



**HAL**  
open science

## Incidence et prise en charge des hypoglycémies sévères ayant motivé un appel au centre 15 de Nice

Léonore Zagdoun

► **To cite this version:**

Léonore Zagdoun. Incidence et prise en charge des hypoglycémies sévères ayant motivé un appel au centre 15 de Nice. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01254638

**HAL Id: dumas-01254638**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01254638>**

Submitted on 12 Jan 2016

**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.

UNIVERSITE DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N°

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement :

Le 29 septembre 2014

Par

Léonore ZAGDOUN

Née le 17 juin 1985 à Les Lilas

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en médecine

**INCIDENCE ET PRISE EN CHARGE DES HYPOGLYCEMIES  
SEVERES AYANT MOTIVE UN APPEL AU CENTRE 15 DE  
NICE**

Jury de thèse :

**Président :**

M. le Professeur Patrick FENICHEL

**Assesseurs :**

M. le Professeur Bertrand CANIVET

M. le Professeur Jacques LEVRAUT

M. le Professeur Jean-Louis SADOUL

**Directeur de thèse :**

M. le Docteur Nicolas CHEVALIER



UNIVERSITE DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N°

## THESE

Présentée et soutenue publiquement :

Le 29 septembre 2014

Par

Léonore ZAGDOUN

Née le 17 juin 1985 à Les Lilas

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en médecine

<p><b>INCIDENCE ET PRISE EN CHARGE DES HYPOGLYCEMIES SEVERES AYANT MOTIVE UN APPEL AU CENTRE 15 DE NICE</b></p>
---

Jury de thèse :

**Président :**

M. le Professeur Patrick FENICHEL

**Assesseurs :**

M. le Professeur Bertrand CANIVET

M. le Professeur Jacques LEVRAUT

M. le Professeur Jean-Louis SADOUL

**Directeur de thèse :**

M. le Docteur Nicolas CHEVALIER

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Liste des professeurs au **1er novembre 2014** à la Faculté de Médecine de Nice

<b>Doyen</b>	M. BAQUÉ Patrick
<b>Assesseurs</b>	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique
<b>Conservateur de la bibliothèque</b>	Mme DE LEMOS
<b>Chef des services administratifs</b>	Mme CALLEA Isabelle
<b>Doyens Honoraires</b>	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

**Professeurs Honoraires**

M. BALAS Daniel	M. MASSEYEFF René
M. BLAIVE Bruno	M. MATTEI Mathieu
M. BOQUET Patrice	M. MOUIEL Jean
M. BOURGEON André	Mme MYQUEL Martine
M. BOUTTÉ Patrick	M. OLLIER Amédée
M. BRUNETON Jean-Noël	M. ORTONNE Jean-Paul
Mme BUSSIÈRE Françoise	M. SCHNEIDER Maurice
M. CHATEL Marcel	M. TOUBOL Jacques
M. COUSSEMENT Alain	M. TRAN Dinh Khiem
M. DAR COURT Guy	M. ZIEGLER Gérard
M. DELMONT Jean	
M. DEMARD François	
M. DOLISI Claude	
M. FREYCHET Pierre	
M. GÉRARD Jean-Pierre	
M. GILLET Jean-Yves	
M. GRELLIER Patrick	
M. HARTER Michel	
M. INGLES AKIS Jean-André	
M. LALANNE Claude-Michel	
M. LAMBERT Jean-Claude	
M. LAZDUNSKI Michel	
M. LEFEBVRE Jean-Claude	
M. LE BAS Pierre	
M. LE FICHOUX Yves	
M. LOUBIERE Robert	
M. MARIANI Roger	

**M.C.A. Honoraire**

Mlle ALLINE Madeleine

**M.C.U. Honoraires**

M. ARNOLD Jacques  
M. BASTERIS Bernard  
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
M. EMILIOZZI Roméo  
M. GASTAUD Marcel  
M. GIRARD-PIPAU Fernand  
M. GIUDICELLI Jean  
M. MAGNÉ Jacques  
Mme MEMRAN Nadine  
M. MENGUAL Raymond  
M. POIRÉE Jean-Claude  
Mme ROURE Marie-Claire

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
Mme	LEBRETON Élisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

**PROFESSEURS PREMIERE CLASSE**

M.	BAQUE Patrick	Anatomie – Chirurgie Générale (42.01)
M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)

M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THOMAS	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

#### PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)

M. PRADIER Christian (46.01)	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention
M. ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M. RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M. SADOUL Jean-Louis (54.04)	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
M. STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M. TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

### PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
--------------------------	-------------------

### MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M. BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mlle LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M. PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mlle PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M. TESTA Jean (46.01)	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention
M. TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

### PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
Mme POURRAT Isabelle	Médecine Générale
M. PRENTKI Marc	Biochimie et Biologie Moléculaire



### MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	DARMON David	Médecine Générale
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

### PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

## REMERCIEMENTS

**A M. le Professeur Patrick FENICHEL** que je remercie vivement d'avoir accepté de présider mon jury et pour l'enseignement qu'il m'a apporté durant mes années d'internat. Merci de votre soutien dans ma formation.

**A M. le Professeur Jean- Louis SADOUL** pour votre disponibilité et votre enseignement. Merci de votre implication pour mon avenir. Veuillez agréer toute ma reconnaissance et mon profond respect.

**A M. le Professeur CANIVET** pour avoir accepté d'être membre de mon jury et pour m'avoir épaulé dans mes premiers pas.

**A M. le Professeur Jacques LEVRAUT** qui, sans me connaître, a accepté de faire partie de mon jury. Merci beaucoup pour votre présence et votre regard sur ce travail.

**A M. le Docteur Nicolas CHEVALIER** pour m'avoir proposé ce sujet et dirigé tout au long de ce travail. Merci pour ta rigueur et ta patience qui m'ont si bien guidée.

**A Mme le Docteur Marine KRETLY** pour m'avoir ouvert les portes du SAMU 06.

A l'ensemble des médecins qui ont contribué à ma formation, pour m'avoir conforté dans mon choix professionnel.

A mon Pilote, pour les beaux horizons vers lesquels tu m'entraînes et pour avoir apporté ce qu'il manquait à mon bonheur.

A ma chère sœur, pour sa présence pendant mes années niçoises et sa précieuse aide sur ce travail.

A mes parents qui m'ont toujours apporté leur soutien constant dans mes choix personnels et professionnels.

A mon frère, qui est si loin et qui me manque tant.

A Rania, qui m'a tant aidé et sans qui rien n'aurait été possible, merci pour tout.

A Mélou et Antoine, mes piliers de vie de toujours.

A Mimi, Caro, Solenn, Ophé et Wendy, les indestructibles KaBésiennes que même les 4 coins de la France n'ont pu séparer.

A Fanny, pour tes conseils, ton sourire et ta motivation dans les moments difficiles.

A Emilie Adrien et Mika, pour avoir rendu mon dernier semestre niçois mémorable.

A l'ensemble de l'équipe du service d'endocrinologie de l'Archet pour tous les bons souvenirs que vous m'avez laissés et ces bons cafés que vous me prépariez.

A tous mes co-internes et amis niçois pour ces belles années d'internat.

Merci à tous.

# TABLE DES MATIERES

<b><u>INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES</u></b>	<b>13</b>
<b><u>GLOSSAIRE</u></b>	<b>14</b>
<b><u>INTRODUCTION</u></b>	<b>16</b>
<b><u>GENERALITES</u></b>	<b>17</b>
<b><u>I. Définition</u></b> .....	<b>17</b>
<b><u>II. Physiologie</u></b> .....	<b>18</b>
<b><u>III. Epidémiologie</u></b> .....	<b>20</b>
<b><u>CONSEQUENCES ET IMPACTS DES HYPOGLYCEMIES</u></b>	
<b><u>SEVERES</u></b>	<b>24</b>
<b><u>I. Conséquences cliniques des hypoglycémies sévères</u></b> .....	<b>24</b>
I.1. Risques cardio-vasculaires	
I.2. Conséquences sur le Système nerveux central	
I.3. Impact sur les rétinopathies	
I.4. Risques de décès	
<b><u>II. Impact socio-économique</u></b> .....	<b>29</b>
<b><u>III. Impact financier</u></b> .....	<b>31</b>
<b><u>NOTRE ETUDE</u></b>	<b>33</b>
<b><u>I. Objectifs</u></b> .....	<b>33</b>
<b><u>II. Matériel et Méthode</u></b> .....	<b>33</b>
II.1. Type d'étude	
II.2. Matériel	
II.3. Patients	
II.4. Territoires concernés	

<b>III.</b>	<b><u>Résultats</u></b> .....	<b>35</b>
III.1.	<u>Incidence</u> .....	35
III.2.	<u>Caractéristiques de la population</u> .....	36
III.3.	<u>Modalités thérapeutiques</u> .....	36
	III.3.1. Insulinothérapie	
	III.3.1.1. Modalités de l'injection	
	III.3.1.2. Type d'insuline	
	III.3.1.3. Ancienneté du diabète chez les patients insulino-traités	
	III.3.1.4. Antécédents d'hypoglycémie sévère	
	III.3.2. Les antidiabétiques oraux	
	III.3.3. Ancienneté du diabète selon les traitements	
III.4.	<u>Circonstances de l'hypoglycémie sévère</u> .....	40
	III.4.1. Personne ayant alerté les secours	
	III.4.2. Lieu de l'hypoglycémie sévère	
	III.4.3. Horaire de l'hypoglycémie sévère	
	III.4.4. Facteur déclenchant	
	III.4.5. Conséquence immédiate	
III.5.	<u>Modalités de la prise en charge</u> .....	42
	III.5.1. Système de prise en charge	
	III.5.2. Gestion de l'épisode aigu	
	III.5.3. Prise en charge du resucrage	
III.6.	<u>Devenir du patient</u> .....	43
III.7.	<u>Durée de la prise en charge</u> .....	45
III.8.	<u>Frais engendrés</u> .....	46

**DISCUSSION**..... **47**

I.	<u>Généralités</u> .....	47
II.	<u>Discussions à partir des résultats</u> .....	47
	II.1. Incidence des événements	
	II.2. Caractéristiques des épisodes hypoglycémiques et de la population	
	II.3. Caractéristiques des thérapeutiques impliquées	
	II.4. Modalités de la prise en charge	
	II.4.1. La correction de l'hypoglycémie	
	II.4.2. Le devenir du patient	
III.	<u>Limites de l'Etude et Propositions</u> .....	54

**CONCLUSION**..... **57**

**ANNEXES**..... **59**

**BIBLIOGRAPHIE**..... **64**

# INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES

## TABLEAUX

**Tableau 1** : Synthèse des situations favorisant les risques d'hypoglycémie

**Tableau 2** : Tableau comparatif des taux d'évènements par an selon les études

**Tableau 3** : Association entre hypoglycémies sévères et survenues de complications.

**Tableau 4** : Retentissement économique des hypoglycémies dans différents pays

**Tableau 5** : Répartition des antidiabétiques oraux

**Tableau 6** : Caractéristiques démographiques de la population selon les traitements

**Tableau 7** : Devenir du patient selon son traitement

## FIGURES

**Figure 1** : Physiologie des mécanismes de contre régulation des hypoglycémies

**Figure 2** : Comparaison des hypoglycémies sévères sous traitement intensifié versus traitement conventionnel

**Figure 3** : Proportion de patient ayant expérimenté au moins une hypoglycémie sévère, auto-rapportée sur une période de 9 à 12 mois selon leur groupe thérapeutique

**Figure 4** : Evaluation des baroréflexes après normoglycémie et antécédent d'hypoglycémie : A/ Sensibilité des baroréflexes. B/ Modification de la sensibilité individuelle des baroréflexes.

**Figure 5** : Modèle statistique : « The Sheffield Type 1 Diabetes Policy Model »

**Figure 6** : Estimation des taux d'hospitalisation pour iatrogénie médicamenteuse chez des adultes entre 2007 et 2009 aux USA.

**Figure 7** : Répartition des traitements sur les 180 patients renseignés

**Figure 8** : Modalités de réalisation de l'injection sur les 148 patients insulino-traités

**Figure 9** : Répartition des classes thérapeutiques selon l'ancienneté chez 113 patients

**Figure 10** : Distance du dernier repas

**Figure 11** : Répartition des facteurs déclenchant

**Figure 12** : Devenir du patient

**Figure 13** : Devenir du patient selon son traitement

**Figure 14** : Devenir des patients sous insulino-sécréteurs

# GLOSSAIRE

<b>ADO :</b>	AntiDiabétique(s) Oral(-aux)
<b>CHU :</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CNIL :</b>	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
<b>CCTIRS :</b>	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
<b>DT1 :</b>	Diabète de type 1
<b>DT2 :</b>	Diabète de type 2
<b>HbA1c :</b>	Hémoglobine glyquée
<b>IDE :</b>	Infirmier (-ère) Diplômé(e) d'Etat
<b>SAMU :</b>	Service d'Aide Médicale d'Urgence
<b>SAU :</b>	Service d'Accueil des Urgences
<b>SMUR :</b>	Service Mobile d'Urgence et de Réanimation





# INTRODUCTION

Les hypoglycémies sévères ont été définies par *l'American Diabetes Association* en 2013 comme un événement nécessitant le recours à une tierce personne pour assurer le resucrage (4). Elles constituent chez le patient diabétique une conséquence dramatique, prévisible et évitable, des traitements.

De nombreuses études ont mis en évidence, très récemment, les dangers et effets secondaires des traitements intensifiés du diabète (1) (2) dont la prévalence est en perpétuelle augmentation (3). Pourtant, l'objectif thérapeutique demeure la recherche d'un équilibre glycémique optimal ainsi limité par la survenue d'hypoglycémies. L'impact délétère, tant sur l'état de santé du patient, que sur le plan socio-économique par les coûts majeurs engendrés, a provoqué un renouveau d'intérêt du monde médical envers les hypoglycémies sévères.

Dans le but d'évaluer au mieux l'incidence et l'impact des hypoglycémies sévères dans notre département et d'améliorer nos pratiques professionnelles, nous avons réalisé une étude prospective observationnelle à partir des appels pour hypoglycémies sévères au centre 15 du Centre Hospitalier Universitaire de Nice.

# GENERALITES

## I. Définition

Chez le patient diabétique, les hypoglycémies cliniques sont définies par des taux de glucose plasmatique bas, pouvant déclencher des symptômes, notamment liés au système nerveux central.

La symptomatologie clinique est variable selon le degré de l'hypoglycémie. Les principaux symptômes neuroglucopéniques sont :

- Des difficultés de concentration, fatigue, troubles du comportement, troubles de l'élocution
- Un déficit moteur focal ou généralisé, une hyperactivité, des troubles de la coordination, une hémiparésie, une diplopie, une paralysie faciale
- Des troubles de la sensibilité, paresthésie d'un membre, paresthésies péribuccales
- Des troubles de la vision
- Des convulsions focales ou généralisées
- Une confusion

A ces symptômes s'ajoutent les signes de la réaction adrénérergique : nausées, sueurs, pâleur, chaleur, tremblements, tachycardie.

Puis, en cas d'atteinte plus sévère, survient le coma hypoglycémique. Généralement de début brutal et qui peut être de profondeur variable, il est associé à des sueurs profuses et des signes d'irritation pyramidale. Cependant, ces symptômes ne sont pas spécifiques des hypoglycémies. Ainsi, en France, il a été établi que le diagnostic d'hypoglycémie repose sur la triade de Whipple qui associe :

- des symptômes ou signes compatibles avec une hypoglycémie
- des taux plasmatiques de glucose  $\leq 0,5$  g/L ( $\leq 2,75$  mmol/L)
- une résolution rapide des symptômes après administration de glucose

En 2013 un groupe d'expert de *l'American Diabetes Association* (ADA) a défini les hypoglycémies chez les patients diabétiques comme correspondant à tous les épisodes de

glycémie veineuse anormalement basse exposant un individu à un potentiel danger (4). A partir de cette définition une classification des hypoglycémies a ainsi été établie :

- L'hypoglycémie sévère qui se distingue par la nécessité de recours à un tiers pour assurer le resucrage, même en l'absence de valeurs référencées de la glycémie plasmatique, mais dont la récupération d'un état neurologique après resucrage est considérée comme preuve suffisante que la symptomatologie de l'événement a été induite par une hypoglycémie.
- Les hypoglycémies symptomatiques documentées : association d'une symptomatologie typique d'hypoglycémie avec des taux plasmatiques de glucose  $\leq 0,70$  g/l ( $\leq 3,9$  mmol/l)
- Les hypoglycémies asymptomatiques : sans retentissement clinique mais avec des taux plasmatiques de glucose  $\leq 0,70$  g/l ( $\leq 3,9$  mmol/l)
- Les pseudo-hypoglycémies : événements au cours desquels le diabétique présente des symptômes cliniques typiques d'hypoglycémie malgré des taux plasmatiques de glucose  $\geq 0,70$  g/l ( $\geq 3,9$  mmol/l)

## **II. Physiopathologie :**

Le maintien d'un état de normo-glycémie (0,60-0,90 g/l à jeun et 1,20-1,30g/l en post prandial) implique l'intervention de plusieurs systèmes hormonaux :

- D'une part les hormones hypoglycémiantes telles que l'insuline.
- D'autre part les hormones hyperglycémiantes dites de contre-régulation : le glucagon, les catécholamines, le cortisol, l'hormone de croissance et enfin la somatostatine.

