hypoglycémies sévères sur les arrêts de travail au regard des autres complications du diabète.

Le coût annuel des hypoglycémies sévères reste assez faible au regard des dépenses de santé liées au diabète chaque année. Cependant, et ceci en ne regardant que l'aspect économique du phénomène, c'est-à-dire sans prendre en compte l'impact sur la qualité de vie des patients. Une diminution de ces coûts permettrait, en cette période de réduction des dépenses de santé, d'optimiser l'utilisation des financements dédiés à la santé, aux maladies chroniques et au diabète en les réorientant vers la recherche, l'innovation technologique, médicale et éducative par exemple. Toute action ou réflexion visant à diminuer la fréquence des événements hypoglycémiques sévères et leur coût serait, sans doute, soutenue par les autorités de santé.

Cette étude rétrospective a donc eu pour ambition de faire un état des lieux de l'incidence des hypoglycémies sévères chez les patients DT2, de leur coût et d'explorer le profil de ces patients concernés, sur un territoire donné.

Les résultats montrent une incidence assez faible de survenue des hypoglycémies sévères nécessitant une prise en charge médicale. Cependant leurs conséquences sont non négligeables pour les patients DT2 sur le plan financier, médical et de la qualité de vie, ce qui appuie l'intérêt de rechercher de nouvelles voies d'amélioration de la prévention. Différentes stratégies pourraient être envisagées, testées et évaluées comme des offres éducatives ciblant la prévention des hypoglycémies sévères et leur gestion, l'utilisation d'objectifs glycémiques personnalisés et la comparaison de différents schémas thérapeutiques à profils de risque hypoglycémique variés... Les résultats de cette première étude permettront ainsi d'estimer les « coûts évités » par la ou les stratégies présentant le plus faible risque d'hypoglycémie sévère.

Ces premiers résultats obtenus apportent des éléments de réponses et/ou de réflexion aux praticiens pour leur pratique clinique.

De plus, ce travail se situe dans la continuité de la première étude française réalisée à ce sujet et apportent des éléments de réponses aux questions évoquées lors de cette étude [49]. En effet, les auteurs de cette précédente étude discutaient du manque de données récoltées au sujet des ressources consommées en amont de l'hospitalisation (SAU, SAMU, SDIS, Médecin généraliste) et également du manque de précision quant à l'origine de l'hypoglycémie (cause et traitement impliqué).

Cette étude réalisée à l'échelle d'une agglomération pourrait être une première étape. Une autre étude multicentrique développée à l'échelle d'une région, (englobant les données de l'ensemble des CHU, CHR et cliniques possédant un service d'accueil des urgences et une unité SMUR ainsi que l'ensemble des SDIS départementaux de cette région), permettrait d'une part de corroborer ces résultats si tel était le cas et serait plus représentative de par la taille de l'échantillon observé. Les coûts directs non médicaux devront être comptabilisés afin de donner plus de puissance aux données économiques obtenues. Une méthodologie prospective permettrait entre autre de recueillir les durées d'arrêt de travail pour chaque patient actif (ces données étant particulièrement difficiles à obtenir rétrospectivement par l'intermédiaire de la CNAM qui ne transmet pas d'informations sur les dossiers nominatifs des patients).

De plus, l'ADA, l'EASD et la SFD viennent de prendre position sur la prise en charge du patient DT2 en créant de nouveaux algorithmes décisionnels quant aux stratégies thérapeutiques à disposition des praticiens [7]. Ces recommandations s'inscrivent dans une démarche de médecine personnalisée. Il est désormais recommandé aux praticiens de prescrire la classe d'antidiabétique approprié en fonction du profil du patient suivant cinq critères d'efficacité et de sécurité dont le risque d'hypoglycémie. Il serait intéressant de réaliser en parallèle de réelles études cout-efficacité comparant les anciennes molécules aux nouveaux antidiabétiques (IDPP4 et analogues du GLP-1) en y associant la prise en compte de la qualité de vie du patient et le coût économique de survenue d'une hypoglycémie sévère.

L'objectif de ses diverses réflexions est de requestionner voire de faire évoluer les pratiques de soins, les différentes approches éducatives proposées et les arbres décisionnels définissant les stratégies thérapeutiques, afin de réduire les complications liées au diabète tout en améliorant la qualité de vie du patient.

