



HAL
open science

Qui sont les patients diabétiques de type 2 à risque d'hypoglycémie sévère ? Analyse de la cohorte grenobloise

Marine Barbier

► To cite this version:

Marine Barbier. Qui sont les patients diabétiques de type 2 à risque d'hypoglycémie sévère ? Analyse de la cohorte grenobloise. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01560650

HAL Id: dumas-01560650

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01560650>

Submitted on 11 Jul 2017

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

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2017

**QUI SONT LES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2 À RISQUE
D'HYPOGLYCÉMIE SÉVÈRE ?**

ANALYSE DE LA COHORTE GRENOBLOISE

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Marine BARBIER

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 06 Juillet 2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : Monsieur Benoit ALLENET

Directeur de thèse : Madame Magalie BAUDRANT-BOGA

Membres : Monsieur Serge HALIMI

Monsieur Lilian DELLA-MAURA

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

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Michel SEVE

Vice-doyen et Directrice des Etudes : Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

| STATUT | NOM | PRENOM | LABORATOIRE |
|--------------------|--------------------|-------------|--------------------------------------|
| MCU | ALDEBERT | Delphine | LAPM - UMR CNRS 5163 |
| PU-PH | ALLENET | Benoît | THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 |
| PU | BAKRI | Aziz | TIMC-IMAG CNRS UMR 5525 |
| ATER | BARDET | Jean-Didier | |
| MCU | BATANDIER | Cécile | LBFA - INSERM U1055 |
| MCU-PH | BEDOUCHE | Pierrick | THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 |
| MCU | BELAIDI-CORSAT | Elise | HP2 - INSERM U1042 |
| MAST | BELLET | Béatrice | - |
| ATER | BOUCHERLE | Benjamin | DPM |
| DCE | BOULADE | Marine | SyMMES |
| PU | BOUMENDJEL | Ahcène | DPM - UMR 5063 UJF CNRS |
| DCE | BOURDIER | Guillaume | HP2 |
| MCU | BOURGOIN | Sandrine | IAB - CRI INSERM UJF U823 |
| DCE | BOUVET | Raphaël | HP2 |
| MCU | BRETON | Jean | L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF |
| MCU | BRIANCON-MARJOLLET | Anne | HP2 - INSERM U1042 |
| DCE | BROCCO | Benjamin | ILL |
| MCU | BUDAYOVA SPANO | Monika | IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF |
| PU | BURMEISTER | Wim | UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS |
| MCU-PH | BUSSER | Benoit | IAB - CRI INSERM UJF U823 |
| Professeur émérite | CALOP | Jean | - |
| MCU | CAVAILLES | Pierre | LAPM - UMR 5163 CNRS UJF |
| AHU | CHANOINE | Sébastien | THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 |
| MCU | CHOISNARD | Luc | DPM - UMR 5063 UJF CNRS |
| AHU | CHOVELON | Benoit | DPM - UMR 5063 UJF CNRS |
| PU-PH | CORNET | Murielle | THEREX - TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF |
| DCE | COUCHET | Morgane | LBFA |
| PU-PH | DANEL | Vincent | SMUR SAMU |
| PU | DECOUT | Jean-Luc | DPM - UMR 5063 UJF CNRS |
| MCU | DELETRAZ- DELPORTE | Martine | Equipe SIS -EAM 4128 UCB |
| MCU | DEMEILLIERS | Christine | LBFA - INSERM U1055 |
| PU | DROUET | Christian | AGIM - CNRS 3405 |

Mise à jour le 03 nov.2016

| STATUT | NOM | PRENOM | LABORATOIRE |
|---------------------|-------------------|----------------|--------------------------------------|
| PU | DROUET | Emmanuel | UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS |
| MCU | DURMORT - MEUNIER | Claire | I.B.S – UMR 5075 CEA UJF CNRS |
| PU-PH | FAURE | Patrice | HP2- INSERM U1042 |
| PRCE | FITE | Andrée | - |
| AHU | GARNAUD | Cécile | THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF |
| PRAG | GAUCHARD | Pierre-Alexis | - |
| MCU-PH | GERMI | Raphaëlle | UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS |
| MCU | GEZE | Annabelle | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| MCU | GILLY | Catherine | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| PU | GODIN-RIBUOT | Diane | HP2- INSERM U1042 |
| PRCE | GOUBIER MATHYS | Laurence | - |
| Professeure émérite | GRILLOT | Renée | - |
| MCU | GROSSET | Catherine | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| MCU | GUIEU | Valérie | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| AHU | HENNEBIQUE | Aurélie | sous réserve de création de poste |
| MCU | HININGER-FAVIER | Isabelle | LBFA - Inserm U1055 |
| MCU | JOYEUX-FAURE | Marie | HP2- INSERM U1042 |
| MCU | KHALEF | Nawel | TIMC-IMAG CNRS UMR 5525 |
| MCU | KRIVOBOK | Serge | LCBM, IRTSV CEA |
| DCE | LE | Cong Anh Khanh | CERMAV |
| PU | LENORMAND | Jean Luc | THEREX, TIMC-IMAG |
| DCE | MARILLIER | Mathieu | HP2 |
| PU | MARTIN | Donald | TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS |
| AHU | MAZET | Roseline | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| MCU | MELO DE LIMA | Christelle | L.E.C.A – UMR CNRS 5553 |
| PU | MOINARD | Christophe | LBFA - Inserm U1055 |
| DCE | MONTEMAGNO | Christopher | LRB |
| ATER | MORAND | Jessica | HP2 |
| PU-PH | MOSSUZ | Pascal | THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS |
| MCU | MOUHAMADOU | Bello | L.E.C.A – UMR CNRS 5553 |
| DCE | MOULIN | Sophie | HP2 |
| DCE | NADER | Serge | LCBM |
| DCE | NGUYEN | Kim-Anh | DPM |
| MCU | NICOLLE | Edwige | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| MCU | OUKACINE | Farid | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| MCU | PERES | Basile | DPM- UJF/CNRS UMR 5063 |
| DCE | PERONNE | Lauralie | IAB |
| MCU | PEUCHMAUR | Marine | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| PU | PEYRIN | Éric | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| MCU | RACHIDI | Walid | L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF |
| MCU | RAVELET | Corinne | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| PU | RIBUOT | Christophe | HP2- INSERM U1042 |

Mise à jour le 03 nov.2016

| STATUT | NOM | PRENOM | LABORATOIRE |
|---------------------|--------------|-------------|--|
| PAST | RIEU | Isabelle | - |
| Professeure émérite | ROUSSEL | Anne -Marie | - |
| PU-PH | SEVE | Michel | CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot |
| MCU | SOUARD | Florence | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| DCE | TAHER | Raleb | IBS |
| ATER | TAHMASEBI | Faezeh | TIMC-IM2AG |
| MCU | TARBOURIECH | Nicolas | UVHCI, UMR 3265 UJF-EMBL- CNRS |
| DCE | TODOROV | Zlatomir | BCI |
| PAST | TROUILLER | Patrice | - |
| DCE | VACHEZ | Yvan | CRI-GIN |
| MCU | VANHAVERBEKE | Cécile | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |
| DCE | VERNET | Céline | CRI-IAB |
| DCE | VRAGNIAU | Charles | UVHCI |
| PU | WOESSIDJEWE | Denis | DPM –UMR 5063 UJF CNRS |

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot,

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

A Monsieur Benoit ALLENET,

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté la présidence de ce jury de thèse. Au cours de mon cursus vous m'avez fait découvrir l'éducation thérapeutique, et j'ai découvert le véritable sens de cette discipline.

A Madame Magalie BAUDRANT-BOGA,

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail, et je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements pour votre investissement et vos encouragements, de m'avoir fait découvrir, durant mon trimestre dans le service de diabétologie, le rôle clé du pharmacien dans la prise en charge du diabète. Une discipline que j'affectionne tout particulièrement.

A Monsieur Serge HALIMI,

Je tiens à vous remercier de la confiance que vous m'avez accordé pour ce travail passionnant et d'actualité, et vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse, je vous en remercie très sincèrement.

Mon passage dans votre service durant trois mois fut instructif et agréable. Et bel apprentissage au sein d'une équipe médicale qui nous intègre entièrement.