Les mécanismes de réponse physiologique s'organisent selon trois étapes :

- Etape 1 : Le système de contre régulation

En situation d'hypoglycémie, les mécanismes de contre régulation ont pour but de préserver les organes « nobles ». La sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques est diminuée, la sécrétion de glucagon par les cellules  $\alpha$  pancréatiques est activée déclenchant ainsi la glycogénolyse et la néoglucogénèse. (5)

- Etape 2 : Activation du système sympathique

La survenue des signes adrénérgiques est liée à l'activation du système nerveux autonome. Des catécholamines plasmatiques sont alors libérées engendrant ainsi une augmentation de

la fréquence cardiaque, de la contractilité myocardique, permettant une élévation de la pression artérielle systolique avec modification des résistances périphériques et donc redistribution du flux sanguin. Cette vasoconstriction a pour but de maintenir une perfusion cérébrale correcte.

- Etape 3 : Les signes neuro-glucopéniques.

Ils surviennent en l'absence de correction glycémique malgré les symptômes adrénergiques. En effet les structures du système nerveux central ont un métabolisme hautement glucose-dépendant et l'absence de resucrage peut engendrer des troubles cognitifs profonds allant jusqu'au coma.

Chez le diabétique, les hypoglycémies ne s'observent qu'en présence de traitements hypoglycémisants tels que l'insuline, les sulfonylurés (sulfamides hypoglycémisants) et les glinides. Elles entrent donc systématiquement dans le cadre de la iatrogénie.

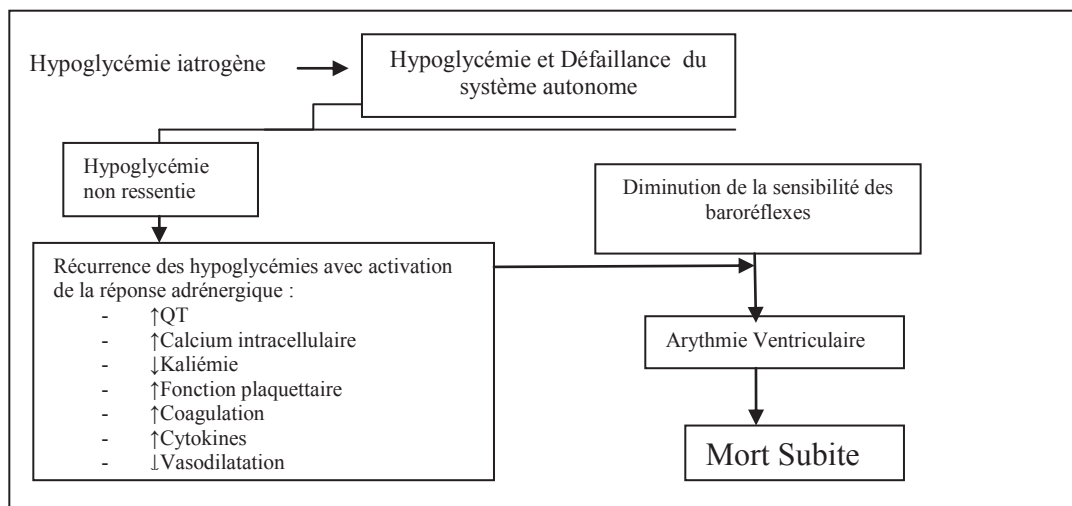


Figure 1 : Physiologie des mécanismes de contre-régulation des hypoglycémies (6)

Certaines situations cliniques majorent le risque d'hypoglycémies sévères par instabilité glycémique liée à la survenue de variations glycémiques de grande amplitude (5) (cf Tableau 1).

Situations à risques
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Pancréatite Chronique Calcifiante : déficit insulino-sécrétoire associé à un défaut de sécrétion du glucagon</b></li><li>• <b>Insuffisance hépatique ou rénale sévère : déficit de la néoglucogénèse</b></li><li>• <b>Intoxication alcoolique chronique : blocage de la néoglucogénèse et toxicité cérébrale</b></li><li>• <b>Dénutrition</b></li><li>• <b>Neuropathie Végétative Digestive : gastroparésie</b></li><li>• <b>Age/ démence</b></li><li>• <b>Personnes minces : sensibilité augmentée à l'insuline et aux catécholamines</b></li><li>• <b>Jeunes enfants (moins de 8ans)</b></li></ul>

Tableau 1 : Synthèse des situations favorisant les risques d'hypoglycémie

La répétition des épisodes d'hypoglycémie chez les patients diabétiques insulino-dépendants abaisse les seuils de déclenchement de la réponse hormonale de contre-régulation en diminuant l'intensité, le retard ou même la disparition des signes adrénergiques. Environ 20% d'entre eux ne perçoivent plus ces signes d'alerte et sont donc à haut risque d'hypoglycémies sévères (7).

### III. Epidémiologie:

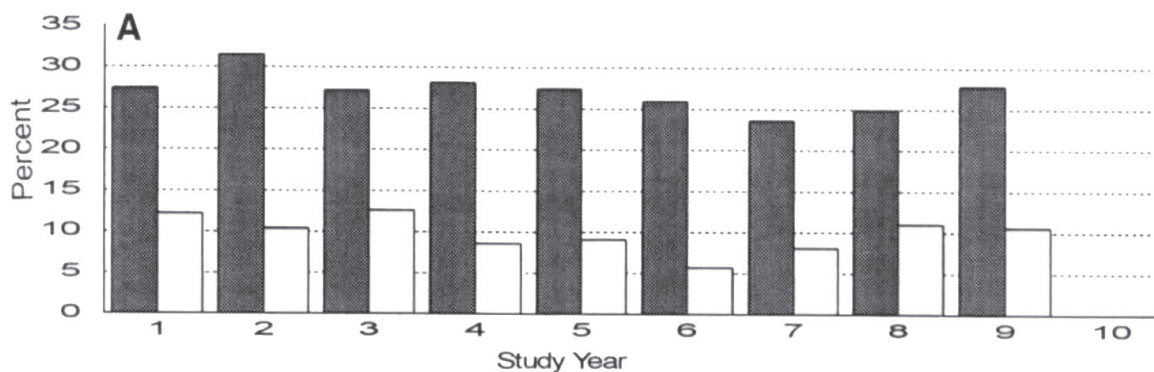
D'après le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé de 2013, 347 millions de personnes sont diabétiques dans le monde (8) .

En France, les données épidémiologiques de l'étude ENTRED (Echantillon National Témoin Représentatif des Personnes Diabétiques) menée entre 2007 et 2010 grâce aux registres de l'assurance maladie, ont permis d'évaluer le nombre de patients diabétiques en France métropolitaine à 2.4 millions, dont 92% sont des diabétiques de type 2.

L'incidence du diabète augmente dans les populations comme en témoigne l'actualisation en 2013 de la prévalence du diabète par l' *International Diabetes Federation*, estimant à 3,37 millions le nombre de diabétiques en France (9). Une étude statistique menée sur la prévalence du diabète aux Etats-Unis estime qu'en 2050, un adulte sur trois sera diabétique (3). Cependant, le contrôle glycémique des patients diabétiques s'est amélioré d'après le rapport ENTRED qui retrouve une HbA1c médiane en 2010 à 6,9% soit moins 0,3% par rapport à 2007 en France.

Ainsi, la recherche d'un meilleur équilibre glycémique par intensification thérapeutique quel que soit le type de diabète, était dans différentes études, systématiquement associée à une augmentation d'incidence des hypoglycémies (10) (11) (12).

Pour exemple, le «Diabetes Control and Complications Trial» (DCCT) mené sur une période de 6,5 années, a comparé la survenue d'hypoglycémies sévères chez des sujets jeunes, insulinodépendants et sans retentissement de leur diabète dans deux situations thérapeutiques distinctes : un groupe sous insulinothérapie intensive avec des objectifs glycémiques stricts (glycémie à jeun comprise entre 0,70g/L et 1,20g/L, glycémie post-prandiale  $\leq 1,80$ g/L) versus un groupe sous traitement conventionnel par injection d'insuline sans objectifs glycémiques définis. La prévalence des hypoglycémies sévères était trois fois plus fréquente sous traitement intensifié (61,2% versus 18,7%) que dans le groupe conventionnel (10) (cf Figure 2).



**Figure 2 : Comparaison des hypoglycémies sévères sous traitement intensifié versus traitement conventionnel (■ groupe avec traitement intensifié ; □ groupe avec traitement conventionnel) (10)**

Les mêmes résultats ressortaient de l'étude *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) menée sur 5102 patients suivis sur dix années, dont le design était similaire, comparant un groupe sous traitement conventionnel avec objectif glycémique  $\leq 15$  mmol/l (soit  $\leq 2,72$ g/l) versus un groupe sous traitement intensif avec objectif glycémique  $\leq 6$  mmol/l (soit  $\leq 1,09$ g/l) (11).

En 2009 est parue une étude interventionnelle (« *Veteran Affairs Diabetes Trial* ») (VADT) (12) menée chez 1 791 vétérans diabétiques de type 2 randomisés en deux groupes thérapeutiques [standard (objectif : HbA1c  $\leq 9\%$ ) versus intensifié (objectif : HbA1c  $\leq 6\%$ )] pour une période de 5 ans. Il a pu être observé que l'intensification thérapeutique, d'abord par sulfamides hypoglycémifiants puis par insulinothérapie, n'avait pas d'effet significatif sur la fréquence de survenue d'événements cardio-vasculaires graves, ni sur le

risque de décès ou l'apparition de complications micro-vasculaires (en dehors de la progression de la micro albuminurie). En revanche une augmentation significative de la survenue d'hypoglycémies et de leurs conséquences a été observée dans le groupe sous traitement intensifié ( $p < 0,001$ ).

Il en est de même dans l'étude ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) et l'étude ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease : Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation*) (cf Tableau 2).

Etude	Durée de l'étude (années)	Ancienneté du diabète (années)	Age médian (ans)	Taux d'événements/100 patients/an	
				Traitement Standard	Traitement Intensifié
UKPDS	5.0	0	53	0.4	1.4
ACCORD	3.4	8	66	1.03	3.08
ADVANCE	4.9	10	62	0.30	0.55
VADT	5.6	11.5	60	0.52	3.8

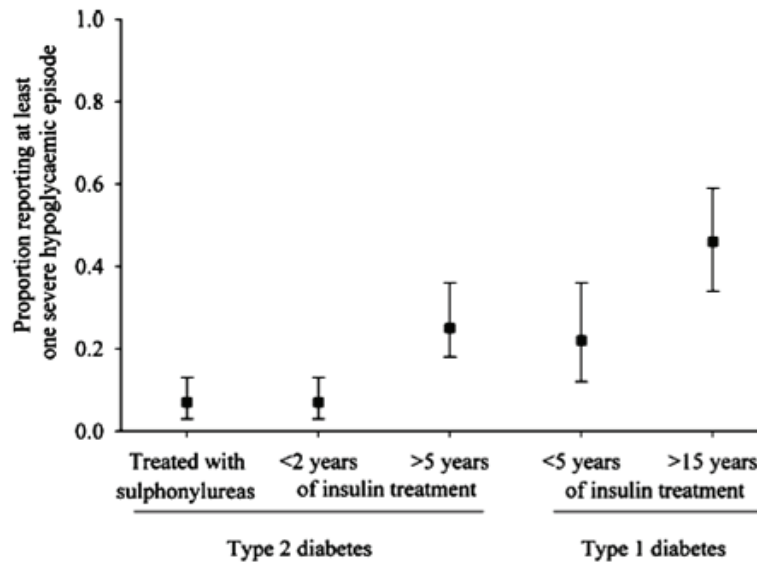
**Tableau 2 : Tableau comparatif des taux d'évènements par an selon les études**

On note que l'étude ACCORD, initialement conduite afin de mesurer la possibilité de diminuer le risque cardiovasculaire et microvasculaire par intensification thérapeutique des patients diabétiques de type 2 depuis plus de 10 ans (objectif : HbA1c < 6%), a été interrompue prématurément en raison d'une surmortalité cardiovasculaire de 22% dans le groupe sous traitement intensif (13).

En 2007, une étude observationnelle multicentrique menée en Grande Bretagne par le *UK Hypoglycaemia Study Group* (14) s'est tenue d'établir une corrélation entre survenue d'hypoglycémies, ancienneté et type de diabète. Les 383 patients diabétiques étaient répartis en différents groupes.

- Les diabétiques de type 2 en trois groupes thérapeutiques : traitement par sulfamides (108 patients), par insuline depuis moins de 2 ans (89 patients) et traitement par insuline depuis plus de 5 ans (77 patients).
- Les diabétiques de type 1 en deux groupes selon l'ancienneté du diabète : moins de 5 ans (50 patients) et plus de 15 ans (57 patients).

La survenue d'hypoglycémies sévères était plus importante sous insulinothérapie (versus sulfamides hypoglycémisants), augmentée avec l'ancienneté du diabète (> 5ans), et plus fréquente chez les diabétiques de type 1 (cf Figure 3).



**Figure 3 : Proportion de patient ayant expérimenté au moins une hypoglycémie sévère, auto-rapportée, sur une période de 9 à 12 mois de suivi [95%] selon leur classe thérapeutique. (14)**

En 2012, une étude observationnelle prospective a été conduite en France (DIALOG) (15) afin d'évaluer la fréquence des hypoglycémies chez les patients diabétiques de type 1 et les diabétiques de type 2 insulino-traités depuis plus d'un an. Le recueil des données s'est effectué sous forme de questionnaire déclaratif et 3048 patients ont été ainsi inclus (1317 diabétiques de type 1 et 1731 diabétiques de type 2). Le principal facteur prédictif de survenue d'une hypoglycémie retrouvé est un antécédent d'hypoglycémie. On s'aperçoit également de l'importante sous-estimation de la survenue d'hypoglycémie sévère par le corps médical : 13.4% des sujets diabétiques de type 1 et 6.4% des sujets diabétiques de type 2 avaient déjà présenté un épisode d'hypoglycémie sévère au cours du mois prospectif. Néanmoins il s'agissait de déclarations et n'impliquait pas forcément le recours à un tiers pour le resucrage, mais peut-être juste la notion de sévérité pour le patient en terme de symptomatologie ou d'abaissement glycémique.



# CONSEQUENCES ET IMPACTS DES HYPOGLYCEMIES SEVERES

## I. Conséquences cliniques des hypoglycémies sévères :

### I.1. Risques cardio-vasculaires :

L'une des premières étapes de la contre régulation est l'activation, comme vu précédemment, du système sympathique avec apparition des symptômes adrénergiques.

Les mécanismes biologiques et physiopathologiques survenant au cours des hypoglycémies sont multiples. L'activation de facteurs de l'inflammation et facteurs pro-thrombotiques a été mise en évidence au cours d'un clamp hyper-insulinémique chez des sujets sains et des sujets diabétiques de type 1. La survenue d'une hypoglycémie modérée induit une élévation des taux circulants de facteurs de croissance (VEGF), IL6, molécules d'adhésions vasculaires (VACM, ICAM, E-Selectin), et marqueurs d'activation plaquettaires (P-Selectin) dans les deux groupes. (16)

L'association entre hypoglycémies sévères et risques cardio-vasculaires a été démontrée dans de multiples études.

Une méta-analyse récente comparant 6 études et regroupant 903 510 patients diabétiques de type 2 suggère que le risque d'événements cardio-vasculaires (regroupés sous le terme de recherche « cardiovascular disease ») est multiplié par deux lors d'hypoglycémies sévères (**risque relatif = 2,05** [Intervalle de Confiance 95% : 1,74-2,42]).(17)

Des modifications de l'activité électrique cardiaque lors d'hypoglycémies nocturnes ont été mises en évidence. Ainsi la survenue d'épisodes d'allongement du QT, de bradycardies sinusales ou de troubles du rythme cardiaque serait à l'origine du « dead-in-bed syndrome » ou de morts subites (= morts naturelles survenant de manière inattendue) (18).

De même l'augmentation de survenue d'épisodes d'arythmies ventriculaires sévères a été mise en corrélation avec la survenue d'hypoglycémies sévères (19).

En 2009 une équipe américaine a recherché une corrélation entre un antécédent d'exposition à une hypoglycémie sévère et son impact sur les fonctions autonomes du système cardio-vasculaire. Pour ce faire, 20 patients évalués sur deux périodes de trois jours, de un à trois mois d'intervalles, ont été testés via un système de clamps hyper-insulinémiques induisant des hypoglycémies inférieures à 0,50 g/l (2,8 mmol/l). Une nette diminution de la sensibilité des barorécepteurs cardiaques et une atténuation de la réponse sympathique à un stress hypotenseur ont été observées chez les patients ayant un antécédent d'hypoglycémie (20).