## **CONCLUSION**

**THÈSE SOUTENUE PAR : Jordan SACAREAU**

**TITRE : Hypoglycémies iatrogènes sévères chez les patients diabétiques de type 2 :  
Fréquence de survenue, circonstances et coûts médico-économiques**

## **Conclusion**

Concernant la prise en charge des patients diabétiques, l'hypoglycémie représente l'événement le plus fréquent et le plus redouté par les patients. Celle-ci impacte directement sur leur qualité de vie, leur état de santé et a également un coût pour la société. A l'heure actuelle, peu de données cliniques, épidémiologiques et économiques sont à disposition des praticiens français.

Le triple objectif de ce travail était de : 1- définir, en France, l'incidence de survenue des hypoglycémies iatrogènes sévères chez les patients diabétiques de type 2 ; 2- obtenir des données épidémiologiques et cliniques informatives sur le profil des patients concernés ; 3- évaluer le coût de ces événements pour la CNAM. Une étude rétrospective a donc été menée sur une durée de un an. Les données ont été récoltées à partir de différentes bases de données du CHU de Grenoble (SAMU, Urgences, unités d'hospitalisation) et du service départemental d'incendie et de secours de l'Isère. L'évaluation économique a adopté le point de vue des payeurs publics (CNAM et Conseil général) et l'ensemble des coûts directs médicaux consécutifs à la nécessité de prise en charge médicale de ces patients ont été pris en compte. Les coûts directs non médicaux (arrêt de travail) en l'absence de données dans les dossiers patients et les coûts intangibles (impact sur la qualité de vie des patients), n'ont pas été évalués. L'évaluation démographique et clinique s'est basée sur différents critères : sexe, âge, glycémie mesurée à la prise en charge, circonstances de survenue de l'hypoglycémie sévère et traitement antidiabétique.

En 2010, dans le bassin grenoblois, 105 hypoglycémies sévères iatrogènes ont été recensées chez des patients diabétiques de type 2. Le taux d'incidence global de survenue d'hypoglycémies sévères iatrogènes ayant nécessité une prise en charge médicale est donc de 476 événements pour 100 000 patients DT2 (soit 0,48% par patient/an).

L'âge moyen des patients est de 73,1 ans dont 62,4 % d'entre eux sont des hommes. La glycémie moyenne à la prise en charge est de 2,02 mmol/l soit 0,37 g/l.

Dans 38,5 % des cas, une insulinothérapie en monothérapie est responsable de la survenue de ces événements suivie par l'utilisation de sulfamides hypoglycémiantes ou du répaglinide en monothérapie (10,8% des cas). La principale cause de survenue de ces hypoglycémies correspond à un déséquilibre entre l'apport glucidique du repas et les doses d'antidiabétique administrées. Enfin, le coût moyen de prise en charge médicale de ce type d'événement a été évalué à 4977,6 € soit 23,7 €/patient DT2/an.

Ces résultats montrent que les hypoglycémies sévères ayant nécessité une prise en charge médicale sont associées à des coûts substantiels. Les premières données recueillies concernant le profil des patients DT2 concernés par ces hypoglycémies sévères ont permis d'évoquer quelques pistes de réflexions sur de potentielles interventions préventives (actions éducatives, suivi renforcé, création d'outils de communication innovants, renforcement des liens entre les acteurs sur le territoire...). Une seconde étude de plus grande envergure et multicentrique permettrait de corroborer ces premiers résultats et améliorerait la vision globale de cette problématique au niveau national. De plus, l'évaluation de l'impact sur la prévention des hypoglycémies sévères iatrogènes, de différentes interventions comme le développement d'une personnalisation des objectifs glycémiques, le rôle d'interventions éducatives adaptées et le choix de différentes stratégies médicamenteuses intégrant l'utilisation de nouveaux antidiabétiques à faible risque d'hypoglycémie pourraient être envisagées.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, 1/10/2012