A Monsieur Lilian DELLA-MAURA,

Je vous remercie Chef de m'accorder votre confiance pour travailler à vos côtés et de m'avoir soutenu pour cette dernière ligne droite. Je suis admirative de l'investissement que vous portez à notre profession et son maintien pour le futur... Un réel plaisir d'exercer dans votre officine et que vous soyez présent dans le jury.

Je remercie également,

Jordan Sacareau qui a effectué une amorce du travail, je tiens donc le remercier de m'avoir permis d'accéder à ses documents. Et de m'avoir supervisé et prise en charge durant les quelques semaines passées ensemble au sein du service de diabétologie.

Le Professeur Françoise Carpentier, le service départemental d'incendie et de secours de l'Isère et du SAMU du CHU de Grenoble qui ont accepté de m'aider et permis le recueil des données nécessaires à cette étude.

Mes parents

D'avoir pu réaliser mon rêve de petite fille. Sans vous, je n'en serais certainement pas là aujourd'hui. Merci pour votre immense soutien, votre confiance, votre investissement et votre accompagnement au cours de ces longues années d'études. Merci d'avoir été là et d'être encore là pour les bons et les mauvais moments de la vie. Vous êtes tout pour moi et les mots me manquent pour vous dire à quel point vous m'êtes chers.

Mon petit frère Titi

D'être toujours là, les moments passés ensemble sont toujours aussi agréables et mémorables. Je te souhaite de réaliser ce dont tu rêves mais je pense que c'est bien parti. Ta « grande sœur » chérie.

Mon doudou

Toi qui occupes mon cœur, merci de ton soutien et tes encouragements. Et merci pour tout ce que tu m'apportes quotidiennement. Je suis pleinement heureuse à tes côtés et que cela dur, je n'en doute pas. Je t'aime.

Ma Didi, ma moitié

On s'est retrouvée dans notre vie étudiante, quel plaisir. Merci pour cette belle amitié, de m'avoir aidée à passer des caps et d'avoir toujours cru en moi. Même si on ne se voit pas aussi souvent qu'on peut l'espérer, rien ne coupera ce lien. Je te remercie de faire partie de ma vie et d'être marraine.

Mamie Claudette et papi Pierrot

Merci à eux pour le rôle de grands-parents, des souvenirs à jamais gravés. La fierté de réussir pour vous dont la vie n'a pas toujours été simple. Papi, parti trop tôt, n'aura pas eu la chance de voir mon rêve se concrétiser.

Ma Sandra et son Cédric

Merci pour tous ses moments de rigolades ensemble et d'avoir sué ensemble sur les terrains de hand. Je vous remercie d'être toujours là dans les bons et mauvais moments, merci de votre soutien.

Ma Jess et à ma Juju

Quelle belle rencontre sur les bancs de la faculté, vous êtes des filles extraordinaires, le temps nous a un peu éloignés mais le cœur est toujours là. Je vous remercie de m'avoir soutenu et suivi pour le clap final des études.

La formidable équipe de l'Amphore

Evelyne, Christelle, Laury, Magali, Marina, Mireille et Virginie, une belle « merveilleuse » équipe de travail, toujours en forme et jamais en manque d'idée.

Toute la promo 2008,

De belles années ensemble, une promo géniale, que de souvenirs !

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| LISTE DES FIGURES..... | 11 |
| LISTE DES TABLEAUX..... | 12 |
| LISTE DES ANNEXES..... | 13 |
| LISTE DES ABBREVIATIONS..... | 14 |
| INTRODUCTION..... | 15 |
| GENERALITE..... | 17 |
| 1. Définition de l'hypoglycémie..... | 18 |
| 1.1. Définition générale..... | 18 |
| 1.2. Physiopathologie et symptomatologie..... | 18 |
| 1.3. Classification des hypoglycémies..... | 20 |
| 2. Les causes d'hypoglycémies..... | 21 |
| 2.1. L'âge..... | 21 |
| 2.2. L'alcool..... | 22 |
| 2.3. Les hypoglycémies factices..... | 22 |
| 2.4. Les hypoglycémies iatrogènes..... | 23 |
| 2.4.1. Les hypoglycémies induites par des agents non antidiabétiques..... | 23 |
| 2.4.2. Les hypoglycémies dues aux antidiabétiques..... | 24 |
| 3. Conséquences médico-sociales de hypoglycémies..... | 27 |
| 3.1. Conséquences neurologiques..... | 27 |
| 3.2. Conséquences cardiovasculaires..... | 28 |
| 3.3. Conséquences sur la qualité de vie..... | 29 |
| 4. Prise en charge de l'hypoglycémie..... | 30 |
| 5. Prévalence et caractéristiques des patients à risques d'hypoglycémies sévères..... | 32 |
| MATERIEL ET METHODE..... | 37 |
| 1. Objectif de l'étude..... | 38 |
| 2. Type d'étude..... | 38 |
| 3. Population cible..... | 38 |
| 4. Recueil de données..... | 39 |
| 5. Méthode d'analyse..... | 41 |
| RESULTATS..... | 42 |
| 1. Résultats pour la population générale..... | 43 |
| 1.1. Données démographiques de l'échantillon..... | 44 |
| 1.1.1. Répartition en âge et sexe de l'échantillon..... | 44 |
| 1.1.2. Mode de vie des patients ayant fait au moins une hypoglycémie sévère..... | 45 |
| 1.2. Données médicales..... | 45 |
| 1.2.1. Nombre d'antécédents cardiovasculaires..... | 45 |
| 1.2.2. Fonction rénale : valeur de créatinine à la prise en charge ou dernière valeur connue avant l'hypoglycémie sévère et calcul du DFG..... | 47 |
| 1.2.3 Dernière Hb1Ac disponible avant l'épisode d'hypoglycémie sévère..... | 47 |

| | |
|--|-----------|
| 1.2.4 Historiques médicamenteux..... | 48 |
| 1.2.4.1. Schéma thérapeutique prescrit au patient au moment de l'évènement..... | 48 |
| 1.2.4.2. Description des schémas insuliniques..... | 50 |
| 1.2.4.3. Prescriptions médicales d'AD associées à la fonction rénale..... | 54 |
| 1.3. Critères spécifiques de l'évènement hypoglycémique..... | 55 |
| 1.3.1. Heure de prise en charge du patient et/ou heure de survenue de l'hypoglycémie sévère..... | 55 |
| 1.3.2. Description du type de personnes étant intervenues pour déclencher la prise en charge du patient..... | 55 |
| 1.3.3. Valeur de la glycémie à la prise en charge..... | 56 |
| 1.3.4. Description des symptômes d'hypoglycémie sévère vécus par le patient et définition du niveau de gravité..... | 56 |
| 1.3.5. Description de la ou les circonstances de survenue de l'hypoglycémie..... | 58 |
| 1.3.6. Suivi des patients..... | 61 |
| 2. Résultats d'étude pour la population de plus de 75 ans..... | 63 |
| 2.1. Données démographiques de l'échantillon..... | 64 |
| 2.1.1. Répartition en âge et sexe de l'échantillon..... | 64 |
| 2.1.2. Mode de vie des patients ayant fait au moins une hypoglycémie sévère..... | 64 |
| 2.2. Données médicales..... | 65 |
| 2.2.1. Nombre d'antécédents cardiovasculaires..... | 65 |
| 2.2.2. Fonction rénale : valeur de créatinine à la prise en charge ou dernière valeur connue avant l'hypoglycémie sévère et calcul du DFG..... | 66 |
| 2.2.3. Dernière Hb1Ac disponible avant l'épisode d'hypoglycémie sévère..... | 66 |
| 2.2.4. Historiques médicamenteux..... | 66 |
| 2.2.4.1. Schéma thérapeutique prescrit au patient au moment de l'évènement..... | 66 |
| 2.2.4.2. Description des schémas insuliniques..... | 67 |
| 2.2.4.3. Prescriptions médicales d'AD associées à la fonction rénale..... | 67 |
| 2.3. Critères spécifiques de l'évènement hypoglycémique..... | 69 |
| 2.3.1. Heure de prise en charge du patient et/ou heure de survenue de l'hypoglycémie sévère..... | 69 |
| 2.3.2. Description du type de personnes étant intervenues pour déclencher la prise en charge du patient..... | 69 |
| 2.3.3. Valeur de la glycémie à la prise en charge..... | 69 |
| 2.3.4. Description des symptômes d'hypoglycémie sévère vécus par le patient et définition du niveau de gravité..... | 70 |
| 2.3.5. Description de la ou les circonstances de survenue de l'hypoglycémie..... | 72 |
| 2.3.6. Suivi des patients..... | 72 |
| DISCUSSION..... | 76 |
| 1. Limites de l'étude..... | 77 |
| 2. Incidence des évènements..... | 78 |
| 3. Caractéristiques démographiques..... | 80 |
| 4. Caractéristiques médicales..... | 81 |
| 5. Caractéristiques des thérapeutiques impliquées..... | 84 |
| 6. Critères spécifiques de l'évènement..... | 87 |
| 7. Suivi de la prise en charge..... | 91 |

| | |
|---|------------|
| 8. Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention des hypoglycémies sévères chez le patients DT2 âgés | 93 |
| CONCLUSION..... | 96 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 99 |
| ANNEXES..... | 107 |
| LE SERMENT DES APOTHICAIRES..... | 137 |