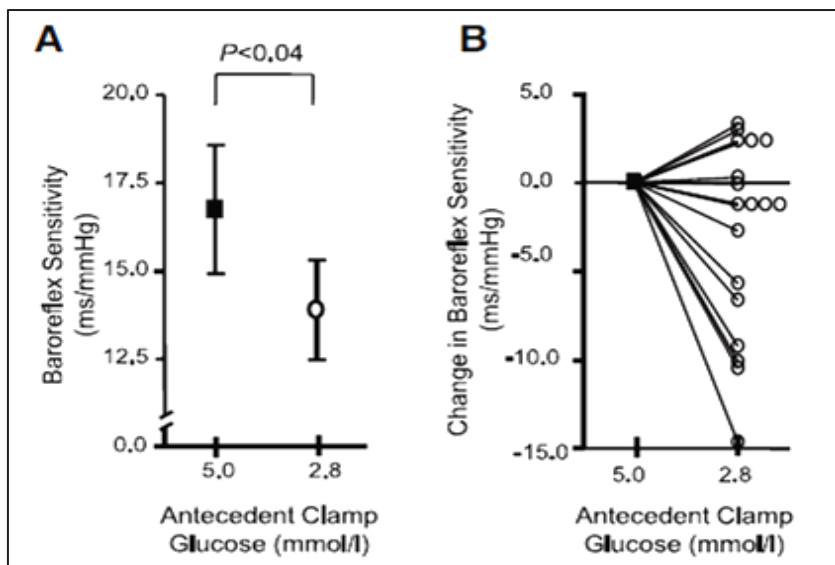


Figure 4 : Evaluation des baroréflexes après normoglycémie et antécédent d'hypoglycémie : A/ Sensibilité des baroréflexes. B/ Modification de la sensibilité individuelle des baroréflexes. (20)

L'impact cardio-vasculaire délétère des hypoglycémies est d'autant plus sévère que le terrain sous-jacent est pathologique.

## I.2. Conséquences sur le Système Nerveux Central

Les différentes structures composant le système nerveux central ont un métabolisme hautement glucose-dépendant. L'importance du retentissement des hypoglycémies sévères est dépendante des caractéristiques de l'hypoglycémie (durée, sévérité) et de celles des patients (terrain, âge) (21)(22).

Sur le plan clinique il est constatée une phase post-critique des hypoglycémies sévères évocatrice de réelles « encéphalopathies post-hypoglycémies » (23).

La relation entre hypoglycémies et troubles des fonctions supérieures est néanmoins difficilement évaluable car biaisée par le diabète lui-même, son ancienneté et ses complications dégénératives.

Les différents rapports épidémiologiques montrent une augmentation considérable du nombre de diabétiques de type 2 dans le monde (24) (9) (25). Or il en est de même avec le vieillissement de la population à venir, impliquant l'augmentation de l'incidence des démences.

Des études préliminaires ont permis d'observer chez le rat la présence de lésions cérébrales évoquant celles créées par des situations d'ischémies chroniques ou d'hypoxies aiguës. Les hypoglycémies sévères induisent, elles, des lésions du tissu cérébral à type de nécroses neuronales principalement dans la région de l'hippocampe responsable des fonctions de mémorisations. Un phénomène de pré-conditionnement cérébral, ou réponse adaptative à la carence de glucose, a également été constaté chez les rats soumis à des hypoglycémies modérées et répétées, permettant une certaine protection aux conséquences des hypoglycémies sévères (26).

Concernant les études cliniques, l'influence des hypoglycémies sur les fonctions cognitives et sur le risque de démence semble moins tranchée.

En effet, dans la cohorte du DCCT ainsi que l'analyse de suivi des patients diabétiques de type 1 sur dix-huit années, (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* : EDIC) il n'a pas été mis en évidence de lien entre fréquence des hypoglycémies sévères et dégradation des fonctions cognitives quel que soit le groupe de randomisation initial (traitement standard versus traitement intensifié) (22).

Enfin, l'altération des fonctions cognitives augmente le risque d'hypoglycémies sévères chez les patients diabétiques de type 2, créant un véritable cercle vicieux (21). Ainsi, en France, les objectifs glycémiques ont été revus à la hausse avec une hémoglobine glyquée cible inférieure ou égale à 8% pour les personnes âgées dites « fragiles » à « malades » (Recommandations HAS 2013) (27).

### I.3. Impact sur les rétinopathies :

De même que pour les neurones, la rétine est un tissu glucose-dépendant pour une activité métabolique normale et dépend donc de la distribution vasculaire de glucose. La rétinopathie diabétique est la conséquence de lésions micro-vasculaires engendrées par les

hyperglycémies via la formation de produits terminaux de glycation, responsables d'altérations des vaisseaux sanguins par sécrétion de facteurs de croissance endothéliale (VEGF) (28)(16). L'impact des hypoglycémies sévères a été démontré chez la souris avec la survenue d'apoptoses de cellules rétinienne dépendantes de l'action de la caspase 3 lors d'hypoglycémie aiguë induite par de l'insuline. Son activation a été observée par des techniques d'immunofluorescences sur des cellules rétinienne lors d'hypoglycémie sévères définies alors par des glycémies  $\leq 2\text{mmol/l}$  soit  $0.36\text{ g/l}$  (29).

Chez l'homme, une analyse récente des données de la cohorte GERODIAB regroupant 987 patients diabétiques de type 2 de 70 ans et plus où les hypoglycémies étaient définies par leurs symptomatologies associées à des glycémies capillaires inférieures à  $0,60\text{ g/l}$  (soit  $3,3\text{ mmol/l}$ ) survenant dans les 6 mois précédant l'inclusion, confirmait une fréquence plus élevée de rétinopathies diabétiques chez les patients ayant présenté des hypoglycémies (36% vs. 21 % ;  $p < 0,001$ ) (30).

#### I.4. Risque de décès

Les mécanismes physiologiques de contre régulation ont pour but de prévenir cette situation extrême. Cependant, le potentiel mortel des hypoglycémies iatrogènes secondaires aux sulfamides hypoglycémiant ou à l'insuline a été de nombreuses fois constaté (6). Des taux importants de mortalité ont été rapportés lors d'études expérimentales d'hypoglycémies induites sur animaux (31). Selon les études, chez les patients diabétiques de type 1, des estimations ont établi un pourcentage de mortalité iatrogène liée aux hypoglycémies de 6% (22) à 10% (32).

Au vu de l'association entre hypoglycémies et mortalité constatée dans les études « *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* » (ACCORD) (1) et « *Normoglycemia in Intensive Care Evaluation–Survival Using Glucose Algorithm Regulation* » (NICE-SUGAR) (33), il semble raisonnable de penser que la survenue d'hypoglycémies sévères serait une des causes de mortalité accrue dans les groupes sous traitement intensif. Une analyse des données de l'étude multicentrique NICE-SUGAR réalisée entre 2004 et 2008 a montré que la recherche d'un état normo-glycémique, impliquant la survenue d'hypoglycémies modérées à sévères, chez les patients en service de soins intensifs, était liée à une augmentation significative du nombre de décès ( $p < 0.001$ ) (2).

Une étude internationale sur 11 140 patients diabétiques de type 2, a été menée afin d'établir le lien entre hypoglycémies sévères et complications diverses telles que : complications micro ou macro-angiopathiques, affections pulmonaires, affections cutanées et affections digestives. Celle-ci a montré que les hypoglycémies sévères n'étaient pas uniquement associées à des décès d'étiologies cardio-vasculaires mais étaient également significativement associées à la survenue de complications micro-angiopathiques, de pathologies respiratoires, cutanées et digestives (cf Tableau 3).

Cela implique donc que les hypoglycémies seraient un marqueur de pathologies sévères sous-jacentes plus qu'une cause de mortalité (34).

<b>Evènements</b>	<b>Nombre de patients ayant présenté un évènement (n=231 hypoglycémie sévères)</b>	<b>Hazard Ratio (IC 95%)</b>
Evènement cardio-vasculaire	33 (15.9%)	3.53 (2.41-5.17)
Micro angiopathie	24 (11.5%)	2.19 (1.40-3.45)
Affection du système respiratoire	18 (8.7%)	2.46 (1.43-4.23)
Affection du système digestif	20 (9.6%)	2.20 (1.31-3.72)
Maladie cutanée	6 (2.7%)	4.73 (1.96-11.40)
Cancer	5 (2.2%)	2.11 (0.65-6.82)
Décès toutes causes confondues	45 (19.5%)	3.27 (2.29-4.65)

**Tableau 3 : Association entre hypoglycémies sévères et survenues de complications. (34)**

Récemment une étude de cohorte regroupant 8767 patients diabétiques de type 2 dont 235 ayant rapportés des hypoglycémies sévères sur une période de suivi de 1995 à 2009, a mis en évidence une augmentation significative du risque de mortalité chez les patients aux antécédents d'hypoglycémies sévères (32,8% vs. 11,2%,  $p < 0,0001$ ) (35).

Ainsi le risque de décès liés aux hypoglycémies sévères est réel. Plus les épisodes d'hypoglycémies sont fréquents, sévères et répétés, plus le pronostic vital est engagé.

## **II. Impact socio-économique**

Selon les pays et leurs différents systèmes de soins, la place des hypoglycémies dans le contexte économique est difficilement quantifiable et généralisable.

La prévalence du diabète est en augmentation progressive (25) ce qui explique l'importance d'évaluer son retentissement économique à la fois en nombre d'hospitalisations et en coût.

En France, en 1992, une étude a été menée dans le but d'évaluer le nombre annuel d'hypoglycémies vues par les médecins libéraux ainsi que celui des hypoglycémies hospitalisées et d'estimer l'impact financier annuel de ces hospitalisations pour la collectivité (36).

Ont été recensées 40 000 hypoglycémies dont 10 800 ont conduit à une hospitalisation. A l'époque, le coût moyen des hospitalisations pour hypoglycémies a été évalué à 14 000FF (soit **2979,42 euros**) pour une durée moyenne de séjours de 6,6 jours, ce qui, rapporté à la population nationale de l'époque, engendre un coût de 108 à 151 millions FF (23 à 32 millions d'euros).

Une équipe américaine s'est récemment appliquée à établir un modèle d'étude afin d'évaluer l'impact économique du diabète de type 1 en fonction des complications associées, appelé « The Sheffield Type 1 Diabetes Policy Model » (37). Celui-ci inclut les comorbidités initiales du patient, les complications développées et les événements indésirables tels que les hypoglycémies et les acidocétoses. La progression du diabète est ensuite modélisée en utilisant des probabilités en fonction d'un cycle annuel et les événements indésirables sont modélisés comme incidence annuelle pour chaque patient en fonction de ses caractéristiques individuelles et de ses traitements. Puis chaque état de santé étant associé à un coût, ce modèle permet d'estimer le retentissement économique. Il a été créé dans le but de faciliter et d'améliorer la sensibilité des analyses statistiques et permet ainsi d'évaluer de manière précise le coût des hypoglycémies sévères (cf Figure 5).

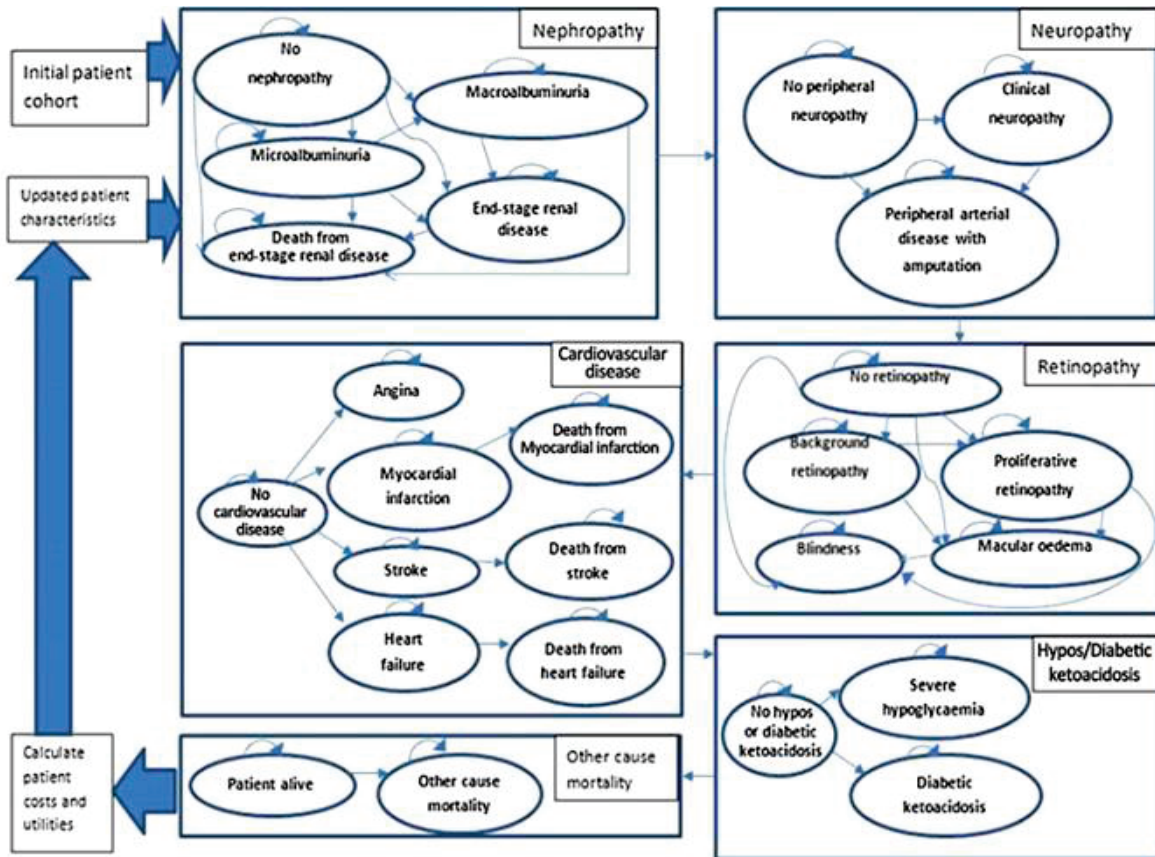


Figure 5 : Modèle statistique «The Sheffield Type 1 Diabetes Policy Model »

Toujours aux Etats-Unis, sur une population de 5 077 patients âgés de 65ans et plus, 57.5% des consultations aux urgences pour hypoglycémies sévères iatrogènes ont conduit à des hospitalisations (38). L'insuline représentait la deuxième cause d'évènement lié à la iatrogénie (13.9% des hospitalisations) juste après les traitements anticoagulants, les agents hypoglycémisants oraux se classant en quatrième position (10.7%) (Figure 6).

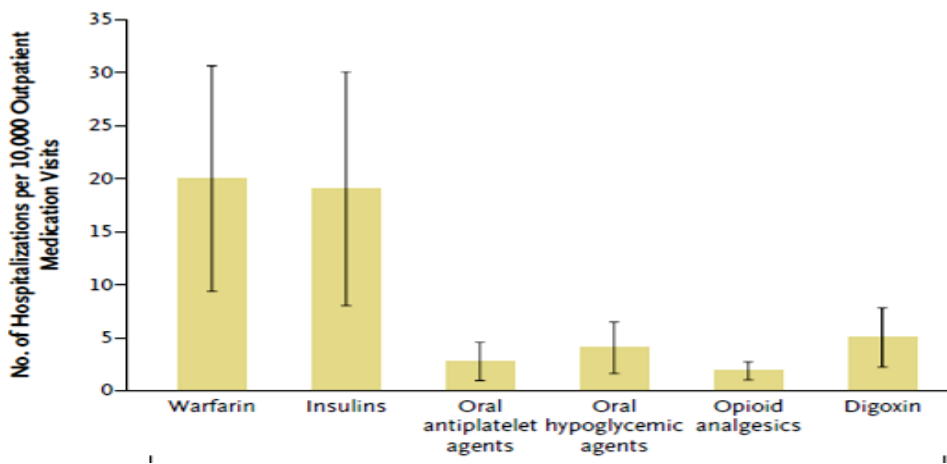


Figure 6: Estimation des taux d'hospitalisation pour iatrogénie médicamenteuse chez des adultes entre 2007 et 2009 aux USA (38)

Les pourcentages d'hospitalisations en rapport avec des hypoglycémies restent très élevés, bien que variables en fonction de l'âge et du terrain. Celles-ci sont majoritaires chez les patients diabétiques de type 2. Une étude espagnole récente estime qu'après une hypoglycémie sévère, 49% des patients ont recours à une consultation d'urgence ou une hospitalisation (39).

### **III. Impact financier :**

En Allemagne, pour une population nationale estimée à 82,7 millions d'habitants en l'an 2000, les hypoglycémies ont eu un coût de 4,89 millions d'euros/an pour le diabète de type 1, et de 26,7 millions d'euros pour le diabète de type 2 soit un total de 31,6 millions d'euros/an. Ces estimations ont pu être établies d'après une étude prospective sur la population générale allemande. Les hypoglycémies sévères y étaient définies comme tout événement symptomatique nécessitant un resucrage par perfusion intraveineuse de glucose ou injection de glucagon, et confirmé par un dosage de la glycémie veineuse (40). Cette différence de coût estimé entre les patients diabétiques de type 1 et 2 s'explique par :

- une probable sous-estimation dans cette étude du nombre d'hypoglycémie sévère chez les diabétiques de type 1 du fait de l'expérience de leur entourage à la gestion des hypoglycémies ;
- un plus grand nombre d'hospitalisations chez les patients diabétiques de type 2 liées à un âge plus avancé (76 ans versus 44 ans chez les diabétiques de type 1), et à la présence de comorbidités et de comédications.