Le Doyen

Professeur Christophe RIBUOT

Le président du jury

Professeur Patrice TROUILLER



A handwritten signature in black ink, appearing to be "PT" or similar initials.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, GERSTEIN HC, MILLER ME, BYINGTON RP, GOFF DC Jr, BIGGER JT, BUSE JD et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-59
2. DUCKWORTH W, ABRAIRA C, MORITZ T, REDA D, EMANUEL N, REAVEN PD et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2):129-39
3. ADVANCE Collaborative Group, PATEL A, MAC MAHON S, CHALMERS J, NEAL B, BILLOT M, WOODWARD M et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72
4. HALIMI S. Iatrogenic hypoglycemia in type 2 diabetes : a damaging lack of data ? . *Médecine des maladies métaboliques* 2011 Sept;5(4):357-58
5. JØRGENSEN HV, PEDERSEN-BJERGAARD U, RASMUSSEN AK, BORCH-JOHNSEN K. The impact of severe hypoglycemia and impaired awareness of hypoglycemia on relatives of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(4):1106-109
6. UK Hypoglycemia study group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007;50:1140-147
7. INZUCCHI SE, BERGENSTAL RM, BUSE JB, DIAMANT M, FERRANNINI E, NAUCK M et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55(6):1577-96
8. NAUCK MA, MEININGER G, SHENG D, TERANELLA L, STEIN PP, Sitagliptin Studu 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonyleurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(2):194-205
9. GIN H, RIGALLEAU V, GONZALEZ C. Diagnosis of hypoglycemia in adults. *Médecine des maladies métaboliques* 2011;5(4):365-69
10. Collège des Enseignants en Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. Item 206-Hypoglycémie [Internet] Disponible en ligne: URL: <http://www.sfendocrino.org/article/246/polycopie-des-enseignants-en-endocrinologie-diabete-et-maladies-metaboliques-2eme-edition-2011>
11. CRYER PE, AXELROD L, GROSSMAN AB, HELLER SR, MONTORI VM, SEAQUIST ER et al. Endocrine society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):709-28
12. GIASSER L, ALT-TEBACHER M, SCHLIENGER JL. Iatrogenic hypoglycemias. *Médecine des maladies métaboliques*. 2011;5(4):377-81