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Définition hypoglycémie selon l'ADA

Figure 2 : Physiopathologie de la réponse à l'hypoglycémie

Figure 3 : Restrictions éventuelles de l'utilisation des antidiabétiques oraux (ADO) en fonction des différents stades de l'insuffisance rénale chronique estimés par le débit de filtration glomérulaire (DFG ou eGFR) selon les notices officielles des médicaments

Figure 4 : Traitement des hypoglycémies

Figure 5 : Répartition du nombre d'évènements pour la population générale

Figure 6 : Répartition du nombre de patients pour la population générale

Figure 7 : Répartition du nombre d'évènements pour les patients de plus de 75 ans

Figure 8 : Répartition du nombre de patients pour les patients de plus de 75 ans

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau I : Classification des symptômes d'une hypoglycémie
- Tableau II : Prévalence des hypoglycémies iatrogènes dues aux Antidiabétiques
- Tableau III : Age moyen des patients pris en charge
- Tableau IV : Répartition selon le sexe des patients pris en charge
- Tableau V : Mode de vie des patients ayant fait au moins une hypoglycémie sévère
- Tableau VI : Nombre d'antécédents cardiovasculaire associés
- Tableau VII: Fréquence des types d'antécédents cardiovasculaires
- Tableau VIII: Classification de la fonction rénale
- Tableau IX : Schémas thérapeutiques prescrits aux patients pris en charge et fréquences associées
- Tableau X : Répartition des schémas insuliniques
- Tableau XI : Répartition des différents types d'insulines
- Tableau XII : Répartition des différents modèles d'insulinothérapie associée aux ADO
- Tableau XIII : Description des prescriptions médicales d'AD associées à la fonction rénale
- Tableau XIV : Fréquence de survenue des HS selon le moment de la journée
- Tableau XV : Description du type de personnes étant intervenue pour déclencher la prise en charge du patient
- Tableau XVI : Glycémie moyenne relevée à la prise en charge du patient
- Tableau XVII: Description des symptômes adrénergiques d'HS et fréquence de survenue
- Tableau XVIII: Description des symptômes neuroglycopéniques d'HS et fréquence de survenue
- Tableau XIX: Classification de la gravité des symptômes
- Tableau XX: Nombre de causes ayant induites une hypoglycémie sévère
- Tableau XXI : Description des circonstances uniques et fréquence de survenue
- Tableau XXII : Description des causes doubles et fréquence de survenue
- Tableau XXIII : Analyse du suivi de la prise en charge des évènements hypoglycémiques
- Tableau XXIV : Suivi médicamenteux après la prise en charge aigue
- Tableau XXV : Synthèse des résultats de l'étude et les nouvelles données apportées

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Algorithme de la prise en charge de l'hypoglycémie chez les patients diabétiques au sein des hôpitaux

Annexe 2 : Description des médicaments non antidiabétiques qui induisent des hypoglycémies

Annexe 3 : Les hypoglycémies par interactions médicamenteuses (IM) AD et traitement non antidiabétique

Annexe 4 : Hypoglycémie sous glimepiride

Annexe 5 : Prévalence et caractéristiques des patients à risques d'hypoglycémies sévères : synthèse des études disponibles jusqu'en 2017

Annexe 6 : Facteurs de risque pour la survenue d'une hypoglycémie sous traitement de sulfonylurée

Annexe 7 : Exemple de questionnaire portant sur les épisodes d'hypoglycémie

LISTE DES ABREVIATIONS

AD : Antidiabétique
ADA : Association Américaine du Diabète
ADO : Antidiabétique Oral
AINS : Antiinflammatoire Non Stéroïdien
ASG : Auto Surveillance Glycémique
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
DID : Diabète InsulinoDépendant
DIM : Département d'Information Médicale
DT1 : Diabétique de Type 1
DT2 : Diabétique de Type 2
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
EASD : Association Européenne pour l'Etude du diabète
EHPAD : Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
ENTRED : Echantillon National Représentatif des patients diabétiques
FID : Fédération Internationale du Diabète
HAS : Haute Autorité de Santé
HbA1c : Hémoglobine glyquée
HS : Hypoglycémie Sévère
IDE : Infirmière Diplômée d'Etat
IM : Interaction médicamenteuse
SAU : Service d'Accueil des Urgences
SAMU : Service D'aide Médicale d'Urgence
SDIS : Service Département d'Incendie et de Secours
SFD : Société Francophone du Diabète

INTRODUCTION

Les hypoglycémies sévères ont été définies par l'American Diabetes Association (ADA) en 2013 comme un événement nécessitant le recours à une tierce personne pour assurer le resucrage ^[1]. Elles constituent chez le patient diabétique une conséquence dramatique, prévisible et évitable, des traitements.

De nombreuses études ont mis en évidence, les dangers et effets secondaires des traitements intensifiés ou de l'utilisation des nouvelles classes thérapeutiques d'antidiabétiques oraux. 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 les caractéristiques des patient diabétiques de type 2 à risque d'hypoglycémie sévère et afin d'améliorer nos pratiques professionnelles, nous avons réalisé une étude rétrospective au sein du bassin grenoblois.

GENERALITES

1. Définition de l'hypoglycémie

1.1. Définition générale

Elle est classiquement définie par un abaissement de la glycémie en-dessous de 0.50g/L pour les sujets non diabétiques. Cependant, il n'existe pas de consensus officiel. En 2005, l'ADA ^[1] (American diabetes association) a proposé les critères nécessaires à ce diagnostic fixant le seuil glycémique à 0,70 g/L soit 3,9 mmol/l.

1.2. Physiopathologie et symptomatologie

L'hypoglycémie résulte d'un déséquilibre entre l'apport exogène ou endogène de glucose, et son utilisation par l'insuline dans les tissus. Elle se traduit par la triade de Whipple : glycémie inférieure à 70 mg/dl ou inférieure à 3.9 mmol/L, présence de symptômes typiques et amélioration des symptômes à la prise de glucose.

| Triade de Whipple |
|--|
| 1. Glycémie plasmatique < 3,9 mmol/l 2. Symptômes typiques 3. Amélioration des symptômes à la prise de glucose |
| Hypoglycémie selon le rapport du groupe de travail de l'ADA 2005 |
| 1. Un événement associé à une glycémie plasmatique inférieure ou égale à 3,9 mmol/l 2. Activation des mécanismes de contre-régulation glycémique à une glycémie plasmatique inférieure ou égale à 3,9 mmol/l 3. Atténuation des réponses médiées par le système sympathique et le glucagon en cas de nouvel épisode d'hypoglycémie et d'antécédent d'hypoglycémie avec glycémie inférieure ou égale à 3,9 mmol/l |

Figure 1 : Définition hypoglycémie selon l'ADA ^[2].

La baisse du glucose plasmatique, chez le sujet sain, entraîne une séquence de réponses caractérisées par une baisse de l'insulinémie, une stimulation de la glycolyse et de la gluconéogenèse et une diminution de l'utilisation du glucose de la part des organes insulino-sensibles (muscle, tissu adipeux et foie). A des glycémies plasmatiques d'environ 3,6-3,9 mmol/l, le glucagon et l'adrénaline augmentent avec l'apparition de symptômes adrénergiques. Autour de 3 mmol/l, les personnes présentent des symptômes neuroglycopéniques ^[2].

| | |
|--|--|
| Symptômes adrénergiques Glycémie autour de 3,6-3,9 mmol/L | Sudations, palpitations, anxiété, faim, nausées, agressivité |
| Symptômes neuroglycopéniques Glycémie autour de 3 mmol/L | Etat confusionnel, difficulté de concentration, faiblesse, trouble de la vision, trouble du langage, somnolence, convulsions, coma |

Tableau I : Classification des symptômes d'une hypoglycémie.