L'équipe américaine de Quilliam et *al* a voulu estimer, par une étude de cohorte, l'incidence des hypoglycémies iatrogènes chez les diabétiques de type 2 ainsi que le coût induit aux Etats Unis (41). Dans cette étude rétrospective, les hypoglycémies étaient définies par : tout évènement hypoglycémique nécessitant l'intervention de personnel médical. Pour un total annuel d'environ 52 millions de dollars, le coût moyen de prise en charge des hypoglycémies chez les patients hospitalisés était de 17 564\$, versus 1 387\$ pour une simple admission aux urgences.

En France, l'équipe du Pr Serge Halimi au CHU de Grenoble a récemment analysé les dossiers d'intervention du SAMU et des Sapeurs-pompiers sur l'année 2010, ainsi que les hospitalisations aux Services d'Accueils des Urgences (SAU) des patients diabétiques de type 2 sur le bassin grenoblois. L'âge moyen est de  $73,1 \pm 11,3$  ans. La fréquence estimée était de 105 hypoglycémies sévères chez 99 patients diabétiques de type 2, soit un taux



d'incidence calculé à 0,48 hypoglycémies sévères / 100 patients/ an. Le pourcentage d'hospitalisation induite était de 60,9%. Sur ces 105 hypoglycémies sévères, le coût total est estimé à 522 648 €, ce qui, extrapolé au niveau national (grâce aux registres d'ENTRED), reviendrait à un coût de plus de 52 millions d'euros par an. (42)

<b>Pays</b>	<b>Nombre d'hypoglycémies/ 100 patients diabétiques/an</b>	<b>% d'hospitalisations</b>	<b>Coût total (€) /an</b>
Allemagne (1997-2000) (40)	Diabète Type 1 : 3.8% Diabète Type 2 : 0.4% Total : 4.2%	40% Diabète Type 1 95% Diabète Type 2	Diabète Type 1 : 4.89 millions Diabète Type 2 : 26.70 millions Total : 31.6 millions
UK(2010) (43)	3.75%	35.3%	16.5 millions (hors hospitalisations)
USA (2004-2008) (41)	1.54%	-	52 millions
France (2007-2010) (42)	0.48%	60.9%	52 millions

**Tableau 4 : Retentissement économique des hypoglycémies dans différents pays**

Bien que ces études soient difficilement comparables du fait de méthodologies très différentes, elles confirment le nombre majeur d'hospitalisations potentiellement évitables ainsi que l'importance des coûts engendrés par les hospitalisations itératives liées aux hypoglycémies et, ainsi, soulignent l'importance d'une prise en charge thérapeutique adaptée.

#### Evaluation sur les services d'urgences :

Le nombre d'appels au centre d'urgence pour hypoglycémies a été évalué au Royaume Uni à 4081 appels pour 398 409 appels au total soit 1.024% (43)

En France, à ce jour, aucune étude n'a évalué l'incidence des appels d'urgences liés aux hypoglycémies ni même l'incidence des hypoglycémies en France.

Le but de notre travail a donc été de regrouper tous les appels d'urgence au centre 15 du centre hospitalier de Nice permettant ainsi l'homogénéisation des événements étudiés, à savoir les hypoglycémies sévères. En effet, par sa définition, l'hypoglycémie sévère implique l'intervention d'une tierce personne, qu'elle soit un membre de l'entourage du patient ou un intervenant médical ou paramédical.

# NOTRE ETUDE

## **I. Objectif de l'étude :**

L'objectif principal de cette étude est d'estimer l'incidence des hypoglycémies sévères nécessitant un appel au centre 15, chez les patients diabétiques de type 1 et 2, dans le département des Alpes-Maritimes.

Les objectifs secondaires sont :

- D'estimer la proportion d'appels pour hypoglycémies sévères sur le nombre d'appel total au centre 15
- De décrire les caractéristiques des patients appelant le centre 15 pour hypoglycémies sévères
- De décrire les modalités de prise en charge des hypoglycémies sévères par le centre 15 (type d'intervenants, proportions d'appels ayant donné lieu à une intervention)
- Modalités de l'intervention des équipes de secours après appel au centre 15
- De décrire le taux de transferts aux urgences au décours de la prise en charge par le SAMU
- De décrire le taux d'hospitalisations pour hypoglycémies sévères au décours de la prise en charge par le SAMU
- D'estimer les coûts de prise en charge des hypoglycémies sévères

## **II. Matériel et méthodes :**

### II.1. Type d'étude :

Pour répondre à ces questions, nous avons conduit une étude observationnelle prospective, pilote d'une étude nationale multicentrique, recensant tous les appels au centre 15 du SAMU 06 pour hypoglycémies sur une période d'une année (mai 2013- avril 2014).

## II.2. Matériel

- Composition et description du questionnaire :

Nous avons élaboré un questionnaire basé sur l'anonymat. L'éventualité d'un questionnaire papier a été discutée avec les référents du centre 15 des Alpes-Maritimes mais n'a pas été retenue, au profit d'un questionnaire entièrement numérique dont l'accès se fait via un lien internet sécurisé (smartphone, ordinateur) communiqué au personnel concerné par la prise en charge des patients au centre 15. La durée de complétion a été estimée à 5 minutes approximativement. Une déclaration auprès de la CNIL et du CCTIRS a été réalisée avant le début de l'étude. Le questionnaire est disponible à l'adresse internet suivante : [https://docs.google.com/spreadsheets/viewform?usp=drive\\_web&formkey=dDRGOGhiREszaUZlaWJRekUzLTAYUXc6MQ#gid=0](https://docs.google.com/spreadsheets/viewform?usp=drive_web&formkey=dDRGOGhiREszaUZlaWJRekUzLTAYUXc6MQ#gid=0) (cf Annexes 2).

Dans un premier temps, les équipes de secours (SAMU, Pompiers) étaient chargées de compléter le questionnaire lors de la régulation de l'appel et/ou sur les lieux de la prise en charge d'urgence. Dans un second temps, pour les dossiers incomplets, des informations ont été recueillies sur la base des dossiers informatiques du Centre Hospitalier Universitaire de Nice (chainage possible par recueil des numéros des fiches d'interventions sur le questionnaire).

Les données recueillies étaient les suivantes :

- Niveaux de prise en charge.
- Caractéristiques démographiques du patient : âge, sexe, ancienneté du diabète, antécédent d'hypoglycémie sévère au cours des douze derniers mois, contexte social.
- Traitement habituel du patient : insulinothérapie, types d'insulines, modalités de l'injection, prise d'antidiabétiques oraux, type d'antidiabétiques oraux.
- Modalité de l'alerte : personne ayant alerté les secours, lieux, horaires.
- Prise en charge de l'hypoglycémie : glycémie capillaire avant et à l'arrivée des secours, circonstances et conséquences de l'hypoglycémie sévère, détails du resucrage, présence et utilisation de glucagon, glycémie capillaire en fin d'intervention.
- Devenir du patient.
- Durée du trajet de l'équipe de secours.

Un certain nombre d'items du questionnaire étaient à réponses obligatoires.

- Analyse statistique

Les analyses statistiques descriptives ont pu être réalisées à partir du logiciel EXCEL®.

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et accompagnées de leurs effectifs. Les variables quantitatives ont été présentées avec leur moyenne accompagnée de leur écart-type.

### II.3. Patients :

Tous les appels pour hypoglycémies sur la période de mai 2013 à avril 2014 ont été recensés. Seuls les patients diabétiques ayant présenté une hypoglycémie sévère dont le critère était la nécessité de recours à une tierce personne afin de pourvoir au resucrage ont été inclus.

Un numéro de dossier était attribué de manière automatique à chaque évènement afin d'éviter les doublons.

### II.4. Territoires concernés

Par convention, le SAMU 06 regroupe l'ensemble des SMUR du département des Alpes-Maritimes (Antibes, Cannes, Grasse, Menton) et son territoire de responsabilité s'étend ainsi sur l'ensemble du département (cf ANNEXE 1). En lien avec les contraintes géographiques, le SAMU 06 est également responsable de la médicalisation des secours en montagne et peut assurer, en cas de besoins ponctuels, l'aide aux départements alentours.

## III. Résultats

### III.1. Incidence

Sur une période d'un an, ont été recensés au total 332 appels au centre 15 de Nice pour hypoglycémie sur 335 102 appels au total soit 0.1%. Nous avons pu récupérer 227 dossiers et parmi eux 14 ont été exclus pour manque d'informations et 18 pour cause d'hypoglycémies non sévères (resucrage possible par le patient lui-même). Au final, 195 appels ont été inclus pour hypoglycémies sévères.

En 2012, d'après les registres de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie, la prévalence du diabète dans le département des Alpes Maritimes est de 3 086 pour 100 000 habitants avec une population de 1 097 701 habitants, soit 33 875 diabétiques (analyse de l'Institut

National de la Statistique et des Etudes Economiques INSEE). Ainsi le taux d'incidence calculé des hypoglycémies sévères dans notre département est de 576 hypoglycémies sévères/ 100 000 patients diabétiques/an.

### III.2. **Caractéristiques de la population :**

Sur les 195 patients sont recensés 113 hommes (58%) et 82 femmes (42%). L'âge moyen était de 61,8ans  $\pm$  21,4 [8-98ans].

L'ancienneté du diabète était connue pour 114 appels (58,4%) :

- inférieure à 5 ans : n = 13 (11,4%).
- entre 5 et 10 ans : n = 24 (21,1%)
- plus de 10 ans : n = 77 (67,5%)

Le critère « antécédent d'hypoglycémie sévère au cours des douze derniers mois » était renseigné pour 95 patients et parmi eux, 55 (57,9%) avaient une réponse positive.

Le contexte social était renseigné pour 181 patients (92,8%) : 33 (18,2%) étaient considérés comme isolés socialement ou vivaient seuls (cf Tableau 6).

### III.3. **Modalités thérapeutiques :**

#### III.3.1. **L'insulinothérapie :**

Sur les 195 patients, les données du traitement étaient disponibles pour 180 (92.3%). Parmi eux, 159 patients (88,3%) étaient traités par insuline ou autres produits injectables. Sur ces 159 patients, le traitement était précisé pour 127 : 114 (89,8%) étaient sous insulinothérapie seule, et 13 (10,2%) étaient traités par une association insuline et antidiabétique oral. La répartition était la suivante :

- Insuline et glibenclamide : n =1
- Insuline et repaglinide : n = 6
- Insuline et metformine : n = 2
- Insuline et sitagliptine : n =1
- Insuline, glibenclamide et metformine : n =1
- Insuline, repaglinide et sitagliptine : n =1
- Insuline et anti-diabétique non précisé : n=1

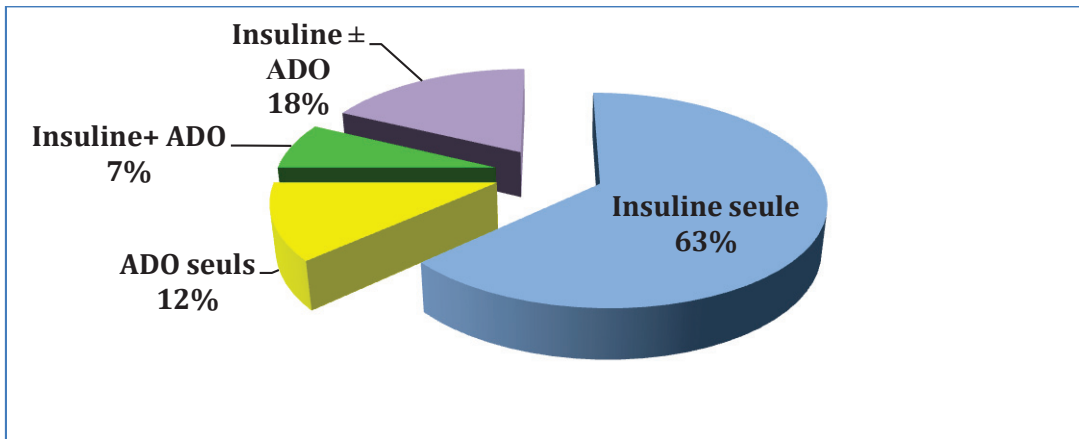


Figure 7 : Répartition des traitements sur les 180 patients renseignés : 114 (63,3%) sous insuline seule, 21 (11,7%) sous antidiabétiques oraux seuls, 13 (7,22%) sous traitement mixte par insuline et antidiabétiques oraux, 32 (17,8%) où l'association avec un antidiabétique n'était pas connue.

### III.3.1.1. Modalités de l'injection

Cette information était renseignée pour 148 des 159 patients insulino-traités (93%). Pour 42 (28,4%) d'entre eux, l'injection était réalisée par une tierce personne : 39 (92,8%) par un(e) infirmier (-ère) ou un personnel de santé, 3 (7,1%) par un proche. Dans 106 cas (71,6%) celle-ci était réalisée par le patient lui-même.

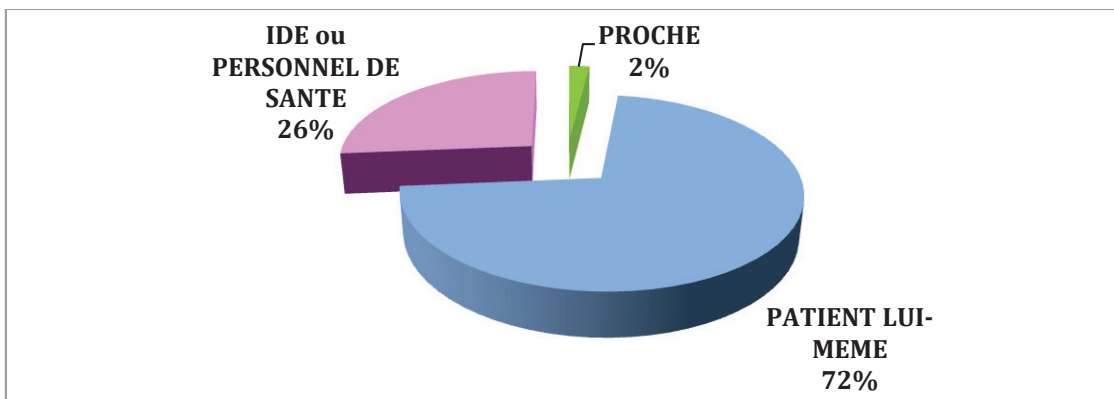


Figure 8 : Modalités de réalisation de l'injection sur les 148 patients insulino-traités

Parmi les patients insulino-traités, 20 (12,6%) étaient porteurs de pompes à insulinothérapie sous cutanée en ambulatoire. Parmi eux, 6 (30%) rapportent une hypoglycémie sévère au cours des douze derniers mois.

### III.3.1.2. Type d'insuline

La nature du traitement par insuline était renseignée pour 85 des 159 patients (53,4%) et la répartition était la suivante :

- Insulines prémix : n= 10 (11,7%).
- Schéma combiné (plusieurs types d'insulines) : n= 46 (54,1%)
- Insuline basale seule : n= 13 (15,3%)
- Analogues rapides seuls : n= 16 (18,8%)

III.3.1.3. Ancienneté du diabète chez les patients insulino-traités :

Parmi les 159 patients traités par insuline, l'antériorité était renseignée pour 103 (64,8%) :

- Diabète connu depuis plus de 10 ans : n= 76 (73,8%)
- Diabète de moins de 5 ans : n= 9 (8,7%)
- Ancienneté du diabète comprise entre 5 et 10 ans : n=18 (17,5%)

L'âge moyen des patients sous insuline était de 61,8 ans  $\pm$  21,3 [8-94ans].

III.3.1.4. Antécédent d'hypoglycémie sévère :

Sur les 55 patients ayant signalé un antécédent d'hypoglycémie sévère au cours des douze derniers mois, 49 (89%) d'entre eux étaient sous insuline.

III.3.2. Les antidiabétiques oraux :

Sur les 180 patients dont le traitement était renseigné, 34 (18,9%) étaient traités par antidiabétiques oraux dont 13 (38,2%) en association avec une insulinothérapie. Les hypoglycémies sévères étaient réparties selon le tableau suivant (cf Tableau 5).

		SANS INSULINE	AVEC INSULINE	Nombre total
<b>MONOTHERAPIE ORALE</b>	GLIBENCLAMIDE	5	1	<b>6 (17,7%)</b>
	REPAGLINIDE	4	6	<b>10 (29,4%)</b>
	METFORMINE	1	2	<b>3 (8,8%)</b>
	SITAGLIPTINE	0	1	<b>1 (2,9%)</b>
<b>BITHERAPIE ORALE</b>	GLIBENCLAMIDE + METFORMINE	2	1	<b>3 (8,8%)</b>
	GLIBENCLAMIDE + SITAGLIPTINE	1	-	<b>1 (2,9%)</b>
	REPAGLINIDE + METFORMINE	2	-	<b>2 (5,9%)</b>
	REPAGLINIDE + SITAGLIPTINE	1	1	<b>2 (5,9%)</b>
<b>Non Précisé</b>		5	1	<b>6 (17,7%)</b>
<b>TOTAL</b>		<b>21</b>	<b>13</b>	<b>34</b>

Tableau 5 : Répartition des antidiabétiques oraux

L'âge moyen des patients sous antidiabétiques oraux était, selon le traitement, le suivant:

- Repaglinide : 81,1 ans  $\pm$  21,4 [58 - 93 ans]
- Glibenclamide : 77,3 ans  $\pm$  21,4 [64 - 90 ans]
- Metformine : 78,0 ans  $\pm$  21,4 [65 - 87 ans]
- Sitagliptine : 58,0 ans  $\pm$  21,4 [58 - 90 ans]

### III.3.3. Ancienneté du diabète en fonction des traitements

Celle-ci était renseignée pour 124 des 195 patients et, après sélection des patients dont le traitement était renseigné, au final 113 (57.9%) étaient exploitables. Les patients étaient répartis selon l'ancienneté du diabète de la manière suivante :

- Moins de 5 ans : Insuline seule n= 8 (7,1%), insuline en association avec un antidiabétique oral n= 1 (0,9%), antidiabétique oral seul n=4 (3,5%)
- Entre 5 et 10 ans : Insuline seule n= 15 (13,3%), association insuline et antidiabétique oral n= 3 (2,7%), antidiabétique oral seul n= 6 (5,3%)
- Plus de 10 ans : Insuline seule n= 72 (63,7%), association insuline et antidiabétique oral : n= 4 (3,5%), et antidiabétique oral seul n= 0.