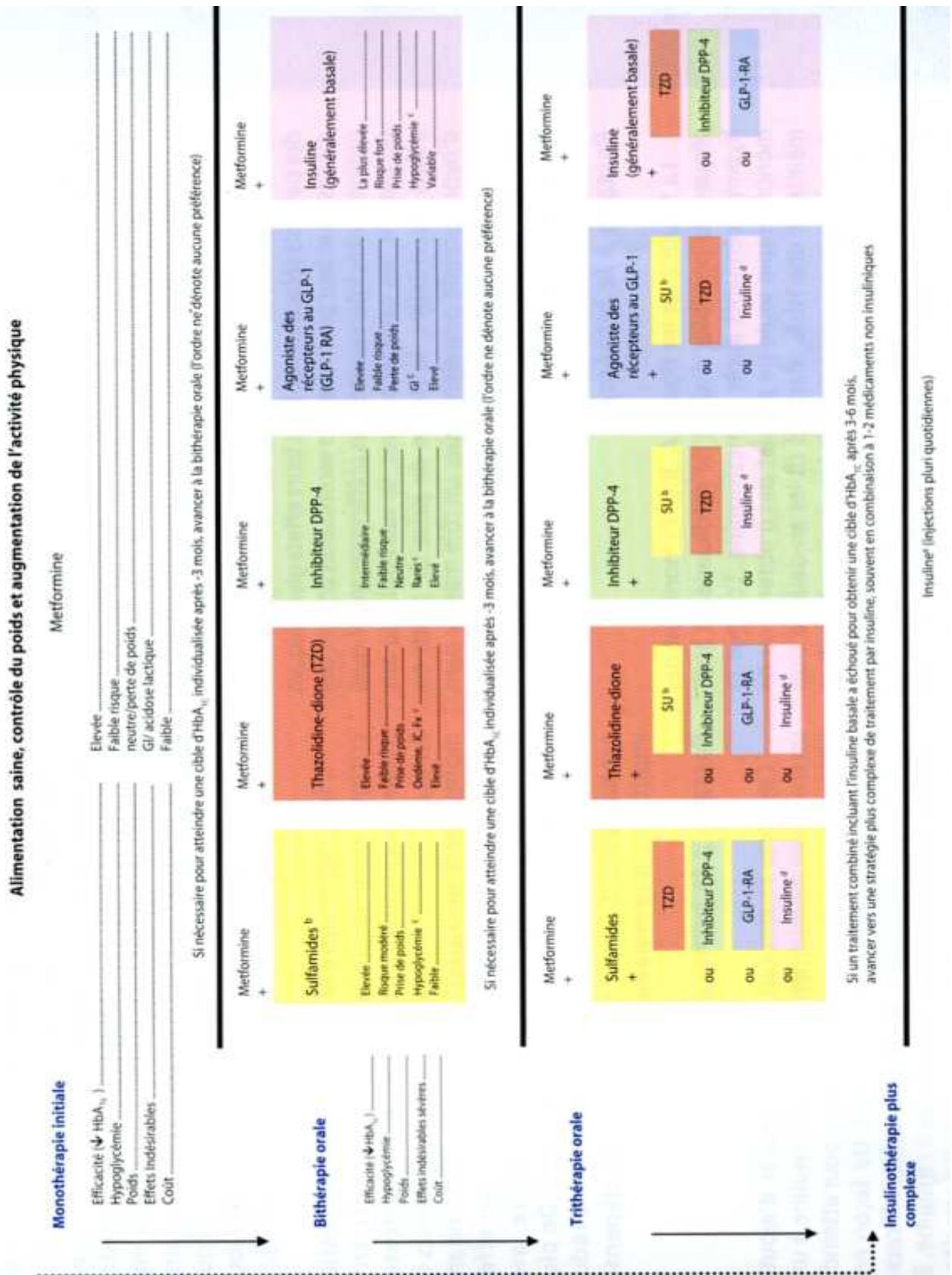
13. BUDNITZ DS, LOVEGROVE MC, SHEHAB N, RICHARDS CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Eng J Med* 2011;365(21):2002-12
14. BROWN DR, BROWN MJ. Hypoglycemia associated with preoperative metoprolol administration. *Anesth Analg* 2004;99(5):1427-28
15. HOLM G, HERLITZ J, SMITH U. Severe hypoglycaemia during physical exercise and treatment with beta-blockers. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282(6273):1360
16. LEUNG PS, CARLSSON PO. Pancreatic islet renin angiotensin system: its novel roles in islet function and in diabetes mellitus. *Pancreas* 2005;30(4): 293-8
17. SCHUPP M, JANKE J, CLASEN R, UNGER T, KINTSCHER U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor activity. *Circulation* 2004;109(17):2054-7
18. MIURA Y, YAMAMOTO N, TSUNEKAWA S, TAQUSHI S, EQUCHI Y, OZAKI N et al. Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: metabolic and antiatherogenic consequences. *Diabetes Care* 2005;28(3):757-8
19. WHITE NJ, WARREL DA, CHANTAVANICH P, LOOAREESUWAN S, WARREL MJ, KRISHNA S et al. Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria. *New Engl J Med* 1983;309(2):61-6
20. MURA MH, COTO-YGLESIAS F, WANG AT, SHEIDAEE N, MULLAN RJ, ELAMIN MB et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):741-45
21. JOHNSTON GD. Positive inotropic drugs and drugs used in arrhythmias. Dans : Dukes MNG and Aronson JK, Eds. *Meyler's side effects of drugs*. Amsterdam : Elsevier, 14ème éd, 2000:543
22. LEFORT P, HAISSAQUERRE M, FLORO J, BEAUFFIGEAU P, WARIN JF, LATAPIE JL. Hypoglycemia caused by overdose of a new anti-arrhythmia agent: cibenzoline. 3 cases. *Press Med* 1988;17(14):687-91
23. CURRIE CJ, PETERS JR, TYNAN A, EVANS M, HEINE RJ, BRACCO OL et al. Survival as a function of Hb1Ac in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375(9713):481-89
24. Emerging risk factors collaboration, SARWAR N, GAO P, SESHASAI SR, GOBIN R, KAPTOGE S, DI ANGELANTONIO E et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease : a collaborative meta-analysis of 102 prospectives studies. *Lancet* 2010 ;375(9733):2215-22 [erratum in *Lancet* 2010;376(9745):958 ]