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

L'hypoglycémie sévère est le plus souvent le résultat d'un excès d'insuline en présence d'un système de contre-régulation du glucose altéré. La présence de ce type d'altération doit être suspectée en cas d'antécédents d'hypoglycémies sévères, d'une HbA1c (hémoglobine glyquée) < à 6,5% basse ou de glycémies basses répétées [8].

| Réponse | Sujet sain | Diabétique type 1 | Diabétique type 2 |
|----------------------------|------------|--|---|
| Pancréas | | | |
| Insuline | ↓ | Absente | ↓ ou absente en cas de diabète de longue durée |
| Glucagon | ↑ | Réponse diminuée ou absente | ↑ ou réponse diminuée ou absente chez les diabétiques de longue durée |
| Système sympathique | | | |
| Adrénaline | ↑ | ↑ ou réponse diminuée | ↑ ou réponse diminuée chez les diabétiques de longue durée |
| Symptômes neurologiques | ↑ | Moins présents surtout en cas d'hypoglycémies fréquentes | ↑ ou moins présents chez les diabétiques de longue durée |

Figure 2 : Physiopathologie de la réponse à l'hypoglycémie [2].

Le coma hypoglycémique est l'altération totale ou partielle de la conscience lié à une chute du taux de sucre dans le sang due à un excès d'insuline ou de médicaments hypoglycémisants. Il se traite par restauration du glucose en injectant du glucagon (qui mobilise le glycogène hépatique, celui-ci étant alors libéré dans le sang sous forme de glucose ou par l'injection de glucose).

1.3. Classification des hypoglycémies

L'ADA (American Diabetes Association) définit différents types d'hypoglycémies, selon l'intensité et l'impact potentiel ^[1]:

- L'hypoglycémie symptomatique documentée : elle correspond à un événement au cours duquel les symptômes de l'hypoglycémie sont accompagnés par une glycémie mesurée inférieure ou égale à 70 mg/dL (3.9 mmol/L).
- L'hypoglycémie symptomatique probable : est un événement au cours duquel les symptômes typiques de l'hypoglycémie ne sont pas accompagnés d'une mesure glycémique mais vraisemblablement provoquée par une glycémie plasmatique inférieure ou égale à 70 mg/dL (3.9 mmol/L).
- L'hypoglycémie asymptomatique est un événement qui n'est pas accompagné des symptômes typiques de l'hypoglycémie mais avec une concentration plasmatique en glucose inférieure ou égale à 70 mg/dL (3.9 mmol/L).
- La pseudo- hypoglycémie : elle correspond à un événement au cours duquel la personne diabétique signale des symptômes de l'hypoglycémie avec une glycémie mesurée > 70 mg/dl (3,9mmol/L) mais proche de cette valeur.
- **L'hypoglycémie sévère : l'hypoglycémie sévère est un événement nécessitant une assistance d'une autre personne pour administrer activement des glucides, le glucagon, ou d'autres mesures correctives. Les concentrations de glucose dans le plasma, peuvent ne pas être disponibles pendant un tel événement, mais la récupération neurologique après un retour à la normale de la glycémie est considérée comme une preuve suffisante que l'événement a été induit par une faible concentration plasmatique en glucose.**

La gravité de l'hypoglycémie est conditionnée par le niveau de glycémie retrouvé et le temps passé à ce niveau faible de glucose. Une classification du niveau de gravité décrite par le groupe de soins hospitaliers britannique ^[annexe 1] permet une identification opérationnelle :

- Hypoglycémie Légère : patient conscient/orienté et capable d'avaler
- Hypoglycémie Modéré : patient conscient mais confus/désorienté ou agressif et capable d'avaler
- Hypoglycémie Sévère : patient inconscient ou très agressif et incapable d'avaler

La fréquence des hypoglycémies chez le patient diabétique de type 2 anciennement diagnostiqué et traité par insuline se rapproche de celle retrouvée chez les patients diabétiques de type 1, ceci étant proportionnelle à la durée du diabète et de l'insulinothérapie ainsi qu'à l'intensité de traitement ^{[3], [4]}.

2. Les causes d'hypoglycémies

2.1. L'âge

Chez le sujet jeune, les symptômes adrénurgiques apparaissent à des glycémies plus élevées que les symptômes neuroglucopéniques, permettant une correction avant même que les symptômes neurologiques se manifestent.

Avec l'âge, les symptômes d'hypoglycémie peuvent devenir moins intenses et typiques, notamment dus à l'atténuation de l'activation du système nerveux autonome. Ainsi les symptômes adrénurgiques et neurologiques apparaissent aux mêmes valeurs glycémiques, environ : 3 mmol/L, représentant un obstacle à la correction précoce.

Un autre facteur favorisant l'hypoglycémie est dû à la diminution de la clairance de l'insuline liée à la diminution de la fonction rénale.

2.2. L'alcool

Le foie est l'organe essentiel pour réguler la glycémie via le phénomène de néoglucogenèse et de glycolyse. Toute altération de ses fonctions induit un désordre glycémique.

Lors d'une intoxication éthylique, le foie met en veille plusieurs de ses fonctions notamment le contrôle de la glycémie pour favoriser l'élimination de l'alcool. Le foie ne libère plus de glucose et l'hypoglycémie se produit.

Les signes d'une ivresse ressemblent beaucoup à ceux d'une hypoglycémie d'une part, et d'autre part les prodromes d'une hypoglycémie sont mal perçus chez le patient alcoolisé. Il est donc difficile pour le patient ainsi que pour l'entourage de faire la distinction entre une intoxication alcoolique ou une hypoglycémie qui peut être potentiellement sévère.

Chez les patients insulino-dépendants ou sous insulinosécréteurs la prise d'alcool potentialise l'apparition d'hypoglycémie. L'information des patients diabétiques quant aux risques d'hypoglycémie sévère d'une consommation aiguë d'alcool est importante afin d'anticiper des adaptations (diminution de la dose d'insuline à injecter au moment du repas, contrôles glycémiques...). L'apport glucidique sera pris en compte dans l'adaptation des doses éventuelles.

A l'inverse l'intoxication chronique, favorise l'intolérance au glucose avec insulino-résistance provoquant une hyperglycémie.

2.3. Les hypoglycémies factices

Les hypoglycémies factices sont dues à une auto-administration d'insuline ou d'un insulinosécréteur (sulfamide hypoglycémiant ou glinide). Elles se présentent sous la forme d'un tableau d'hypoglycémie organique associé à un hyperinsulinisme.

Lors de l'auto-injection d'insuline, une hypoglycémie et un hyperinsulinisme sont retrouvés avec un peptide-C indosable (marqueur de la production endogène d'insuline). Dans le cas d'auto-ingestion d'antidiabétiques oraux, l'hyperinsulinisme est accompagné d'un taux élevé de peptide-C. Le dosage des sulfamides hypoglycémiants et des glinides dans les urines ou le plasma peut dans ce cas être envisagé. Ces patients présentent souvent des antécédents psychiatriques (tentative de suicide, syndrome dépressif, maladie psychiatrique...) et sont en

contact avec le milieu médical voire sont des professionnel de santé ce qui leur offre un accès facilité aux médicaments [5].

2.4. Les hypoglycémies iatrogènes

Les hypoglycémies iatrogènes sont la première cause d'hypoglycémie chez l'adulte, elles représentent 20% des accidents iatrogènes justifiant une hospitalisation [11].

Fréquentes chez les patients diabétiques traités, elles peuvent également être induites chez des sujets non diabétiques par des médicaments d'usage courant, agissant selon des mécanismes très variés.

Les antidiabétiques (AD) ou l'insuline sont eux même capables d'induire des hypoglycémies, tandis que d'autres traitements potentialisent l'effet des AD et de l'insuline. Les AD concernés sont surtout les sulfamides hypoglycémiantes et les glinides.

Rattacher une hypoglycémie à la prise d'un médicament présente des difficultés variables. Le diagnostic est relativement facile lorsque le malade a pris un médicament antidiabétique dont l'activité hypoglycémiant est la base même de sa prescription : insuline ou sulfamides hypoglycémiantes. Le diagnostic est plus difficile lorsque l'hypoglycémie résulte de la prise d'un médicament sans action reconnue dans le diabète et dont l'un des effets indésirables est une baisse de la glycémie, ne survenant que dans certaines circonstances.