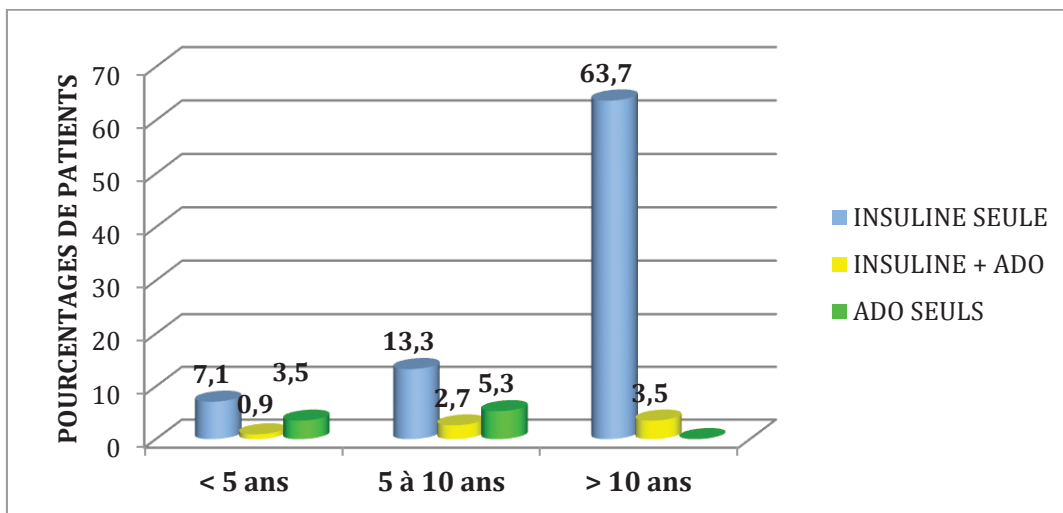


Figure 9 : Répartition des classes thérapeutiques selon l'ancienneté du diabète chez 113 patients.

	Insuline seule n=114	Insuline+ ADO n= 13	ADO seuls n= 21
Age Moyen (années)	51.9 $\pm$ 21,5 [8 - 98]	85 $\pm$ 21,5 [71 - 90]	75 $\pm$ 21,9 [54 - 98]
Sexe Masculin	72 (63,1%)	8 (61,5%)	7 (33,3%)
Antécédent d'hypoglycémie sévère	37 (32,4%)	3 (23,0%)	4 (19,0%)
Isolement social	13 (11,4%)	4 (30,7%)	4 (19,0%)

Tableau 6 : Caractéristiques démographiques de la population selon les traitements



### III.4. Circonstances de l'hypoglycémie sévère :

#### III.4.1. Personne ayant alerté les secours :

L'alerte a été donnée par :

- Un membre de la famille ou un proche du patient: n= 119 (61,0%)
- Un professionnel de santé : n= 32 (16.4%)
- Un voisin ou autre tiers : n= 44 (22.6%)

#### III.4.2. Lieu de l'hypoglycémie :

160 des 195 évènements (82,1%) ont eu lieu au domicile du patient.

Les autres lieux se répartissent de la façon suivante :

- Voie publique : n= 21 (10,8%)
- Lieu de travail n= 7 (3,6%),
- Milieu scolaire n= 2 (1,0%)
- Conduite d'un véhicule : n= 2 (1,0%)
- Autres : Hôtel : n=2 (1,0%), Terrain de sport : n= 1 (0,5%).

#### III.4.3. Horaire de l'hypoglycémie

Quatre tranches horaires avaient été prédéfinies. Parmi elles on retrouve :

- Matinée (7h-13h) : n= 52 (26,7%),
- Après midi (13h-18h) : n= 44 (22,6%),
- Soirée (18h-23h) : n= 51 (26,1%)
- Nuit (23h-7h) : n= 48 (24,6%)

La durée entre l'horaire de l'hypoglycémie sévère et le dernier repas était scindée en trois catégories dans nos questionnaires. Celle-ci était renseignée dans 88 cas (45%) et se répartissait ainsi :

- moins de 3h : n= 13 (14,8%)
- entre 3h et 6h : n= 30 (34,1%)
- plus de 6h : n= 45 (51,1%)

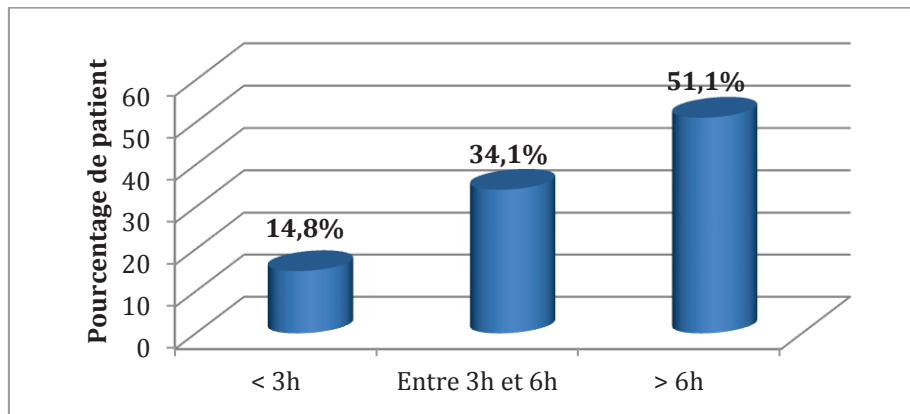


Figure 10 : Distance du dernier repas (Pourcentages calculés d'après les 88 questionnaires renseignés)

#### III.4.4. Facteur déclenchant

Cette information, laissée à l'appréciation du médecin en charge de l'épisode aigu, était disponible pour 177 patients (90,7%). Pour 99 d'entre eux (55,9%), aucune circonstance apparente en lien avec l'hypoglycémie sévère n'a été mise en évidence. Cette question faisait l'objet d'une réponse ouverte avec plusieurs choix possibles. Ainsi, parmi les 78 patients restants, on retrouve :

- Jeune, repas sauté ou retardé : n= 37
- Erreur de traitement : n= 17
- Intoxication alcoolique aiguë : n= 8
- Vomissements : n= 9
- Activité physique : n= 6
- Autres :
  - Tentative de suicide à l'insuline : n= 1
  - Syndrome coronarien aigu : n= 1
  - Contexte d'interaction médicamenteuse : n=2
  - Absence d'auto-surveillance glycémique : n= 2

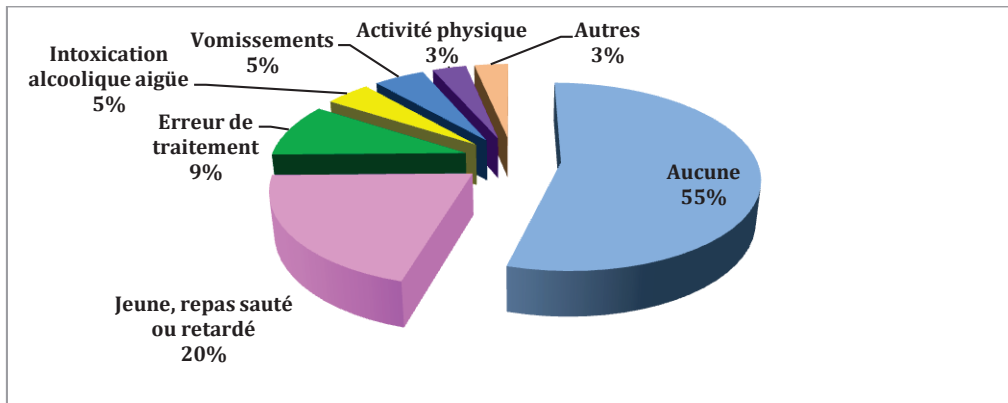


Figure 11 : Répartition des facteurs déclenchant (données pour 177 patients)

### III.4.5. Conséquences immédiates de l'hypoglycémie sévère

194 questionnaires ont été renseignés soit un taux d'exhaustivité de 99,5%. Plusieurs items étaient disponibles et aucune conséquence n'a été retrouvée dans 77 cas (39,7%). Sur les 117 autres, on démontre:

- Perte de connaissance : n= 73
- Coma : n= 24
- Chute traumatique : n= 12
- Comitialité : n= 9
- Mise en danger d'autrui : n= 6

### III.5. Modalités de la prise en charge :

#### III.5.1. Système de prise en charge :

174 des 195 appels (89,2%) ont donné lieu à l'intervention d'une équipe de secours, les autres ayant été gérés uniquement par la régulation du centre 15. Parmi les intervenants, on retrouvait :

- SAMU : n= 140 (80,5%)
- Pompiers : n= 33 (18,9%)
- Ambulance : n= 1 (0,6%)

#### III.5.2. Gestion de l'épisode aigu

La glycémie lors du malaise et avant l'arrivée des secours était renseignée pour 57 des 195 patients (29,2%). Parmi eux, la glycémie moyenne était de  $0,36 \text{ g/l} \pm 0,17 \text{ g/l}$  [ $0,18\text{g/l} - 0,64\text{g/l}$ ].

A l'arrivée des secours, les glycémies, renseignées pour 158 patients (81%), étaient retrouvées LOW (soit inférieure à 0,20g/l pour le lecteur NOVA utilisé par le SAMU 06) pour 11 patients (7,0%). Parmi les autres, la glycémie moyenne était de 0,42 g/l  $\pm$  0,29 g/l [0,1g/l – 1,04g/l].

Un resucrage avant l'arrivée des équipes de secours avait eu lieu dans 42 cas (21,5%).

Une injection de glucagon avait été réalisée par l'entourage du patient avant l'arrivée des secours pour 4 patients (2,0%).

### III.5.3. Prise en charge du resucrage :

86 hypoglycémies sévères (44,1%) ont été gérées par un resucrage per os. Les modalités du resucrage étaient renseignées pour 22 patients (25,6%) et réparties de la manière suivante:

- Glucides simples seuls : n= 14 dont 10 patients par l'administration d'ampoule per os de sérum glucosé à 30%
- Glucides complexes seul (pâtes) : n= 2
- Resucrage mixte par glucides simples et glucides complexes : n= 6

Dans 82 cas (42%) la pose d'une perfusion intraveineuse a été nécessaire et dans 68 cas (34,9%) une injection par intraveineuse directe a été effectuée.

La présence de glucagon sur les lieux de l'intervention était signalée dans 11 cas et une injection réalisée dans 9 cas (4,6%).

Lors de la fin de prise en charge, on retrouve une glycémie capillaire moyenne de 1,54g/l  $\pm$  0,71 g/l [0,51g/l- 3,30g/l].

Dans 1 cas sur les 195 (0,5%), la gestion de l'épisode aigu a suivi les recommandations d'un protocole ou d'une procédure de soins écrites.

### III.6. Devenir du patient

En fin d'intervention, 113 des 195 patients (57,9%) étaient laissés sur place ou accompagnés à leur domicile par l'équipe de secours. Pour les autres, on compte 43 patients (22,0%) transférés dans un service d'urgence pour surveillance courte (inférieure à 6h), 29 hospitalisations (14,9%) et 10 refus d'hospitalisation (5,1%) alors qu'elles avaient été jugées nécessaires.

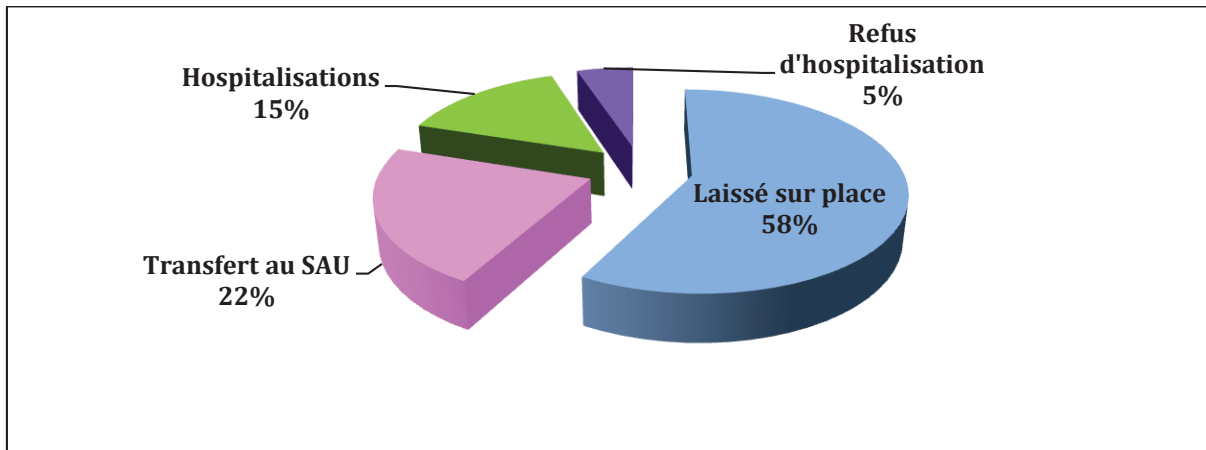


Figure 12 : Devenir du patient

Le devenir du patient a pu être évalué à partir de 150 des 195 questionnaires (77%) (cf Tableau 6), et comparé en fonction des traitements suivis par le patient.

Parmi les 24 patients sous insulino-sécreteurs (repaglinide et glibenclamide), à l'issue de la prise en charge, on dénombre :

- Laissé sur place : n= 5 (20,8%)
- Hospitalisation : n= 13 (54,1%)
- Transfert aux urgences pour surveillance courte : n= 5 (20,8%)
- Refus d'hospitalisation : n= 1 (4,2%)

	Insuline n= 116	Insuline+ ADO n= 13	ADO n= 21	Total n= 150
<b>Hospitalisation</b>	9 (7,8%)	4 (30,8%)	10 (47,6%)	<b>23 (15.4%)</b>
<b>Laissé sur Place</b>	77 (66,4%)	6 (46,1%)	3 (14,3%)	<b>86 (57.3%)</b>
<b>Refus d'hospitalisation</b>	8 (6,9%)	0	1 (4,8%)	<b>9 (6%)</b>
<b>Transfert au SAU</b>	22 (18,9%)	3 (23,1%)	7 (33,3%)	<b>32 (21.3%)</b>

Tableau 7 : Devenir du patient selon son traitement

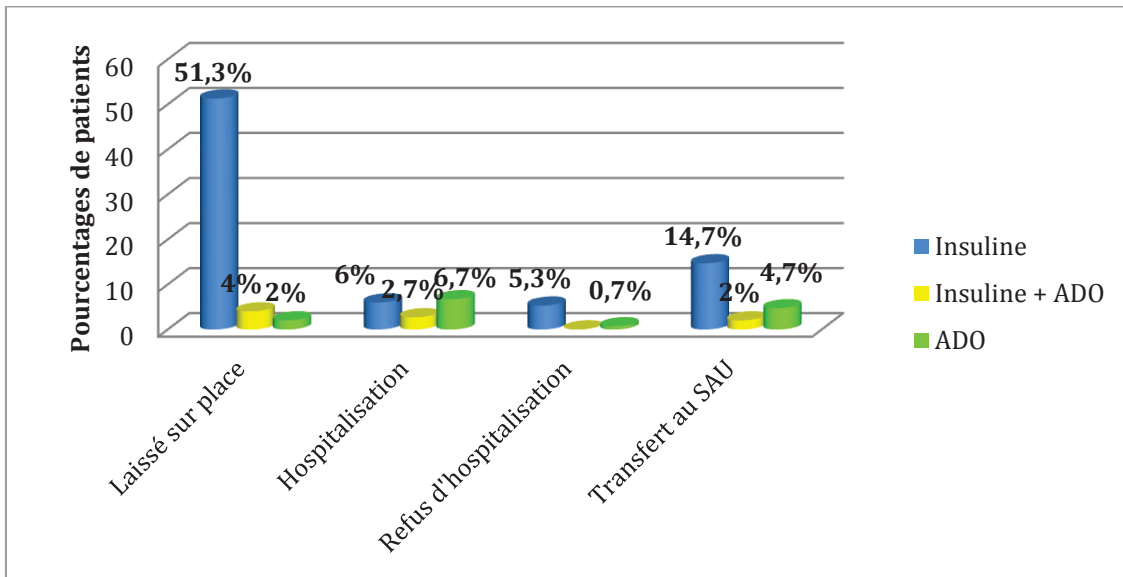


Figure 13 : Devenir du patient selon son traitement

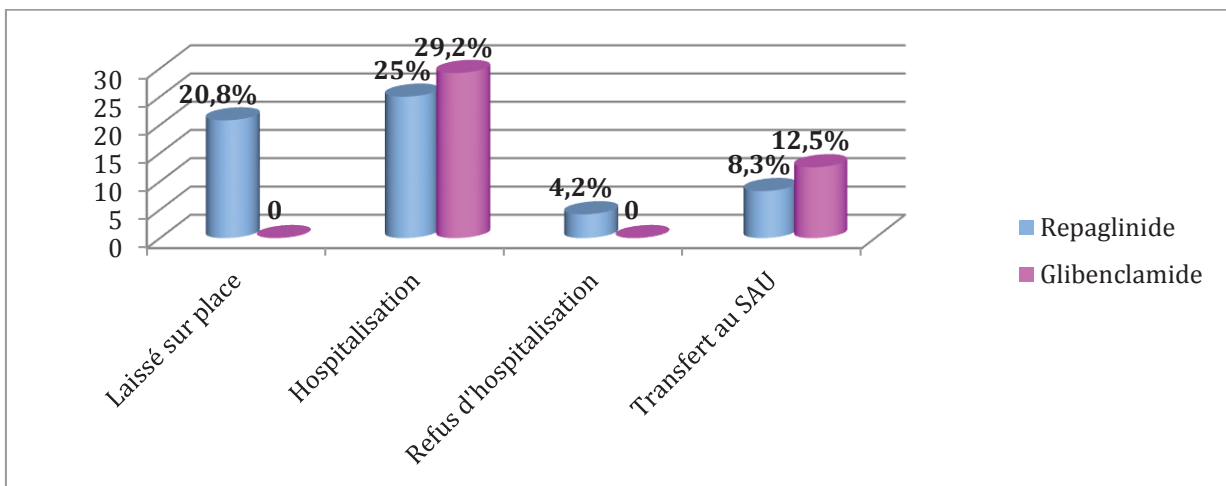


Figure 14 : Devenir des patients sous insulino-sécreteurs

### III.7. Durée de la prise en charge :

La durée sur les lieux de l'intervention était renseignée pour 156 patients (80%) et était en moyenne de 32 minutes  $\pm$  19 [0 - 180].