25. BANU I, VALENSI P. Hypoglycemia and cardiovascular effects. *Médecine des maladies métaboliques* 2011;5(4):399-405
26. FELDMAN-BILLARD S, MASSIN P, MEAS T, GUILLAUSSEAU PJ, HERON E. Hypoglycemia-induced blood pressure elevation in patients with diabetes. *Arch Intern Med* 2010;170(9):829-31
27. DESOUZA C, SALAZAR H, CHEONG B, MURGO J, FONSECA V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia : a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003;26(5):1485-9
28. GILLES GV, WOODWARD A, CASSON IF, WESTON PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes – The “dead in bed” syndrome revisited. *Diabetologia* 2009;52(1):42-5
29. RAZAVI NEMATOLLAHI L, KITABCHI AE, STENTZ FB, WAN JY, LARIJANI BA, TEHRANI MM et al. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. *Metabolism* 2009;58(4):443-48
30. BAUDUCEAU B, DOUCET J, BORDIER L. Hypoglycemia in the elderly: consequences on cognitive functions. *Médecine des maladies métaboliques* 2011;5(4):383-87
31. PATRICK AW, CAMPBELL IW. Fatal hypoglycaemia in insulin-treated diabetes mellitus:clinical features and neuropathological changes. *Diabet Med* 1990;7(4):349-54
32. COX DJ, FORD D, GONDER-FREDERICK L, CLARKE W, MAZZE R, WEINGER K et al. Driving mishaps among individuals with type 1 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care* 2009;32(12):2177-80.
33. STORK AD, VAN HAEFTEN TW, VENEMAN TF. The decision not to drive during hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes according to hypoglycemia awareness. *Diabetes Care* 2007;30(11):2822-26.
34. FADINI GP, RIGATO M, TIENGO A, AVOGARO A. Characteristics and mortality of type 2 diabetic patients hospitalized for severe iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;84(3):267-72
35. VEXIAU P, MAVROS P, KRISHNARAJAH G, LYU R, YIN D. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes Obes Metab* 2008;10 suppl1 :16-24
36. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes : NICE clinical guidelines. issue date : may 2009 [Internet] Disponible en ligne: URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44318/44318.pdf>

37. Collège des Économistes de la Santé. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé 2003 [Internet]. Disponible en ligne: URL: [http://www.rees-france.com/IMG/pdf/DOC\\_Guide\\_Methodologique\\_CES\\_2003-2.pdf](http://www.rees-france.com/IMG/pdf/DOC_Guide_Methodologique_CES_2003-2.pdf)
38. Collège des Économistes de la Santé. Actualisation partielle du Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé 2011[Internet]. Disponible en ligne: URL: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/annexe\\_b\\_actualisation\\_guide\\_ces.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/annexe_b_actualisation_guide_ces.pdf)
39. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide méthodologique : choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Octobre 2011[Internet] Disponible en ligne: URL: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodo\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)
40. FIDLER C, ELMELUND CHRISTENSEN T, GILLARD S. Hypoglycemia : an overview of hypoglycemia, quality of life and impact on costs. *J Med Econ* 2011;14(5):646-55
41. LUNDKVIST J, BERNE C, BOLINDER B, JÖNSSON L. The economic and quality of life impact of hypoglycaemia. *Eur J Health Econ* 2005;6(3):197-202
42. JÖNSSON L, BOLINDER B, LUNDKVIST J. Cost of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes in Sweden. *Value Health* 2006;9(3):193-98
43. HODGSON TA, MEINERS MR. Cost-of-illness methodology: a guide to current practices and procedures. *Milbank Mem Fund Q Health Soc* 1982;60(3): 429–62.
44. HAMMER M LAMMERT M, MEIJAS SM, KERN W, FRIER BM. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ* 2009;12(4):281-90
45. QUILLIAM BJ, SIMEONE JC, OZBAY AB, KOQUT SJ. The incidence and costs of hypoglycemia in type 2 diabetes. *Am J Manag Care* 2011;17(10):673-80
46. ALLICAR MP, MEGAS F, HOUZARD S, BAROUX A, LE THAI F, AUGENDRE-FERRANTE B. Frequency and costs of hospital stays for hypoglycemia in France in 1995. *Presse Med* 2000;29(12):657–61
47. InVS > Le diabète > Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques (Entred) 2007-2010 [Internet]. Disponible en ligne: URL : [http://www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/entred\\_2007\\_2010/index.html](http://www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/entred_2007_2010/index.html)
48. HALIMI S. Acute consequences of hypoglycaemia in diabetic patients. *Diabetes Metab* 2010;36 suppl 3:75-83
49. COLLOMB-PATTON M, MULLER V. Typologie des hospitalisations multiples de patients diabétiques au CHU de Grenoble [thèse]. Université Joseph Fourier ; 2012
50. Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie. Historique des cours de l'Euro. [Internet ] Disponible en ligne : URL : <http://www.developpement-durable.gouv.fr/Historique-des-cours-de-l-euro.html>

## **ANNEXES**

**Annexe 1 :** Position des experts ADA-EASD sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 : une stratégie centrée sur le patient (Version en langue française réalisée par la SFD – Médecine des Maladies Métaboliques 2012;6 (Hors-série 2))



## Annexe 2 : Review : Hypoglycemia : an overview of hypoglycemia, quality of life and impact on costs [40]

Table 2. Studies reporting costs of hypoglycemia.