2.4.1. Les hypoglycémies induites par des agents non antidiabétiques

Certaines substances non destinées au traitement du diabète ont un effet hypoglycémiant chez les personnes diabétiques et non diabétiques par exemple : le tramadol, les bêta-bloquants, les sulfamides anti-bactérien.... Tableau de synthèse par molécules pourvoyeuses : descriptions des mécanismes et des données cliniques disponibles [annexe 2]. Chez les personnes diabétiques, les interactions avec les médicaments AD augmentent fréquence et l'intensité de l'hypoglycémie.

Les médicaments pourvoyeurs d'hypoglycémie sont d'autant plus iatrogènes sur un terrain facilitant comme la présence d'une insuffisance rénale aiguë pour ceux à élimination rénale prédominante, d'une dénutrition, de diarrhées prolongées, d'infection sévère, d'insuffisance surrénalienne aiguë, de poly-médication ... Les personnes âgées diabétiques sont donc plus particulièrement des personnes à risque.

De plus, certains traitement non AD peuvent favoriser les évènements hypoglycémiques chez les patients sous AD. Tableau de synthèse des IM décrites comme pourvoyeuse d'hypoglycémie : descriptions des médicaments, pharmacodynamie et données cliniques des possibles [annexe 3].

2.4.2. Les hypoglycémies dues aux antidiabétiques

Les hypoglycémies iatrogènes sous AD insulinosécréteurs sont plus rares que sous insuline [14]. Cependant les conséquences peuvent être parfois graves, car les patients peuvent être moins attentif aux signes précurseurs ce qui est à l'origine d'un retard au diagnostic et à la prise en charge.

Les plus pourvoyeurs sont les insulinosécréteurs comme les sulfamides hypoglycémiant ou le repaglinide. En effet, les hypoglycémies sont rares sous biguanides (metformine), inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose, miglitol), analogues des incrétines (tels que l'exénatide) ou inhibiteurs de la DDP-4 (tels que la sitagliptine et la vildagliptine) tant qu'ils ne sont pas associés aux insulino-sécréteurs ou à insuline [6].

Pour les antidiabétiques à élimination rénale, le risque d'hypoglycémie est augmenté si aucune n'adaptation de dose est effectuée ou si le traitement n'est pas arrêté. Selon le stade de l'insuffisance rénale, une adaptation posologique est requise et/ou une modification du type de traitement.

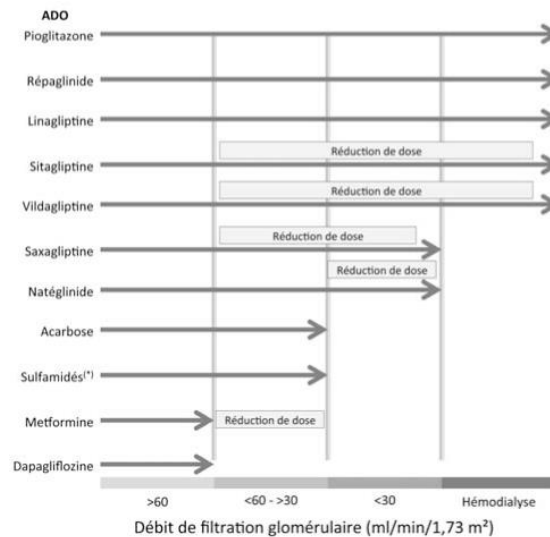


Figure 3 : Restrictions éventuelles de l'utilisation des antidiabétiques oraux (ADO) en fonction des différents stades de l'insuffisance rénale chronique estimés par le débit de filtration glomérulaire (DFG ou eGFR) selon les notices officielles des médicaments ^[15].

Prévalence des hypoglycémies sévères iatrogènes dues aux Antidiabétiques : synthèse des données de la littérature [14] :

L'analyse de la littérature montre que les AD les plus pourvoyeurs d'hypoglycémies sont les sulfamides hypoglycémiantes et les glinides. Les événements sévères sont surtout retrouvés lors de la prise de sulfamides hypoglycémiantes (tableau qui suit).

Tableau II : Prévalence des hypoglycémies sévères iatrogènes dues aux Antidiabétiques

| Classe pharmacologique/ molécules | Pays d'étude/ Date publication | Etudes | Prévalence |
|---|-----------------------------------|---|--|
| Biguanide <i>Metformine</i> | États-Unis /2006 | UKPDS 73 ^[16] | Hypoglycémie sévère : 0,5 % |
| | États-Unis, Canada, Europe/2002 | ADOPT ^[17] 3600 participants, 4 ans | Hypoglycémie sévère : 0,1 % |
| Sulfamide <i>Glipizide</i> | France/2008 | Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France ^[18] . 400 participants, 6 mois | Hypoglycémie : 34% dont 12 % d'hypoglycémies sévères |
| | Angleterre/2007 | Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration ^[19] . 103 patients sous sulfonylurée, 9 à 12 mois | Hypoglycémie sévère : 7 % (0,1 épisode/patient-année) |
| | Ecosse/2006 | Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes ^[20] . 8655 patients, 12 mois | 244 hypoglycémies sévères, dont 23 sous SU : 0,9 épisode sévère/100 patients-année |
| | États-Unis/2010 | Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study ^[21] . 1172 patients, 24 mois | metformine + glipizide : Hypoglycémie 34,1 % avec 3 % d'hypoglycémie sévère |
| <i>glimépiride</i> | France/2001 | Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients ^[22] . 362 patients, 5 mois | <ul style="list-style-type: none"> • Monothérapie : 13 % d'hypoglycémie dont 3 % sévère • Metformine + glimepiride : 22% d'hypoglycémie, dont 2 % sévère |
| | | Annexe 4 : Résumé d'ensemble d'études De 152 à 3118 participants, 16 semaines à 24 mois | Metformine + glimepiride : Hypoglycémie sévère : 0,2 à 3% |
| Analogue GLP-1 <i>Liraglutide</i> | Europe, Asie/2009 | LEAD-1 SU ^[23] (Liraglutide + Sulfamide) 1041 participants, 26 semaines (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg) | liraglutide : 1 épisode hypoglycémie sévère pour un patient sous 1,8 mg |
| <i>Exenatide</i> | Chine, Taïwan, Inde/2008 | Efficacy and safety of exenatide in patients of asian descent with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin or metformin and a sulphonylurea ^[65] . 466 patients, 16 semaines | exenatide + sulfamide : 2 hypoglycémies sévères sous |
| | 14 pays/2012 | EUREXA ^[24] (Metformine + Exenatide) 1029 participants, 515 dans le groupe exenatide, 235 semaines | <ul style="list-style-type: none"> • 20 % glycémie <3,9 mmol/L • 7 % glycémie <2,8 mmol/L • Hypoglycémie sévère <1 % |

Concernant les stratégies médicamenteuses, les nouvelles recommandations Américano-Européen (ADA-EASD) et de la Société Francophone du Diabète prennent en compte le profil d'effets indésirables de ces médicaments. Mais pour des raisons économiques l'HAS place les sulfamides hypoglycémiantes ou les glinides en deuxième intention, malgré le risque d'hypoglycémie y compris chez les sujets âgés ou insuffisant rénaux. Le choix de repousser l'usage des gliptines dans les algorithmes est guidé par le manque de recul et par le coût journalier même si la HAS admet la non-infériorité des gliptines par rapport aux sulfamides ou aux glinides et reconnaît l'avantage de l'absence d'hypoglycémie.

3. Conséquences médico-sociales des hypoglycémies

3.1. Conséquences neurologiques

Le glucose est le carburant métabolique obligatoire, indispensable pour le cerveau dans des conditions physiologiques. Parce qu'il ne peut synthétiser du glucose ou en stocker de manière conséquente dans les astrocytes, le cerveau nécessite quasiment un approvisionnement continu de glucose à partir du secteur plasmatique ^[36]. La diffusion du glucose du sang vers les cellules cérébrales est directement fonction de la concentration plasmatique artérielle de glucose (la glycémie). À des niveaux de glycémie normale (ou élevée) le taux de transport du glucose du sang vers le cerveau excède la quantité de glucose nécessaire au métabolisme cérébral. Entre 3,9 et 7,1 mmol/l, il existe une relation linéaire entre la glycémie et la concentration de glucose intracérébrale qui se situe alors entre 0,8 et 2,3 mmol/l ^[37]. La consommation cérébrale de glucose dépasse les capacités de transport du glucose lors des situations de glycémie basse avec une concentration de glucose intracérébrale proche de zéro quand la glycémie est inférieure à 2 mmol/l ^[38].