La durée moyenne du trajet de l'équipe de secours, considérant le trajet « aller » additionné au « retour », était exploitable dans 99 cas (50,7%) et était de 20,9 minutes  $\pm$  18 [0 - 70]. Celle pour les patients hospitalisés ou transférés aux urgences étant de 22 minutes  $\pm$  15 [50 - 66] et celle pour les patients restés sur place de 19 minutes  $\pm$  14,9 [0 - 70].

### III.8. Frais Engendrés

Pour le centre 15 de Nice, les frais d'une intervention par une équipe de secours (SMUR) sont comptabilisés au temps passé en présence du patient à raison de 450 € pour 30 minutes.

Dans notre étude, la durée moyenne sur les lieux de l'intervention est de 32 minutes soit un coût moyen de 480 € par patient (du minimum de 75 € à un maximum de 2700 €). La durée totale de prise en charge des 156 patients (80%) dont les questionnaires étaient exploitables était donc de 4 991 minutes, soit des frais s'élevant à 74 865 €. Pour 195 patients, on estime cette durée totale de prise en charge à 6 239 minutes soit un coût total de prise en charge par le SMUR 06 de 93 585 €.

A cela doit s'ajouter le coût des hospitalisations et soins d'urgence. Concernant les surveillances simples aux services d'accueils des urgences, le coût total comprenant la consultation médicale ainsi que les actes infirmiers est de 65€ par passage. Cependant, on estime à 30% le taux d'hospitalisation au décours de ces surveillances ramenant le coût du passage à 350€ par patient. Ainsi dans notre étude, pour 43 transferts au service d'accueil des urgences, on retrouve un coût moyen par patient de 150 € soit un coût total de 6 471€.

Les hospitalisations au CHU sont facturées 1200€ la journée en service de médecine et 2585€ pour le service de réanimation médicale. Nous avons pu retracer la trajectoire hospitalière de 6 patients, soit un total de 40 jours d'hospitalisation dont trois jours en réanimation médicale, et le montant total s'élève à 52 155€. Ainsi on peut estimer les coûts engendrés par les 29 patients hospitalisés à 252 082€.

L'estimation du coût total annuel de prise en charge des hypoglycémies sévères pour 195 appels dans notre étude est de 352 138€ pour une population de 33 875 patients diabétiques dans les Alpes-Maritimes soit un coût moyen de 1 806€ par hypoglycémie sévère. Si on réalise une projection à l'ensemble de la population française, on obtient un coût annuel de prise en charge de 35 millions d'euros.

# DISCUSSION

## **I. Généralités**

Les hypoglycémies sévères représentent une complication métabolique aiguë du diabète et constituent habituellement un frein dans l'intensification du traitement et un handicap sur la qualité de vie des patients. Par ailleurs, leur survenue est associée à une augmentation des risques d'évènements cardio-vasculaires, de complications micro-angiopathiques, de survenues d'affections respiratoires digestives ou cutanées, voire de décès par troubles du rythme cardiaque.

Notre étude a été motivée par le manque de données au niveau national sur l'incidence réelle des hypoglycémies sévères et la problématique de leur prise en charge et donc de leur répercussion sur les coûts de santé. Le caractère prospectif de l'étude permet un recueil de données plus fiable par comparaison aux études rétrospectives établies sur le déclaratif des patients, qui augmente les risques de sous ou de surestimations de l'incidence des évènements. Le recours à une équipe de secours, de même que l'absence de seuil glycémique à l'inclusion, garantissent l'homogénéisation des patients inclus, répondant ainsi aux critères de définition de l'hypoglycémie sévère. Le recueil de données réalisé par des professionnels de santé permet, quant à lui, une évaluation objective de la prise en charge thérapeutique.

## **II. Discussion à partir des résultats**

### **II.1. Incidence des évènements**

Notre étude prospective a permis d'évaluer à 195 évènements sur une année consécutive l'incidence des appels pour hypoglycémie sévère au centre 15 de Nice ce qui représente, rapporté à la population du département des Alpes-Maritimes, une incidence de 576 hypoglycémies sévères/ 100 000 patients diabétiques/an soit 0,58% par patient diabétique /an. Ce taux d'incidence est supérieur à celui rapporté par l'équipe du Pr Halimi



qui a estimé la prévalence des hypoglycémies chez les patients diabétiques de type 2 dans le bassin grenoblois en 2010 à 0,48%/patient/an (42). Cependant il est important de noter que notre étude inclut tous les types de diabètes, permettant un recueil exhaustif des évènements. Il convient également de prendre en compte des variabilités méthodologiques avec le caractère rétrospectif de l'étude du Pr Halimi impliquant une possible sous-estimation des hypoglycémies par le caractère déclaratif des faits qui n'ont pu être constatés. Ainsi on peut considérer que le taux d'incidence dans notre département est probablement comparable à celui du bassin grenoblois.

## II.2. Caractéristiques des épisodes hypoglycémiques et de la population

Dans notre étude, la population était caractérisée par une prédominance d'hommes (58%), de diabètes plutôt anciens (connus depuis plus de 10 ans ; 67,5%), de patients ayant déjà eu un antécédent d'hypoglycémie sévère au cours des douze derniers mois (57.9%) et de patient n'étant, pour la majorité, pas isolés socialement (81.8%).

D'après le rapport ENTRED (*Echantillon National Témoin Représentatif des Personnes Diabétiques*) (44), l'âge moyen de la population diabétique en France entre 2001 et 2010 est stable et estimé à 65 ans avec une répartition principalement masculine. Bien que les patients âgés de moins de 18 ans n'étaient pas inclus dans le rapport ENTRED, ces caractéristiques épidémiologiques correspondent aux données de notre étude avec, par conséquent, un âge moyen de nos patients un peu plus jeune, soit 61,8 ans.

L'ancienneté du diabète est un critère favorisant la survenue d'hypoglycémies sévères d'après nos résultats comme dans la littérature (14). Cette information pose le problème du suivi de l'éducation thérapeutique. En effet on retrouve moins d'hypoglycémies sévères pour des diabètes évoluant depuis moins de 5 ans, donc précocement après la prise en charge initiale du diabète. Ceci peut s'expliquer par l'absence ou faible proportion de complications microangiopathiques, notamment de neuropathies végétatives, à ce stade précoce de la maladie. Il faut également tenir compte de l'ascension thérapeutique progressive pour les patients diabétiques de type 2, dont le traitement de première intention, en association avec les mesures hygiéno-diététiques, reste la metformine qui n'est pas pourvoyeur d'hypoglycémies.

La répartition horaire des hypoglycémies sévères est relativement équivalente entre les différentes périodes que nous avons établies et il est important de remarquer que les épisodes nocturnes ne représentent que 25% des interventions, alors que dans la littérature ce taux est habituellement plus élevé, de l'ordre de 55% (45). Un possible biais pourrait être lié au non-recours des équipes de secours durant cette tranche horaire mais à une gestion directe par l'entourage familial du patient, habitué et formé en éducation thérapeutique à ce genre de complication aiguë, ce qui n'est pas forcément le cas de l'entourage professionnel ou du grand public pendant la journée (46).

Concernant la fréquence de survenue des hypoglycémies nocturnes, l'étude déclarative récente (DIALOG) du Pr Cariou a mis en évidence des taux évalués à 40,1% chez les patients diabétiques de type 1 et 11,2% chez les patients diabétiques de type 2, sur une période d'un mois de suivi (15). Ces taux peuvent être comparés à ceux de notre étude où les différents types de diabètes n'étaient pas distingués.

Un système de monitoring continu des glycémies permettrait d'observer une franche diminution du nombre d'hypoglycémies nocturnes, comme l'a récemment démontré Maahs *et al* chez les patients diabétiques de type 1 sous pompe (47). Cette approche, bien que très élective, permet d'éviter la survenue d'hypoglycémies nocturnes dont la lutte reste une priorité, notamment en raison de leurs retentissements sur la qualité de vie des patients diabétiques (48).

Dans notre étude, les facteurs déclenchants des hypoglycémies sévères étaient, en première intention le jeûne glucidique ou un délai trop long entre la réalisation de l'injection d'insuline ou la prise médicamenteuse et l'apport glucidique, puis en deuxième intention, les erreurs de traitement (regroupant les mauvaises techniques d'injection de l'insuline, les erreurs de doses administrées inadaptées aux quantités de glucides ingérés, les échanges de stylo d'insuline, ou une erreur dans la prise des comprimés). L'une des hypothèses pourrait être que l'injection est réalisée par un tiers (IDE) ce qui remet en cause la gestion des soins courants en médecine de ville et les difficultés d'adéquation dans les horaires de passage de l'infirmière et des repas du patient. Parmi les patients concernés par le délai trop long, seuls 12 d'entre eux 32,4% étaient pris en charge par une IDE ce qui implique que ce critère n'explique pas à lui seul la fréquence de ce facteur déclenchant.

Par ailleurs, les troubles de l'observance thérapeutique doivent faire considérer la question de l'éducation thérapeutique mais également le choix du traitement et de sa galénique chez

les patients aux traitements pourvoyeurs d'hypoglycémies. Nous ne pouvons cependant pas répondre à cette question car non recherchée dans l'étude.

Quant aux autres facteurs associés, tels que la prise d'alcool qui est une cause d'hypoglycémie fréquemment décrite dans la littérature, leurs fréquences de survenue qui reste élevée dans notre étude, doit remettre en question l'information transmise au patient. Les interactions médicamenteuses, qui impliquent directement la responsabilité du médecin prescripteur, devraient quant à elles, ne plus avoir lieu.

### II.3. Caractéristiques des thérapeutiques impliquées

D'après nos résultats, l'implication de l'insulinothérapie dans la prévalence des hypoglycémies sévères dépasse très largement celle des sulfamides hypoglycémiantes (88% des situations versus 12%).

Il est important de signaler l'âge avancé des patients sous antidiabétiques oraux (repaglinide : 81,1 ans  $\pm$  21,4, glibenclamide : 77,3 ans  $\pm$  21,4) par comparaison aux patients sous insuline (âge moyen : 61,8 ans  $\pm$  21,3). Plusieurs facteurs expliquent cette différence :

- Les diabétiques de type 1 où l'introduction d'une insulinothérapie est réalisée d'emblée au diagnostic et donc à un âge plus jeune
- La crainte de la part du corps médical des hypoglycémies induites par une insulinothérapie basale chez le sujet âgé.

Il convient de s'interroger cependant sur les hypoglycémies induites par surdosage des sulfamides hypoglycémiantes, liées à une accumulation par défaut de filtration rénale chez les personnes âgées. Le traitement par repaglinide est souvent favorisé chez la personne âgée ou l'insuffisant rénal du fait de son excrétion biliaire et non rénale et sa courte demi-vie (de 1,3 à 3,7 h versus 4 à 11h pour le glibenclamide), ce qui permettrait d'éviter les hypoglycémies habituellement observées avec les sulfamides hypoglycémiantes. Dans notre étude, la fréquence des hypoglycémies sous repaglinide est plus importante que celle sous sulfamides hypoglycémiantes (7,8 % vs 5,6 %), suggérant que cette molécule comporte probablement les mêmes risques et doit donc être monitorée convenablement. Néanmoins, cette sur-incidence peut être en partie liée à des taux de prescriptions élevés de repaglinide dans notre département, comparativement aux autres régions françaises, notamment celle du bassin grenoblois (42).

Les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2013 sur la stratégie médicamenteuse dans le diabète de type 2 placent les sulfamides hypoglycémiantes en deuxième position, soit en monothérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine soit en association avec celle-ci. Une précaution d'emploi des sulfamides hypoglycémiantes est émise pour les patients âgés de plus de 75 ans et pourtant, on constate dans notre étude un âge moyen plus élevé (glibenclamide : 77,3 ans ; repaglinide : 81,1ans). La place de l'insulinothérapie n'intervient, dans les recommandations, qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiantes et en cas d'échec de la bithérapie orale, et les insulines intermédiaires (NPH) ou analogues lents sont alors recommandés en première intention. Pour les patients âgés, l'utilisation d'un tel traitement pourrait être donc moins pourvoyeur d'hypoglycémies car il ne nécessite pas un apport glucidique régulier quotidien, souvent difficile dans cette population.

#### II.4. Modalités de la prise en charge :

Un point qu'il semble important de souligner est l'absence de glycémies capillaires recueillies par l'entourage du patient au moment de l'hypoglycémie sévère. Sur les 195 questionnaires, seuls dans 57 cas celle-ci avait été relevé, témoignant de l'éducation insuffisante de l'entourage du patient aux techniques d'auto-surveillances glycémiques malgré une éducation initiale. Par conséquent les messages transmis doivent être clairs et simples d'application afin de pouvoir être réalisés en situation d'urgence. Pour exemple le message de « 15/15 », actuellement utilisé dans le service d'endocrinologie du CHU de Nice, créé pour l'entourage et qui vise pour le resucrage du patient à donner 15 grammes de glucides, à contrôler après 15 minutes, et à appeler le 15 si le patient est inconscient.

Une équipe du SAMU 93 a mené une étude afin d'évaluer les connaissances de l'entourage du patient diabétique (49). Parmi les personnes interrogées, seul 35% d'entre eux déclaraient savoir mesurer une glycémie capillaire et seulement 9% savaient utiliser le glucagon. D'après nos résultats, l'injection de glucagon était très peu utilisée par l'entourage pour le resucrage du patient (2,0%). Une hypothèse serait que malgré leurs connaissances de la technique d'injection, en situation d'urgence, il existe une possible appréhension liée à la réalisation d'une injection ainsi qu'un manque de pratique qui sont, pour l'entourage du patient, un frein à la réalisation de l'injection.

#### II.4.1. La correction de l'hypoglycémie

L'absence de protocole de resucrage implique une prise en charge, sur les lieux de l'hypoglycémie, médecin-dépendante. Pourtant, à l'échelle individuelle, certains hôpitaux français proposent à leurs équipes d'urgence des prises en charge systématisées en fonction de l'état de conscience du patient, ou de la valeur de la glycémie capillaire. De la même manière, des protocoles détaillés de resucrage sont mis en place dans les services d'hospitalisations. Les dernières recommandations HAS de 2013 établies d'après le rapport de *l'American Diabetes Association* (4) sur la prise en charge du diabète, se tournent vers une approche plus personnalisée et adaptée au « profil patient » pour l'aspect thérapeutique. Cependant, concernant le resucrage, la mise en place d'un protocole standard permettrait d'améliorer la qualité et la durabilité du resucrage.

Les recommandations de resucrage établies par la Société Française d'Endocrinologie sont les suivantes :

- Patient conscient : ingestion de sucres (15g soit 3 morceaux), soda ou barres sucrées
- Patient inconscient : si disponible une injection de glucagon 1 mg en intramusculaire ou sous-cutanée (possible par l'entourage). En l'absence de glucagon, réalisation d'une injection intraveineuse directe d'une ou deux ampoules de soluté de glucose à 30%.