Study	Patient population	Definition of hypoglycemia	Costs reported	Strengths and weaknesses
Harris et al. <sup>16</sup>	Type 1 and type 2 diabetes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mild, moderate, and severe</li> </ul>	<p>Out-of-pocket expenses</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Type 1 diabetes annual cost/person</li> <li>Mild-to-moderate hypoglycemia \$122.08</li> <li>Severe hypoglycemia \$129.37</li> <li>Type 2 diabetes annual cost/person</li> <li>Mild-to-moderate hypoglycemia \$70.96</li> <li>Severe hypoglycemia \$77.87</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reports out-of-pocket costs, therefore cost of doctors' visits, hospitalization, etc. is not included</li> <li>Doesn't report number of patients experiencing hypoglycemia</li> <li>Reports mild/moderate and severe hypoglycemia for type 1 and type 2 diabetes separately</li> <li>Hypoglycemia was patient reported</li> </ul>
Jönsson et al. <sup>17</sup>	Type 2 diabetes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Severe hypoglycemia – requiring no medical attention (#1)</li> <li>Severe hypoglycemia – requiring help of medical personnel, but no hospital admission (#2)</li> <li>Severe hypoglycemia – requiring inpatient care (#3)</li> </ul>	<p>Total cost (direct + indirect) per episode</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>#1: €63 (€26 + €37)</li> <li>#2: €380 (€335 + €45)</li> <li>#3: €3917 (€2807 + €1110)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incidence of hypoglycemia based on several published studies</li> <li>Reports direct and indirect costs per episode for different types of severe hypoglycemia</li> <li>Definitions of hypoglycemia severity are different to those conventionally used</li> </ul>
Heaton et al. <sup>18</sup>	Type 1 and type 2 diabetes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Severe hypoglycemia – with physician visit</li> <li>Severe hypoglycemia – with emergency room visit or inpatient care</li> </ul>	<p>Payer perspective</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>\$1186/episode</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Large patient population and large number of hypoglycemic episodes reported</li> <li>Segregates costs according to treatment site</li> </ul>
Leiter et al. <sup>13</sup>	Type 1 and type 2 diabetes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mild/moderate hypoglycemia</li> <li>Severe hypoglycemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Two extra test strips within 24 hours after mild/moderate event, 7–10% leaving work early and 2–8% staying home the next day</li> <li>Three extra test strips within 24 hours after event, 26–32% leaving work and 20–26% staying home the next day</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mild/moderate and severe events examined in large sample</li> <li>Focus on patient's behavior after event</li> <li>Survey based</li> </ul>
Leese et al. <sup>11</sup>	Type 1 and type 2 diabetes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Severe hypoglycemia – blood glucose &lt; 3.5 mmol/l associated with treatment with glucagon or IV dextrose to effect recovery</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Annual direct cost for severe hypoglycemia in Tayside (244 episodes in 160 patients) £82,078, equivalent to £377 per severe episode</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reports costs of severe hypoglycemia requiring emergency assistance only</li> <li>Segregates costs according to treatment site</li> </ul>
Curkendall et al. <sup>12</sup>	All diabetes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Laboratory evidence, blood glucose &lt; 70 mg/dL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypoglycemia that develops during an inpatient stay incurs 39% increase in total cost</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Large inpatient population</li> <li>Doesn't distinguish mild, moderate, or severe hypoglycemia</li> <li>Compares patient populations and doesn't report cost per episode</li> </ul>
Lundkvist et al. <sup>28</sup>	Type 2 diabetes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Symptomatic hypoglycemia – blood glucose &lt; 3.3 mmol/l</li> <li>Severe hypoglycemia – required assistance from another person</li> </ul>	<p>Direct costs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Severe hypoglycemia \$82.90/episode</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reports severe hypoglycemia only</li> <li>Small number of patients experiencing severe hypoglycemia</li> </ul>
Reviriego et al. <sup>41</sup>	Type 1 diabetes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Severe hypoglycemia – any episode that required external assistance, resulted in loss of consciousness, or required treatment with glucagon or IV glucose</li> </ul>	<p>Direct and indirect costs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Severe hypoglycemia €239/episode direct costs and €127/episode indirect costs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Small patient population, but includes only those who experienced severe hypoglycemia</li> <li>Reports severe hypoglycemia only</li> <li>Segregates costs into those for hospitalization, diagnostic analyses, medications, other</li> </ul>