Lors d'une hypoglycémie, les neurones préférentiellement les plus touchés sont ceux du noyau caudé, de l'hippocampe et les couches superficielles du cortex cérébral ^[39]. Le tronc cérébral et la moelle épinière sont plus résistants.

Les symptômes neurologiques de dysfonctionnement cérébral au cours de l'hypoglycémie sont directement liés au manque du carburant énergétique et régressent lorsque la glycémie s'est corrigée. Les symptômes autonomes apparaissent pour un seuil glycémique aux alentours de 3,0 mmol/l, et les symptômes neuroglycopeniques, liés à la souffrance du système nerveux central, surviennent pour un seuil glycémique inférieur à 2,75 mmol/l.

Un coma peut intervenir en dessous de valeurs comprises entre 2,3 et 2,7 mmol/l, il peut se compliquer de convulsion. Les dommages cérébraux sont rares, ils se produisent si la neuroglycopénie est prolongée conduisant à des lésions irréversibles, à la mort cérébrale puis à la mort du patient.

Chez la personne âgée, les données de la littérature sont controversées, montrant pour certaines que l'hypoglycémie n'affecte pas significativement la cognition ni ne favorise la démence. Alors que pour d'autres, chez les patients âgés diabétiques de type 2, des antécédents d'épisodes d'hypoglycémies sévères sont associés à un risque accru de démence. Les personnes âgées ayant moins de plasticité cérébrale peuvent ne pas récupérer ou partiellement des atteintes neurologiques dues à la neuroglycopénie ^[39].

3.2. Conséquences cardiovasculaires

Les changements hémodynamiques associés à l'hypoglycémie incluent une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine périphérique systolique, une chute de la pression artérielle centrale, une réduction de la résistance artérielle périphérique (provoquant un élargissement de la pression pulsée), et l'augmentation de la contractilité du myocarde, du volume systolique et du débit cardiaque. La charge de travail du cœur est donc temporairement, mais nettement augmentée. Ce stress cardiaque transitoire peut chez des patients diabétiques coronariens devenir cliniquement significatif. ^[33].

Les nombreux rapports d'arythmies cardiaques provoquées par l'hypoglycémie soulignent la pertinence clinique de l'association hypoglycémie-arythmie, en particulier depuis que les considérations éthiques limitent les études expérimentales dans ce domaine. Cela se caractérisait par une bradycardie sinusale sévère, qui pourrait évoluer vers une asystolie, et le passage de la fibrillation auriculaire à la tachycardie ventriculaire ^[34]. La mort subite pendant le sommeil a été décrite chez les patients diabétiques de type 1, le mécanisme serait une importante arythmie cardiaque induite par l'hypoglycémie nocturne. A l'autopsie, un nombre important de ces patients ne présentaient aucune preuve de graves lésions neuronales induites par l'hypoglycémie, ce qui implique qu'une arythmie cardiaque avait été déclenchée par l'hypoglycémie.

La relation directe entre l'hypoglycémie et les événements cardiovasculaires mortels est difficile à démontrer car une surveillance glycémique et cardiaque est rarement de concert ensemble. Dans l'étude VADT^[35], incluant des patients diabétiques de type 2, l'hypoglycémie

sévère a augmenté les risques d'effets indésirables et de décès. Ceux qui ont connu un coma hypoglycémique ont eu une augmentation de 88 % des événements cardiovasculaires primaires et un taux de mortalité cardiovasculaire trois fois plus élevé. Le décès cardiovasculaire chez ces patients suggère que la sensibilité à l'arythmie cardiaque peut avoir été augmentée par l'exposition à de faibles taux glycémique auparavant.

3.3. Conséquences sur la qualité de vie

L'altération de la qualité de vie liée aux hypoglycémies a été mise en évidence à travers l'utilisation d'échelles de qualité de vie : EQ-5D ^[31] ^[32], 12 item Short Form Health Survey's Mental Component Score (SF12 MCS) et Physical Component Score (PCS) ^[32]. Les patients qui ont vécu des hypoglycémies sont plus anxieux, se considèrent en moins bonne santé mentale et physique, ont une peur d'une hypoglycémie plus importante que les autres ; leur qualité de vie donc perçues comme moins bonne.

4. Prise en charge 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'ADA ^[40] 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 de 2011 sont les suivantes ^[66]:

- ingestion de sucres (15g soit 3 morceaux), soda ou barres sucrées, uniquement chez les patients conscients.

- chez les patients inconscients, 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%.

- chez les patients traités par sulfamides hypoglycémifiants, l'injection de glucagon est contre-indiquée. Une perfusion de glucose doit être installée pour une durée supérieure à 2-3 fois la demi-vie de la sulfonylurée en cause.

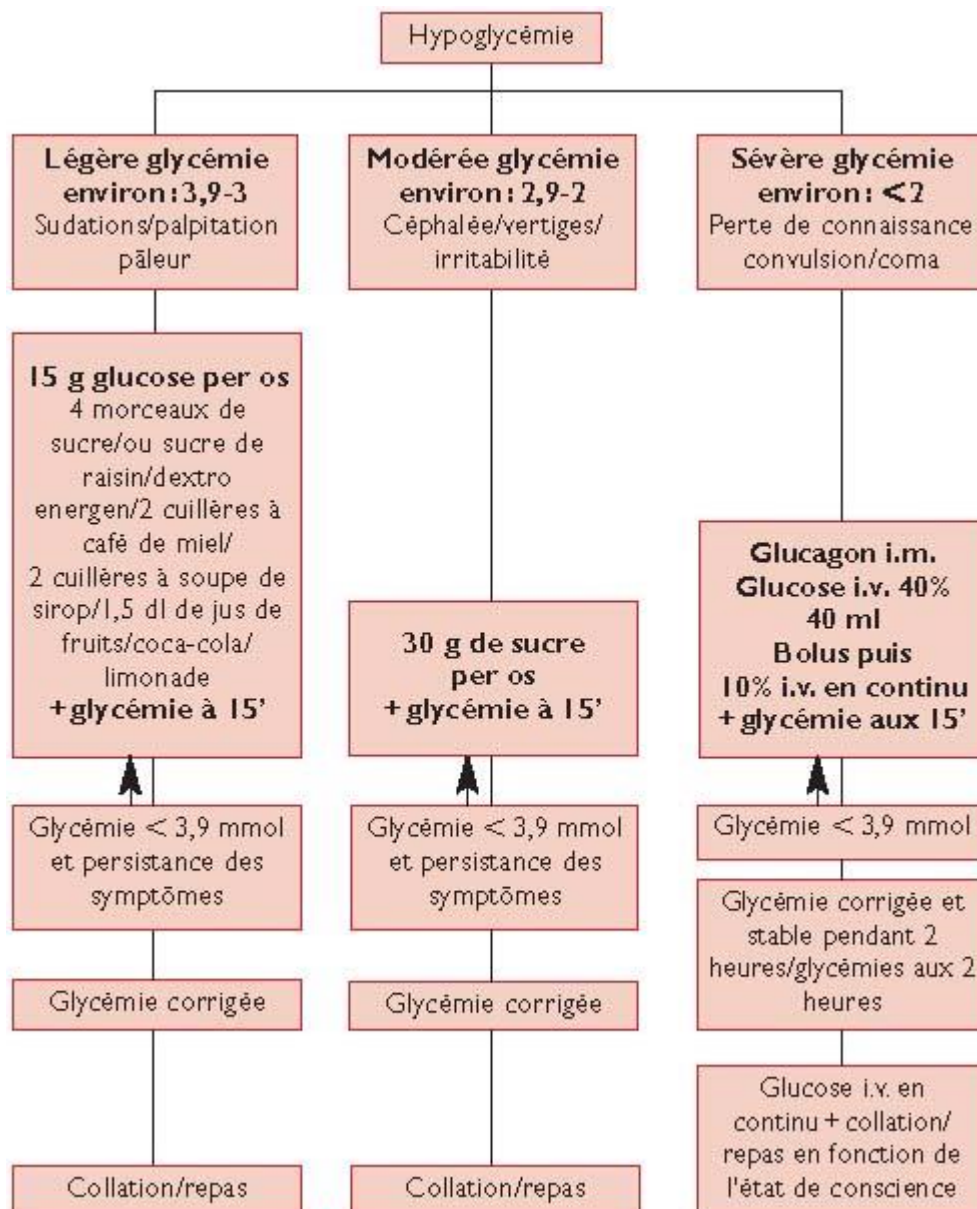


Figure 4 : traitement des hypoglycémies [2].