Notre étude met en évidence la très faible disponibilité du glucagon aux domiciles des patients qui pourrait pourtant diminuer le recours aux équipes de secours. En effet, on peut considérer qu'en cas d'éducation satisfaisante de l'entourage du patient, l'injection de glucagon n'implique pas systématiquement l'intervention d'un professionnel de santé. Nous touchons là aux limites de notre étude car cet aspect implique donc également une possible sous-estimation de l'incidence des hypoglycémies sévères, notamment chez les patients insulino-traités.

#### II.4.2. Le devenir du patient

Nos résultats montrent que dans la majorité des situations, une conséquence immédiate de l'hypoglycémie sévère était constatée (61%). Parmi elles une perte de connaissance était rapportée dans 37% des cas. En plus des risques liés à l'hypoglycémie elle-même, notamment cardiovasculaires, le patient se retrouve dépendant de

l'environnement qui l'entoure au moment des faits. Ainsi dans 12,3% des cas l'évènement avait lieu sur la voie publique et une chute traumatique était rapportée dans 6% des cas.

L'incidence des hospitalisations au décours des hypoglycémies sévères dans notre étude n'était que de 15%. Ce chiffre est très inférieur aux taux rapportés dans les études préalables. Pour exemple, l'étude américaine récente de Geller et *al* constate que jusqu'à 50% des sujets âgés de plus de 80 ans insulino-traités étaient hospitalisés, contre 12% dans notre étude pour la même population (quatre hospitalisations sur 33 patients insulino-traités de plus de 80 ans) (50). Néanmoins, le système de santé américain est différent du nôtre, et augmente assez facilement le nombre d'hospitalisations.

En revanche on note un taux important de patients laissés sur les lieux après la prise en charge et l'on peut remarquer que ce critère concerne principalement les patients sous insuline. En cas d'hypoglycémie sévère sous sulfamides, nous retrouvons un taux d'hospitalisations de 54% contre 8,2% sous insuline. 20.8% des patients sous sulfamides ne sont néanmoins pas transférés, ce qui pose la question de la nécessité de sensibiliser les équipes de secours à ne pas laisser ces patients sur place après une hypoglycémie sévère mais d'organiser un transfert systématique au service d'accueil des urgences pour surveillance courte devant le caractère prolongé de ces hypoglycémies (en raison de la demi-vie des traitements et l'accentuation possible via une éventuelle insuffisance rénale). Il faut néanmoins considérer la faible population concernée (24 patients) qui nous induit en une possible surestimation de la réalité.

#### II.4.3. Le retentissement économique

Nous avons pu réaliser une estimation des coûts directs engendrés et leur prise en charge à un total de 352 138 €, soit un taux moyen de 1 806 € par hypoglycémie sévère et 10,40€ par patient diabétique par an. Ce coût est nettement inférieur à celui rapporté dans l'étude du Pr Halimi où il était estimé à 4 977,6 € par hypoglycémie sévère. Cette différence peut s'expliquer par l'âge moyen de leur population qui était plus élevé (73,1 ans versus 61,8ans dans notre étude) et la proportion de patient sous insulino-sécreteurs plus importante (33,7% versus 13,3%), majorant ainsi les coûts liés aux hospitalisations.

En revanche, nos valeurs sont comparables à celles de l'équipe américaine de Quilliam et *al*, où le coût moyen de l'hypoglycémie aux urgences était de 1 387\$ (soit 1 067€) (51). Cependant, une possible sous-estimation dans notre étude vient de l'absence

d'indication dans nos questionnaires sur le mode de transport du patient, les transferts en hélicoptères étant facturés de manière bien plus conséquente.

D'après les dernières estimations le nombre de diabétiques est évalué à 3,37 millions de personnes en France (9). Notre étude permet d'estimer le coût national des hypoglycémies sévères à 35 millions d'euros, soit 0.20% du coût du diabète en France, aujourd'hui estimé à 17,7 milliards (estimation d'après les registres de l'Assurance Maladie 2012). Il est intéressant de constater que ces valeurs sont comparables à celle de l'étude menée en France il y a plus de vingt ans, en 1992, où le coût total des hypoglycémies était alors estimé entre 23 et 32 millions d'euros (36).

Bien que ce taux ne soit pas majeur au regard du coût de santé du diabète, il constitue un réel enjeu de santé publique et des dépenses potentiellement évitables.

Notre calcul ne tient pas compte des coûts indirects en lien avec une diminution de la productivité représentée par les arrêts de travail, puisque nous n'avons pas prévu de contacter le patient au-delà de l'étude.

### **III. Limite de l'étude et propositions**

Malgré le caractère prospectif de notre étude et une information détaillée, préalablement menée auprès des médecins du SAMU de Nice, un certain nombre de données n'ont pas été renseignées dans les questionnaires. Néanmoins, nous avons atteint un niveau d'exhaustivité de 72,8% permettant d'interpréter notre étude. Afin de limiter le manque de données, des renseignements complémentaires sur les patients ayant un dossier médical au CHU de Nice ont pu être recueillis a posteriori, complétant ainsi certains de nos questionnaires.

Certaines catégories de notre questionnaire ont eu un taux de réponse beaucoup plus faible rendant les données difficilement exploitables (notamment les détails précis des schémas d'insulinothérapies ou les différents antidiabétiques oraux, la nature des produits et leurs quantités utilisées pour le resucrage per os.). Ceci peut s'expliquer en partie par le caractère d'urgence de la situation rendant le recueil de certaines données difficile avant le resucrage, et possiblement non recherchées au décours de la prise en charge si l'équipe de secours devait se diriger vers une autre intervention.

Une meilleure formation et sensibilisation préalable des médecins impliqués pourraient améliorer les taux de réponse si les questions ou leurs réponses étaient recueillies

immédiatement après la prise en charge médicale. Il semble important d'ailleurs de sensibiliser les urgentistes et médecins du SAMU à rechercher une prise d'antidiabétiques oraux puisqu'une hypoglycémie, dans ce cas nécessite plus volontiers une surveillance en hospitalisation.

Une des principales limites de notre étude vient de l'absence d'information concernant l'équilibre général du diabète. Cependant, en situation d'urgence, il semblait difficile d'apprécier et de recueillir cette information, souvent non connue du patient ou de son entourage, au risque d'alourdir le questionnaire et donc perdre en exhaustivité globale. La caractérisation du type de diabète permettrait également de préciser nos résultats, notamment sur les modalités thérapeutiques des diabétiques de type 2 et leur implication dans les hypoglycémies sévères.

Quant au resucrage, une proposition simple de réalisation serait la mise en place, pour les équipes des SMUR, d'un protocole standard adapté au traitement impliqué avec une surveillance au SAU systématique pour les hypoglycémies sévères sous insulino-sécréteurs.

Notre étude a permis de mettre à nouveau en avant l'extrême importance de l'éducation thérapeutique initiale du patient diabétique mais également la nécessité de la renouveler, de manière systématique, à chaque modification thérapeutique et a fortiori lors de l'introduction d'insuline. Ceci s'avère fondamental d'autant qu'il a été observé une discordance entre patient et médecin concernant la symptomatologie et la fréquence des hypoglycémies ainsi que sur leur seuil de perception (52).

Une meilleure information aux médecins généralistes sur l'éducation thérapeutique du patient diabétique et la réévaluation des traitements lors de chaque renouvellement d'ordonnance pourraient être mise en place par l'intermédiaire de conférences entrant dans le cadre de la formation médicale continue.

Concernant le choix des thérapeutiques, notre étude met en avant l'important taux d'hypoglycémies sévères chez les sujets âgés sous sulfamides hypoglycémiant. Bien qu'on puisse noter un biais lié à la faible proportion de sujets concernés, il semblerait que les traitements par sulfamides hypoglycémiant devraient être évités chez cette catégorie de



patient. L'éventualité d'un biais de région (population âgée, tourisme massif en période estivale) n'est pas exclue.

Afin d'uniformiser la valeur des données obtenues au centre 15 de Nice et de permettre une analyse statistique exploitable au niveau national, notre étude a été étendue à neuf autres centres : Amiens, Nancy, Paris, Pointe-à-Pitre, Epinal, Lyon, Bordeaux Montpellier et Toulouse. Ainsi, après analyse des différents sites, nous pourrions évaluer le possible effet centre lié à notre département des Alpes-Maritimes.

# CONCLUSION

Les hypoglycémies sévères constituent le fléau de la prise en charge du diabète et sont au cœur du débat dans les choix des traitements, en particulier chez le diabétique de type 2. De grandes études de suivi cardiovasculaire ont mis en évidence les effets néfastes de l'intensification thérapeutique et des hypoglycémies induites par cette optimisation (objectifs d'HbA1c < 6%) pourtant prometteuse. Les conséquences des hypoglycémies sévères sur la qualité de vie des patients ou sur l'aggravation de pathologies sous-jacentes ne sont plus à prouver.

L'objectif de notre étude était d'évaluer au sein du département des Alpes Maritimes, l'incidence des hypoglycémies sévères, les caractéristiques démographiques de la population concernée, les modalités de leur prise en charge et finalement d'évaluer le retentissement sur les coûts de santé. Pour ce faire nous avons conduit une étude prospective observationnelle sur une période de un an, sur l'ensemble des patients pris en charge par le centre 15 du Centre Hospitalier de Nice pour hypoglycémie sévère.

Notre étude a montré que, dans le département des Alpes-Maritimes, 195 appels ont été passés au centre 15 de Nice pour hypoglycémie sévère, donnant lieu à 174 interventions des équipes de secours. Le taux d'incidence calculé est donc de 576 hypoglycémies sévères pour 100 000 patients diabétiques par an, soit de 0.58% par patient diabétique par an. Les caractéristiques de notre population correspondent aux données épidémiologiques nationales avec une majorité de sujet masculin (58%) un âge moyen de 61.8 ans et des diabètes anciens, connus depuis plus de 10ans (67.5%). Nous avons également mis en évidence la grande proportion de patients ayant eu un antécédent d'hypoglycémie sévère au cours des douze derniers mois (57.9%) et, étonnamment, l'absence de contexte d'isolement social pour 81.8% d'entre eux.

Une insulinothérapie était impliquée dans 88% des cas, dont 63% en monothérapie. Une prédominance de prescriptions de Repaglinide a été retrouvée chez les patients sous antidiabétiques oraux, concernant une population particulièrement âgée de 81 ans en moyenne.

Les hypoglycémies avaient principalement lieux au domicile du patient et durant la période diurne ; les hypoglycémies sévères nocturnes constituant un quart de tous les appels. Dans la majorité des cas, aucun facteur déclenchant n'avait été retrouvé et la principale conséquence était la perte de connaissance, suivie ensuite du coma hypoglycémique.

La gestion de l'hypoglycémie montrait seulement 29% de glycémies capillaires réalisées avant l'arrivée des secours, une absence de resucrage dans 79% des cas, et la très faible présence de glucagon sur les lieux de l'hypoglycémie.

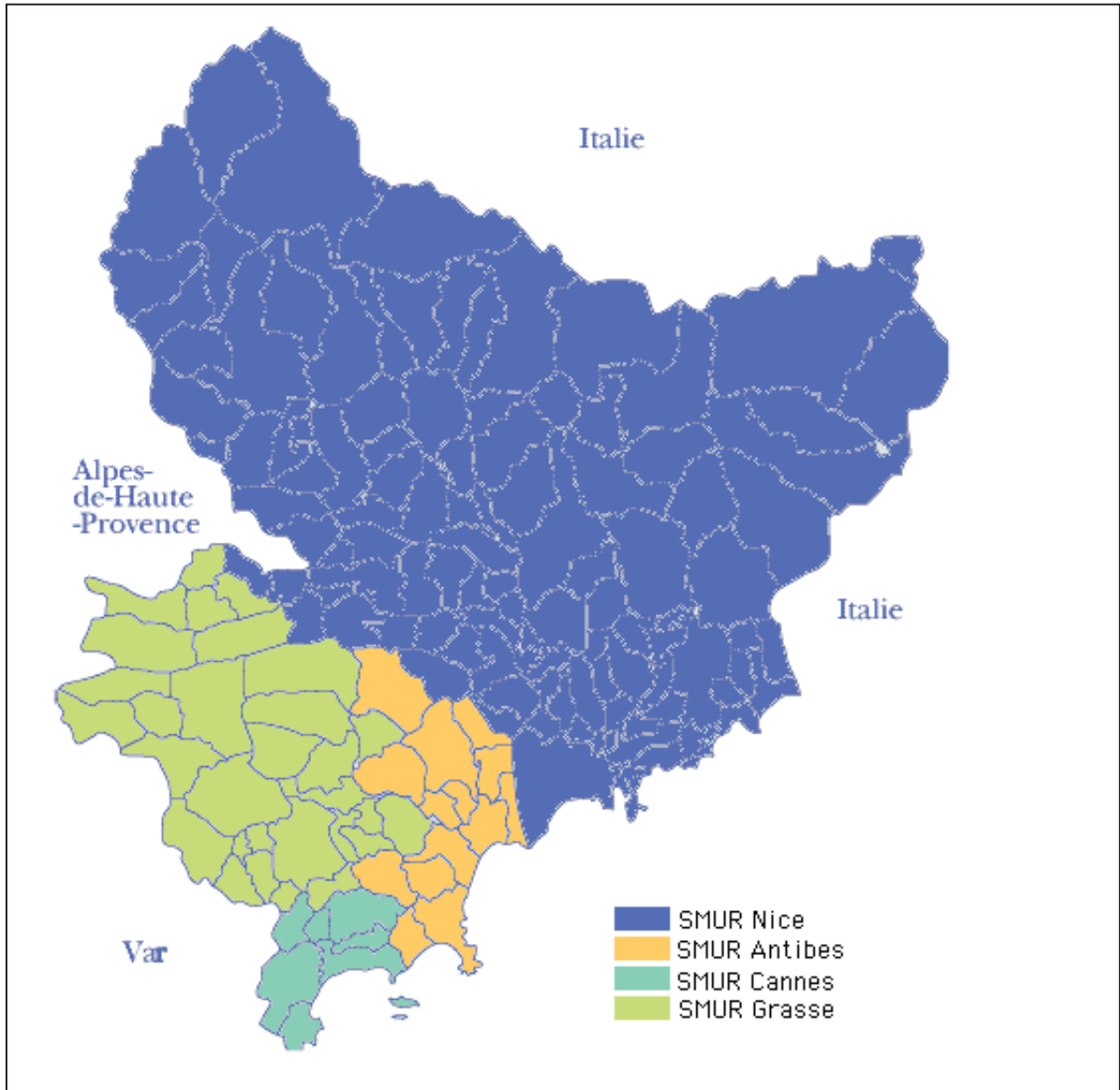
Enfin, le coût total des interventions était de 352 138 €, soit 1 806 € par hypoglycémie sévère.

L'ensemble de ces résultats souligne l'importance de l'éducation thérapeutique, tant pour le patient que pour son entourage, et la nécessité lors de la consultation médicale de ne pas tenir pour acquises les bases de l'éducation, d'autant plus que le diabète est ancien. Afin d'améliorer nos pratiques professionnelles, il convient de reconsidérer, chez les sujets âgés, les prescriptions d'antidiabétiques oraux et principalement de repaglinide, et ainsi, chaque renouvellement d'ordonnance doit engendrer une réévaluation thérapeutique. Actuellement, il n'existe pas d'étude dédiée à l'utilisation du repaglinide chez le sujet âgé et il pourrait être intéressant d'évaluer le rapport bénéfices/risques engendré par ce traitement par le biais d'une étude prospective comparative repagline versus insuline NPH.

Notre étude était pilote d'une étude prospective nationale multicentrique, qui permettra d'évaluer l'impact et la prise en charge des hypoglycémies sévères en France, afin d'établir de manière consensuelle une modification de nos pratiques professionnelles, permettant ainsi à tout médecin de respecter notre précepte de base : « primum non nocere ».

# ANNEXES

ANNEXE 1: Zone de responsabilité des SMUR du centre 15 de Nice. Département des Alpes-Maritimes.



ANNEXE 2: Questionnaire



Ce questionnaire est à remplir pour tout patient présentant une hypoglycémie SEVERE, ayant motivé l'appel au centre 15.

Date de prise en charge : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|

Heure de prise en charge : |\_|\_| h |\_|\_| mm

Les cases\* doivent **Obligatoirement** être remplies.

**Niveau et Site de la prise en charge**

- Q1 : Département de prise en charge\*** \_\_\_\_\_
- Q2 : Niveau de la prise en charge\*** \_\_\_\_\_  
 Régulation  Intervention
- Q3 : Système de prise en charge\*** \_\_\_\_\_  
 SAMU  Pompiers  Autre : .....