Bufano <i>et al.</i> <sup>47</sup>	All diabetes	Severe hypoglycemia with appropriate ICD-9 <sup>1</sup> code	Payer perspective <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean cost per hypoglycemic event \$1807</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Large patient population, but small population experiencing hypoglycemia</li> <li>• Doesn't distinguish mild, moderate, or severe hypoglycemia</li> </ul>
Hammer <i>et al.</i> <sup>13</sup>	Type 1 and type 2 diabetes	Severe hypoglycemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment costs were higher for patients with type 2 diabetes (Germany, €533; Spain, €691; UK, €537) than type 1 diabetes patients (Germany, €441; Spain, €577; UK, €236)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Includes all direct costs related to event (drugs, GP visits, hospitalization)</li> <li>• Indirect costs included</li> <li>• Similar results across three EU countries</li> <li>• Based on survey</li> </ul>
Rhoads <i>et al.</i> <sup>14</sup>	Diabetes patients using insulin	Severe hypoglycemia with appropriate ICD-9 <sup>1</sup> code	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Annual excess medical expenditures directly associated with hypoglycemic episodes \$3241/patient</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Large patient population</li> <li>• Doesn't distinguish mild, moderate, or severe hypoglycemia</li> <li>• Compares patient populations; those with and those without experience of hypoglycemia</li> <li>• Does not report cost/episode</li> </ul>
Brod <i>et al.</i> <sup>22</sup>	Type 1 and type 2 diabetes	Non-severe hypoglycemic episode – any episode that did not require assistance from another person	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indirect cost – lost productivity per non-severe hypoglycemic episode</li> <li>• \$15.26–\$93.47 across the US, UK, Germany, and France</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Large patient population across four countries</li> <li>• Reports indirect costs only</li> </ul>

<sup>1</sup>ICD-9, International classification of diseases, ninth revision – the severity of hypoglycemia necessary to receive an ICD-9 code assignment is most consistent with the glucose threshold for severe hypoglycemia.

average of 5.9 extra tests in the week following a non-severe event.

The contribution of lost productivity to the cost of hypoglycemia is considerable. Lost productivity following a severe hypoglycemic episode is not surprising considering the effects of such events. In the study by Reviriego *et al.*<sup>41</sup>, Table 2, lost productivity was estimated to account for ~35% of the cost of a severe hypoglycemic episode. Leiter *et al.*<sup>13</sup> demonstrated that after a severe event 25–32% individuals went home from work/school and 20–26% stayed home the following day.

However, the impact of non-severe hypoglycemic episodes on productivity is not inconsequential. In the study by Leiter *et al.*<sup>13</sup>, following a mild event, 7–10% of individuals went home from work/school and 2–9% stayed home the next day. Similarly, in the survey by Brod *et al.*<sup>22</sup>, of 1404 employed individuals with diabetes across the US, UK, Germany, and France, a substantial proportion of respondents across all countries reported missing work as a result of a non-severe hypoglycemic episode. Of respondents who reported having a non-severe hypoglycemic episode at work, 18.3% reported missing work. Episodes experienced outside working hours also had an impact on lost productivity (14.3% reporting missed work) and 22.7% of respondents experiencing a nocturnal non-severe hypoglycemic episode were either late for work or missed a whole day. The estimated lost productivity cost per non-severe hypoglycemic episode ranged from \$15–\$93 across the four countries, costs were highest for nocturnal episodes<sup>22</sup>.

Despite the variability in published figures, it is evident that hypoglycemia represents a substantial cost burden to healthcare systems and society. It should also be noted that the cost of hypoglycemia is likely to be considerably more if the negative impact on glycemic control is added into the equation (Figure 1), in that, as patients maintain higher than optimal glucose levels in order to avoid hypoglycemia, the risk of costly long-term complications is increased. There is clearly a paucity of data in this area and more economic studies are needed to accurately define the direct and indirect costs associated with both hypoglycemia and any consequent effects on glycemic control.

### Costs of hypoglycemia

- Severe hypoglycemia represents a substantial cost burden to healthcare systems
- The average published cost of treating a hypoglycemic episode is variable
- Due to event frequency the cost of mild/moderate hypoglycemic events is significant with both extra

## **SERMENT DES APOTHICAIRES**



# Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