Dans le cadre d'hypoglycémies récidivantes, au cas par cas, il convient de réadapter le traitement antidiabétique, réajuster l'insuline par rapport aux apports caloriques et à l'activité physique du patient, d'instaurer une ASG (auto-surveillance glycémique) et de revoir l'information du patient et les actions éducatives possibles pour le rassurer et lui permettre d'acquérir les compétences pour gérer les hypoglycémies le mieux possible (savoir reconnaître les signes d'une hypoglycémie et les modalités de resucrage).

Face à l'impact délétère autant sur l'état de santé du patient, que sur le plan socio-économique, se pose la question de la prévalence des hypoglycémies notamment les hypoglycémies sévères.

5. Prévalence et caractéristiques des patients à risques d'hypoglycémies sévères

Afin de connaître les données disponibles sur la prévalence des hypoglycémies sévères et le profil des patients concernés, une synthèse des études publiées jusqu'en 2017 est proposée dans le tableau ci-dessous.

De plus, une fiche récapitulative synthétisant les éléments clés de chacune des études a été réalisée et est indexée dans l'Annexe 5.

| | | | | | | |
|--|--|---|---|---|--|--|
| <p>Nom étude</p> <p>Données démographiques</p> | <p>Ecossaise : Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes a population-based study of health service resource use [41]. <i>Mai 1997 à Mai 1998, publiée en 2002</i></p> | <p>Anglaise : Risk of hypoglycaemia in Types 1 and 2 Diabetes : effect of treatment modalities and their duration [42]. <i>Publiée en Avril 2007</i></p> | <p>Allemande : Substantial Increase in Incidence of Severe Hypoglycemia Between 1997–2000 and 2007–2010: a German longitudinal population-based study [43]. <i>Publiée en 2012</i></p> | <p>Française : Hypoglycémies iatrogènes sévères chez les patients diabétiques de type 2 : Fréquence de survenue, circonstances et coûts médico-économiques [9]. <i>Année 2010, publiée en 2012</i></p> | <p>Américaine : Severe hypoglycaemia symptoms, antecedent behaviors, immediate consequences and association with glycemia medication usage: Secondary analysis of the ACCORD clinical trial data [44]. <i>Publiée en 2012</i></p> | <p>Espagnole : Self-reported frequency and impact of hypoglycemic events in Spain [46]. <i>Réalisée en 2013 publiée en 2014</i></p> |
| <p>Définition hypoglycémie sévère</p> | <p>Aide par tiers personne</p> | <p>Aide pour la récupération, glucose <3,0 mmol/L et/ou symptômes typiques</p> | <p>Administration glucose en IV vérifié une glycémie < 2,8 mmol/L</p> | <p>Intervention médicale</p> | <p>Assistance médicale Glycémie < 2,8 mmol/L ou symptômes résolu par apport glucidique per os ou IV ou glucagon</p> | <p>Glycémie < 3,1 mmol/L + aide tiers personne</p> |
| <p>Population</p> | <p>DT1 et DT2</p> | <p>DT1 insuline <5 ans ou > 15 ans DT2 sulfamide DT2 insuline < 2 ans ou > 5 ans</p> | <p>DT1 et DT2 sur 2 périodes de 10 ans</p> | <p>DT2</p> | <p>DT2</p> | <p>DT1 et DT2</p> |
| <p>Age</p> | <p>DT1 : 33,1 ans DT2 : 65,8 ans</p> | <p>DT1 : 47,2 ans DT2 : 70 ans</p> | <p>DT2 : 76,5 ans</p> | <p>73,1 ans</p> | | <p>DT2 : 63,5 ans</p> |
| <p>Proportion d'homme</p> | | <p>67%</p> | | <p>62,4 %</p> | | <p>DT2 : 55%</p> |
| <p>Incidence Patient/an</p> | <p>DT1 : 1,15% DT2 : 1,18%</p> | | <p>DT2 : 0,68%-0,83%</p> | <p>0,48 %</p> | <p>De 1,03% à 3,08%</p> | |
| <p>Fréquence selon traitement</p> | <p>En évènements pour 100 patients/an 0,9% DT2 sulfamides 0,05% DT2 meft. ou diét. DT2 insuline x13 DT2 sulfamide</p> | <p>46% DT1 insuline > 15 ans 22% DT1 insuline < 5 ans = DT2 insuline > 5 ans 7% DT2 sulfamide = DT2 insuline <2 ans</p> | <p>deuxième période DT2 : augmentation HS sous insuline (thérapie intensive++) et sous sulfamide</p> | <p>38 % insuline seule 11 % insuline+ metformine 11 % sulfamide seul 11 % repaglinide seul</p> | <p>Insuline seule : 6,09 évènements pour 100 patients/an ADO seuls (pas association entre ADO) : 1,06 évènement pour 100 patients/an</p> | <p>0,3 HS DT2 insuline lente = DT2 basal bolus 0,4 HS DT2 sous pré mélange (évènement auto déclaré patient/an)</p> |
| <p>Glycémie au moment de l'HS</p> | | | | <p>0,37 g/L (2,02 mmol/L)</p> | | |

| Nom étude | Ecossaise | Anglaise | Allemande | Française | Américaine | Espagnole |
|------------------------------|--|--|--|--|---|--|
| Profil patients DT2 à risque | | | | | | |
| Hb1AC | 7,87% DT2 insuline 8,0% DT2 sulfamide | DT2 insuline > 5 ans : 7,7 ans | 6,2% et 6,6% | | | 9,4% |
| Durée diabète | DT2 8 ans | | 17 et 14 ans | | 8 ans | 1/3 2 ans – 5ans 1 /3 > 10 ans |
| Passage IDE | | | 14 % deuxième période | | | |
| Facteur de Risque | Patients âgés Classe sociale (moyenne-défavorisée) | Patients âgés Durée insuline > 5 ans Sensibilité à ressentir hypoglycémie moindre DT2 insuline > 5 ans | Patients âgés Traitement insuline (intensif ++) Insuffisance rénale (54 à 76%) Poly-médication (x2.5) | Patients âgés Traitement par insuline Traitement ADO insulinosécréteur | Patients âgés Traitement insuline (intensif ++) | |
| Heures HS | | | | | 65% 8h01-20h00 46% 8h01-16h00 | |
| Causes | | | | 25% manque d'apport glucidique/inadéquation prise traitement 8 % erreur traitement et prise alcool aiguë | 50% manque d'apport alimentaire 13 % activité physique | |
| Symptômes | | | | | 30% faiblesse et fatigue | |
| Conséquences | 1/3 prise en charge par ambulance : 50% hospitalisé en service d'urgence dont 1/3 hospitalisé dans un service médical. | | | 40% prise en charge pompiers reste à domicile 60% dirigé vers un service d'urgence | 70% passage aux urgences ou intervention service médical d'urgence 30% état confusionnel | DT1 et DT2 30% consultation d'urgence 25% DT2 hospitalisé |

Il existe un consensus pour la définition de l'hypoglycémie sévère : intervention d'une tiers personne avec ou non la mesure d'une glycémie variant de 2,8 mmol/L à 3,1 mmol/L.

Le ressenti symptomatique, ainsi que les **conséquences** a posteriori sur le patient ont commencé à être évalués. La diminution de la faculté à ressentir une hypoglycémie évolue avec l'âge du diabète. Les hypoglycémies sévères ont non seulement un impact sur la gestion quotidienne du diabète mais aussi sur la qualité de vie du patient. Elles sont, de plus, responsables d'un grand nombre d'interventions médicales et d'admissions hospitalières dont le coût n'est pas à négliger.