**Description du patient**

- Q4 : Sexe du patient\*** \_\_\_\_\_  
 Masculin  Féminin
- Q5 : Age du patient\*** \_\_\_\_\_  
 Ans
- Q6 : Le patient a-t-il eu un épisode d'hypoglycémie sévère au cours des douze derniers mois ?\*** \_\_\_\_\_  
 Oui  Non  NSP
- Q7 : Le patient vit-il seul (ou peut-il être considéré comme isolé socialement) ?\*** \_\_\_\_\_  
 Oui  Non  NSP

**Type de diabète**

- Q8 : Ancienneté du diabète ?\*** \_\_\_\_\_  
 < 5 ans  5 à 10 ans  > 10 ans  NSP
- Q9 : Traitement par insuline ou autres injectables\*** \_\_\_\_\_  
 Oui (Si oui compléter la Q 12 et suite)  Non  NSP
- Q10 : Le patient a-t-il d'autres traitements anti-diabétiques ?\*** \_\_\_\_\_  
 Oui  Non  NSP
- Q11 : Traitement par anti-diabétiques oraux\*** \_\_\_\_\_  
 Oui (Si oui compléter la Q 15 et suite)  Non  NSP

### Insuline et autres injectables

**Q12 : Quel(s) type(s) de traitement(s) utilise habituellement le patient ?\***

*Cocher la ou les case(s) adéquate(s)*

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Actrapid               | <input type="checkbox"/> Levemir            |
| <input type="checkbox"/> Apidra                 | <input type="checkbox"/> Novomix 30, 50, 70 |
| <input type="checkbox"/> Byetta                 | <input type="checkbox"/> Novorapid          |
| <input type="checkbox"/> Humalog                | <input type="checkbox"/> Umline Rapide      |
| <input type="checkbox"/> Humalog Mix 25, Mix 50 | <input type="checkbox"/> Victoza            |
| <input type="checkbox"/> Insulatard             | <input type="checkbox"/> NSP                |
| <input type="checkbox"/> Lantus                 | <input type="checkbox"/> Autre : .....      |
|   | .....                                       |

**Q13 : Habituellement, l'injection est réalisée par\***

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Le patient lui-même | <input type="checkbox"/> Un(e) infirmier(e) |
| <input type="checkbox"/> Un proche           | <input type="checkbox"/> NSP                |

**Q14 : Le patient est-il porteur d'une pompe à insuline ?\***

- |                              |                              |                              |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> NSP |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|

### Anti-diabétiques oraux

**Q15 : Quel(s) type(s) de traitement(s) utilise habituellement le patient ?\***

*Cocher la ou les case(s) adéquate(s)*

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Acarbose      | <input type="checkbox"/> Janumet       |
| <input type="checkbox"/> Amarel        | <input type="checkbox"/> Januvia       |
| <input type="checkbox"/> Daonil        | <input type="checkbox"/> Komboglyze    |
| <input type="checkbox"/> Diamicron     | <input type="checkbox"/> Metformine    |
| <input type="checkbox"/> Diastabol     | <input type="checkbox"/> Miglitol      |
| <input type="checkbox"/> Eucreas       | <input type="checkbox"/> Novonorm      |
| <input type="checkbox"/> Galvus        | <input type="checkbox"/> Onglyza       |
| <input type="checkbox"/> Glibenclamide | <input type="checkbox"/> Repaglinide   |
| <input type="checkbox"/> Glibenese     | <input type="checkbox"/> Stagid        |
| <input type="checkbox"/> Gliclazide    | <input type="checkbox"/> Trajenta      |
| <input type="checkbox"/> Glimepiride   | <input type="checkbox"/> Velmetia      |
| <input type="checkbox"/> Glipizide     | <input type="checkbox"/> Xelevia       |
| <input type="checkbox"/> Glucophage    | <input type="checkbox"/> NSP           |
| <input type="checkbox"/> Glucor        | <input type="checkbox"/> Autre : ..... |
| <input type="checkbox"/> Glucovance    | .....                                  |

### Description de l'épisode aigu

**Q16 : Nature de la personne ayant alerté les secours\***

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Famille proche   | <input type="checkbox"/> Professionnel de santé |
| <input type="checkbox"/> Autre tiers tout venant (passants, entourage de travail, commerçants...) | <input type="checkbox"/> Autre : .....          |

**Q17 : Lieu de l'hypoglycémie sévère\***

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Domicile  | <input type="checkbox"/> Lieu de travail  |
| <input type="checkbox"/> Voie publique (hors utilisation de véhicule en tant que conducteur) | <input type="checkbox"/> Milieu scolaire  |
| <input type="checkbox"/> Conduite d'un véhicule (à titre professionnel ou privé)             | <input type="checkbox"/> Terrain de sport |
|  | <input type="checkbox"/> Autre : .....    |

**Q18 : Horaire de survenue de l'hypoglycémie sévère\***

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Matinée (7h-13h)     | <input type="checkbox"/> Soirée (18h-23h) |
| <input type="checkbox"/> Après-midi (13h-18h) | <input type="checkbox"/> Nuit (23h-7h)    |

**Q19 : Horaire du dernier repas\***

- |                                       |                                     |
|---------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> < 3 heures   | <input type="checkbox"/> > 6 heures |
| <input type="checkbox"/> 3 à 6 heures | <input type="checkbox"/> NSP        |

**Q20 : Circonstance(s) apparente(s) de l'hypoglycémie sévère\***

*Cocher la ou les case(s) adéquate(s)*

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Alcoolisation aiguë           | <input type="checkbox"/> Erreur de traitement |
| <input type="checkbox"/> Jeûne, repas sauté ou retardé | <input type="checkbox"/> NSP                  |
| <input type="checkbox"/> Activité physique             | <input type="checkbox"/> Autre : .....        |

### Description de la prise en charge

**Q21 : Glycémie lors du malaise ayant motivé l'appel des secours**

*A exprimer en g/l (1 g/l = 5,5 mmol/l)*

**Q22 : Glycémie lors de l'arrivée des secours**

*A exprimer en g/l (1 g/l = 5,5 mmol/l)*

**Q23 : Un resucrage a-t-il été réalisé avant l'arrivée des secours ?\***

- |                              |                              |                              |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> NSP |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|

**Q24 : Si oui, de quoi s'agit-il ?**

.....

**Q25 : Conséquences aiguës de l'hypoglycémie sévère\***

*Cocher la ou les case(s) adéquate(s)*

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Comitialité           | <input type="checkbox"/> Mise en danger d'autrui (AVP...)<br>avec ou sans traumatisme d'autrui |
| <input type="checkbox"/> Perte de connaissance | <input type="checkbox"/> Aucune  |
| <input type="checkbox"/> Coma                  | <input type="checkbox"/> NSP   |
| <input type="checkbox"/> Chute traumatique     |  |

### Description de la prise en charge (suite)

**Q26 : Modalité(s) de resucrage employée(s) par l'équipe de secours\*** \_\_\_\_\_

Cocher la ou les case(s) adéquate(s)

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Per os               | <input type="checkbox"/> Intra-veineux avec pose de perfusion |
| <input type="checkbox"/> Glucagon             | <input type="checkbox"/> Autre : .....                        |
| <input type="checkbox"/> Intra-veineux direct | .....   |

**Q27 : Si resucrage per os, préciser la nature et la quantité** \_\_\_\_\_

**Q28 : Existait-il du glucagon sur le lieu de prise en charge (en dehors du véhicule d'intervention) ?\***

- Oui  Non  NSP

**Q29 : Glycémie lors de la fin de prise en charge** \_\_\_\_\_

A exprimer en g/l (1 g/l = 5,5 mmol/l)

### Devenir du patient

**Q30 : Devenir du patient après prise en charge médicalisée\*** \_\_\_\_\_

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Laisse sur place/Raccompagné au domicile                   | <input type="checkbox"/> Refus d'hospitalisation par le patient alors que nécessaire |
| <input type="checkbox"/> Transfert aux urgences pour surveillance courte < 6 heures | <input type="checkbox"/> Décès   |
| <input type="checkbox"/> Hospitalisation  | <input type="checkbox"/> Autre : .....   |

**Q31 : Numéro de fiche CENTAURE (SAMU)** \_\_\_\_\_

**Q32 : Numéro de fiche OMEGA (Sapeurs Pompiers)** \_\_\_\_\_

**Q33 : La gestion de cet épisode aigu répond-elle à une procédure ou un protocole de soins ?\*** \_\_\_\_\_

Cocher la ou les case(s) adéquate(s)

- Oui  Non

**Q34 : Si oui, ce protocole est :** \_\_\_\_\_

Cocher la ou les case(s) adéquate(s)

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Spécifique de votre centre                                       | <input type="checkbox"/> Autre : ..... |
| <input type="checkbox"/> Etabli à partir de recommandations nationales ou internationales | .....                                  |

**Q35 : Au total, combien de temps a duré la prise en charge (de votre arrivée sur les lieux à votre départ) ?\***

A exprimer en minutes

**Q36 : Combien de temps a duré le trajet de l'équipe (aller + retour) ?\*** \_\_\_\_\_

A exprimer en minutes



# BIBLIOGRAPHIE

1. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 12 juin 2008, vol 358, n° 24, p. 2545-2559.
2. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*. 20 sept 2012; vol 367, n° 12, p. 1108-1118.
3. Guerci B, Kuhn J-M, Larger É, Reznik Y, French Endocrine Society. Hypoglycaemia in adults: when should it be raised? How can hypoglycaemia be confirmed in non-diabetic adults? *Ann Endocrinol*. juillet 2013; vol 74, n°3, p.168-173.
4. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. mai 2013; vol 36, n°5, p.1384-1395.
5. Bertherat J. Hypoglycémies de l'adulte. *EMC - Endocrinol - Nutr*. janv 2006; vol 3, n°2, p.1-8.
6. Cryer PE. Death During Intensive Glycemic Therapy of Diabetes: Mechanisms and Implications. *Am J Med*. nov 2011; vol 124, n°11, p.993-996.
7. Terpstra M, Moheet A, Kumar A, Eberly LE, Seaquist E, Oz G. Changes in human brain glutamate concentration during hypoglycemia: insights into cerebral adaptations in hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. mai 2014; vol 34, n°5, p.876-882.
8. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2 juillet 2011; vol 378, n°9785, p.31-40.
9. Diabetes Atlas. International Diabetes Federation. Disponible sur: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
10. Group TDC and CTR. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 2 janv 1997;46(2):271-86.
11. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. nov 1999; vol 48, n°5, p.643-648.

12. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 8 janv 2009; vol 360, n°2, p.129-139.
13. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* nov 2009; vol 52, n°11, p.2288-2298.
14. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia.* juin 2007; vol 50, n°6, p.1140-1147.
15. Cariou B, Lièvre M, Huet D, Jean-Didier N. Fréquence des hypoglycémies chez 4 424 diabétiques insulino-traités en France: résultat du suivi prospectif observationnel de l'étude DIALOG. *Diabetes Metab.* 2013; vol 3, p. A1-A20.
16. Gogitidze Joy N, Hedrington MS, Briscoe VJ, Tate DB, Ertl AC, Davis SN. Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care.* juill 2010; vol 33, n°7, p.1529-1535.
17. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ.* 2013; vol 347, p.f4533.
18. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the « dead in bed » syndrome revisited. *Diabetologia.* janv 2009; vol 52, n°1, p.42-45.
19. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, Teige M, Koehler C, Bornstein S, et al. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemia and silent arrhythmias. *Diabetes Care.* févr 2014; vol 37, n°2, p.516-520.
20. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. *Diabetes.* févr 2009; vol 58, n°2, p.360-366.
21. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, Williamson JD, Lazar RM, Cukierman-Yaffee T, et al. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care.* avr 2012; vol 35, n°4, p.787-793.
22. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med.* 3 mai 2007; vol 356, n°18, p.1842-1852.

23. Bauduceau B, Doucet J, Bordier L, Garcia C, Dupuy O, Mayaudon H. Hypoglycaemia and dementia in diabetic patients. *Diabetes Metab.* oct 2010; vol 36 Suppl 3; p.S106-11.
24. Cheema A, Adeloje D, Sidhu S, Sridhar D, Chan KY. Urbanization and prevalence of type 2 diabetes in Southern Asia: A systematic analysis. *J Glob Health.* juin 2014; vol 4, n°1, p.010404.
25. Imperatore G, Boyle JP, Thompson TJ, Case D, Dabelea D, Hamman RF, et al. Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the U.S. population aged <20 years through 2050: dynamic modeling of incidence, mortality, and population growth. *Diabetes Care.* déc 2012; vol 35, n°12, p.2515-2520.
26. Puente EC, Silverstein J, Bree AJ, Musikantow DR, Wozniak DF, Maloney S, et al. Recurrent moderate hypoglycemia ameliorates brain damage and cognitive dysfunction induced by severe hypoglycemia. *Diabetes.* avr 2010; vol 59, n°4, p.1055-1062.
27. Ertel-Pau V, Attali J-R. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Haute Autorité de Santé. janv 2013;
28. Hirata C, Nakano K, Nakamura N, Kitagawa Y, Shigeta H, Hasegawa G, et al. Advanced glycation end products induce expression of vascular endothelial growth factor by retinal Muller cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 30 juill 1997; vol 236, n°3, p.712-715.
29. Emery M, Schorderet DF, Roduit R. Acute hypoglycemia induces retinal cell death in mouse. *PloS One.* 2011; vol 6, n°6, p.e21586.
30. Le Floch J, Doucet J, Bauduceau B, Verny C. P239 Hypoglycémies et rétinopathie chez 987 diabétiques français de type 2 âgés de l'étude Gerodiab à l'inclusion. *Diabetes Metab.* mars 2014; vol 40, Supplement 1, A84.
31. Auer RN. Progress review: hypoglycemic brain damage. *Stroke J Cereb Circ.* août 1986; vol 17, n°4, p.699-708.
32. Skriverhaug T, Bangstad H-J, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia.* févr 2006; vol 49, n°2, p.298-305.
33. Finfer S, Chittock DR, Su SY-S, Blair D, Foster D, et al (NICE-SUGAR Study Investigators). Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 26 mars 2009; vol 360, n°13, p.1283-1297.
34. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med.* 7 oct 2010; vol 363, n°15, p.1410-1418.

35. Kong APS, Yang X, Luk A, Ma RCW, So WY, Ozaki R, et al. Severe Hypoglycemia Identifies Vulnerable Patients With Type 2 Diabetes at Risk for Premature Death and All-Site Cancer: The Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Care*. 10 févr 2014; vol 37, n°4, p.1024-31
36. Allicar MP, Mégas F, Houzard S, Baroux A, Le Thai F, Augendre-Ferrante B. Frequency and costs of hospital stays for hypoglycemia in France in 1995. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 1 avr 2000; vol 29, n°12, p.657-661..
37. Thokala P, Kruger J, Brennan A, Basarir H, Duenas A, Pandor A, et al. Assessing the cost-effectiveness of Type 1 diabetes interventions: the Sheffield Type 1 Diabetes Policy Model. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 3 déc 2013; vol 31, n°4, p.477-86
38. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *N Engl J Med*. 2011; vol 365, n°21, p.2002-2012.
39. Orozco-Beltrán D, Mezquita-Raya P, Ramírez de Arellano A, Galán M. Self-Reported Frequency and Impact of Hypoglycemic Events in Spain. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. jun 2014; vol 5, n°1, p.155-68
40. Holstein A, Plaschke A, Egberts E-H. Incidence and Costs of Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 11 janv 2002; vol 25, n°11, p.2109-2110.
41. Quilliam BJ, Simeone JC, Ozbay AB, Kogut SJ. The incidence and costs of hypoglycemia in type 2 diabetes. *Am J Manag Care*. oct 2011; vol 17, n°10, p.673-680.
42. Halimi S, Trouillet P, Spath H, Sacareau J, Baudrant-Boga M. O9 Fréquence, typologie des patients et coût médico-économique des hypoglycémies iatrogènes sévères chez des diabétiques de type 2 sur un territoire de santé en France. *Diabetes Metab*. 29 mars 2013; vol 39, Supplément 1, p.A2-A3.
42. Farmer AJ, Brockbank KJ, Keech ML, England EJ, Deakin CD. Incidence and costs of severe hypoglycaemia requiring attendance by the emergency medical services in South Central England. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. nov 2012; vol 29, n°11, p.1447-1450.
43. Druet C, Roudier C, Romon I, Assogba F. Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, Entred 2007-2010 Caractéristiques, état de santé, prise en charge et poids économique des personnes diabétiques. *Institut de veille sanitaire*. 2013; vol 140.
45. The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med*. avr 1991; vol 90, n°4, p.450-459.
46. Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. déc 2003; vol 9, n°6, p.530-543.

47. Maahs DM, Calhoun P, Buckingham BA, Chase HP, Hramiak I, Lum J, et al. A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. juill 2014; vol 37, n°7, p.1885-1891.
48. Harris S, Mamdani M, Galbo-Jørgensen CB, Bøgelund M, Gundgaard J, Groleau D. The effect of hypoglycemia on health-related quality of life: Canadian results from a multinational time trade-off survey. *Can J Diabetes*. févr 2014; vol 38, n°1, p.45-52.
49. Lapostolle F, Hamdi N, Capette J-D, Avenel A, Darricau S, Desmaizières M. Éducation de l'entourage des patients diabétiques : étude EDUCATED. *Presse Médicale*. oct 2010; vol 39, n°10, p.1096-1097.
50. Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC, Kegler SR, Weidenbach KN, Ryan GJ, et al. National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. *JAMA Intern Med*. mai 2014; vol 174, n°5, p.678-686.
51. Quilliam BJ, Simeone JC, Ozbay AB, Kogut SJ. The incidence and costs of hypoglycemia in type 2 diabetes. *Am J Manag Care*. oct 2011; vol 17, n°10, p.673-680.
52. Böhme P, Bertin E, Cosson E, Chevalier N. PO38 Représentations des hypoglycémies et de leur seuil de perception : les avis sont-ils suffisamment partagés entre diabétiques de type 1 et diabétologues ? *Diabetes Metab*. mars 2013; vol 39, A29.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.