Les hypoglycémies sévères ont fait l'objet de plusieurs publications notamment chez les personnes diabétiques de type 1 où les publications sont nombreuses. Les données chez les patients diabétiques de type 2 sont plus limitées, le plus souvent les études abordent à la fois les populations diabétiques de type 1 et de type 2. Les publications disponibles identifient le lien entre une classe thérapeutique ou un médicament et l'hypoglycémie sévère mais très peu tiennent compte de l'ensemble des caractéristiques du patient diabétique.

Les caractéristiques des patients à risque d'hypoglycémies sévères décrites sont les suivantes :

- **Patients âgés** avec un âge moyen variant de 63,5 ans à 76,5 ans.
- Les **hommes** semblent majoritaires.

Une récente étude française, EASD^[47], montrant une augmentation des hypoglycémies sévères avec l'âge, a identifié des événements moins fréquents chez les hommes âgés que chez les femmes du même âge. En effet, près de 45 % des femmes diabétiques de type 2 ayant fait des hypoglycémies sévères ont plus de 70 ans contre seulement 37 % des hommes diabétiques de type 2 ayant plus de 70 ans. Ces résultats peuvent être en corrélation avec l'espérance de vie en France.

- **Classe sociale défavorisée/moyenne** plus susceptible de faire des hypoglycémies sévères.
- **Survenue entre 8h et 16h** (en journée).
- L'**objectif glycémique** est très exigeant induisant des intensifications répétées médicamenteuses pour atteindre cet objectif d'où un risque augmenté d'hypoglycémie sévère.
- **Durée du diabète ancienne**. Plus le diabète est ancien plus le patient est à risque de faire une hypoglycémie sévère, en corrélation avec l'évolution des traitements, des pathologies et des poly-médications.

- En première ligne les **patients sous insuline seule surtout en pré-mélange++**. Suivi **des patients sous sulfamides et sous repaglinide**. Ce risque sous insuline est de plus augmenté avec l'utilisation prolongée de l'insuline.
- Première cause retrouvée : **non adaptation des apports alimentaires en lien avec les doses de traitement antidiabétiques prises**.

Il reste donc des points à approfondir ou à compléter comme les types d'AD et leurs associations (ADO ou insuline), d'insulines impliqués, les symptômes de l'hypoglycémie, les circonstances, le mode de vie du patient... Ces précisions pourraient permettre d'envisager des actions de prévention sur mesure.

Cette étude a donc pour objectif d'identifier les caractéristiques des patients diabétiques de type 2 ayant fait une hypoglycémie sévère ayant nécessité au minimum un passage aux urgences ou l'intervention des soins d'urgence sur une période donnée afin de dégager des profils permettant de proposer des actions correctives et/ou préventives pour diminuer la fréquence des hospitalisations aux urgences pour hypoglycémies sévères. Au vue des différents résultats d'études et notamment une récente étude de Juin 2015 ^[48] qui met en avant que les patients de plus de 75 ans possédant des comorbidité ont reçu un traitement intensif dans 26,6% des cas versus 18,8% (traitement standard) et que deux fois plus d'hypoglycémies sévères ont été enregistré ; il paraît nécessaire d'approfondir la population âgée afin de pouvoir conforter les données connues et apporter des éléments complémentaires pour optimiser leur prévention et leur prise en charge.

MATERIEL

ET

METHODE

1. Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'identifier le ou les phénotypes des patients DT2 à risque d'hypoglycémie sévère (données démographiques, biologiques, cliniques, causes de survenue dont médicamenteuses). L'objectif secondaire est d'analyser le sous-groupe de patients diabétiques de type 2 de plus de 75 ans afin d'évaluer la prévalence dans cette population de survenue d'hypoglycémies sévères et d'améliorer la compréhension de leurs causes. Le choix d'approfondir la connaissance des caractéristiques de la population des patients de plus de 75 ans associant des comorbidités s'appuie sur les données de la littérature montrant une vulnérabilité face aux hypoglycémies sévères.

2. Type d'étude

Cette étude s'appuie sur la base de données de l'étude « Hypoglycémies iatrogènes sévères chez les patients diabétiques de type 2 : Fréquence de survenue, circonstances et coûts médico-économiques » citée précédemment ^[9]. Cette étude rétrospective a été réalisée sur une année, de Janvier 2010 à Décembre 2010, sur le bassin grenoblois. Elle se base sur l'analyse des dossiers patients durant cette année au sein du service d'accueil des urgences (SAU) du CHU de Grenoble, du service d'aide médicale d'urgence (SAMU) de l'Isère et du service départementale d'incendie et de secours (SDIS) de l'Isère (casernes d'Echirolles, de Fontaine et de Seyssins).

3. Population cible

Ce travail cible uniquement des patients DT2 afin de récolter des données de « vraie vie » dans un contexte de mise à disposition de nouvelles classes d'AD et avant la diffusion de nouvelles recommandations pour ces patients DT2 concernant le positionnement des différentes stratégies médicamenteuses sous-tendu entre autre par leur risque potentiel d'hypoglycémie.

Les patients DT2 inclus dans l'étude ont eu au moins une hypoglycémie sévère dans l'année 2010 définie par une hypoglycémie ayant nécessité l'intervention des pompiers et/ou du SAMU et/ou un passage directement par les urgences hospitalières ^[1].

4. Recueil des données

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés et de la base de données médicale disponible au sein du département d'information médicale (DIM) du CHU de Grenoble, du SAU du CHU, du SAMU 38 et des données d'archives du SDIS de l'Isère (dossiers papiers). Les noms, prénoms et dates de naissance de chaque patient DT2 provenant des différentes bases de données ont été comparés afin d'éviter les doublons puis les données ont été anonymisées.

Les critères retenus ont été définis à partir des données de la littérature auxquelles ont été rajoutés des critères explicatifs manquants dans ces données disponibles (mentionnés en gras ci-dessous) :

- Données démographiques :
 - âge
 - sexe
 - mode de vie du patient ayant au moins fait une hypoglycémie sévère: présence d'un proche à domicile, existence d'un passage IDE à domicile, personne institutionnalisée, personne vivant seule...

- Données médicales :
 - **nombre d'antécédents cardiovasculaires** : il a été relevé les maladies cardiovasculaires : HTA, insuffisance cardiaque + myocardopathie, dyslipidémie, ACFA et IDM
 - fonction rénale : valeur de créatinine à la prise en charge ou dernière valeur connue avant l'épisode d'hypoglycémie sévère et calcul du DFG (formule MDRD ^[49] utilisée)
 - dernière Hb1Ac disponible avant l'épisode d'hypoglycémie sévère
 - historique médicamenteux :
 - Schéma thérapeutique prescrit au patient au moment de l'événement
 - Description des schémas insuliniques
 - **Prescriptions médicales d'AD associées à la fonction rénale**

- Critères spécifiques de l'événement hypoglycémique
 - heure de prise en charge du patient et/ou heure de survenue de l'hypoglycémie sévère

La méthode de calcul retenue pour approcher l'heure réelle de survenue de l'hypoglycémie sévère ambulatoire est la suivante : 1h a été retirée à partir de l'heure d'appel des pompiers ou de la famille au SAMU ou l'arrivée au SAU.

- **Description du type de personnes étant intervenue pour déclencher la prise en charge du patient**
- **valeur de glycémie à la prise en charge**
- description des symptômes de l'hypoglycémie sévère vécus par le patient et définition du niveau de gravité d'après le «Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group » ^[annexe 1]
- description de la ou les circonstances de survenue de l'hypoglycémie :

Les circonstances ont été classées en trois catégories: cause unique, cause double et absence d'information.

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

La catégorie « erreur de traitement » correspond à une erreur du patient entre deux comprimés ou l'injection d'insuline rapide à la place d'insuline lente.

La catégorie « difficultés d'adaptation des doses » signifie des difficultés pour le patient à acquérir les connaissances et compétences nécessaires pour adapter ses doses d'insuline ou d'antidiabétiques insulino-sécréteurs au regard de ses glycémies et de l'apport de glucides prévu au repas ^[36].

- **Suivi des patients :**
 - Suivi de la prise en charge des évènements hypoglycémiques

Nous nous intéressons à la suite de la prise en charge soit après un passage au SAU (poursuite du séjour au sein du CHU ou retour au domicile) ou directement via l'entrée directe, du suivi thérapeutique via les modifications traitements et le suivi médical.

- **Suivi médicamenteux et médical après la prise en charge aigue**

5. Méthode d'analyse

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.

RESULTATS

1. Résultats pour la population générale

Le nombre d'évènements est de 99 avec la répartition suivante :

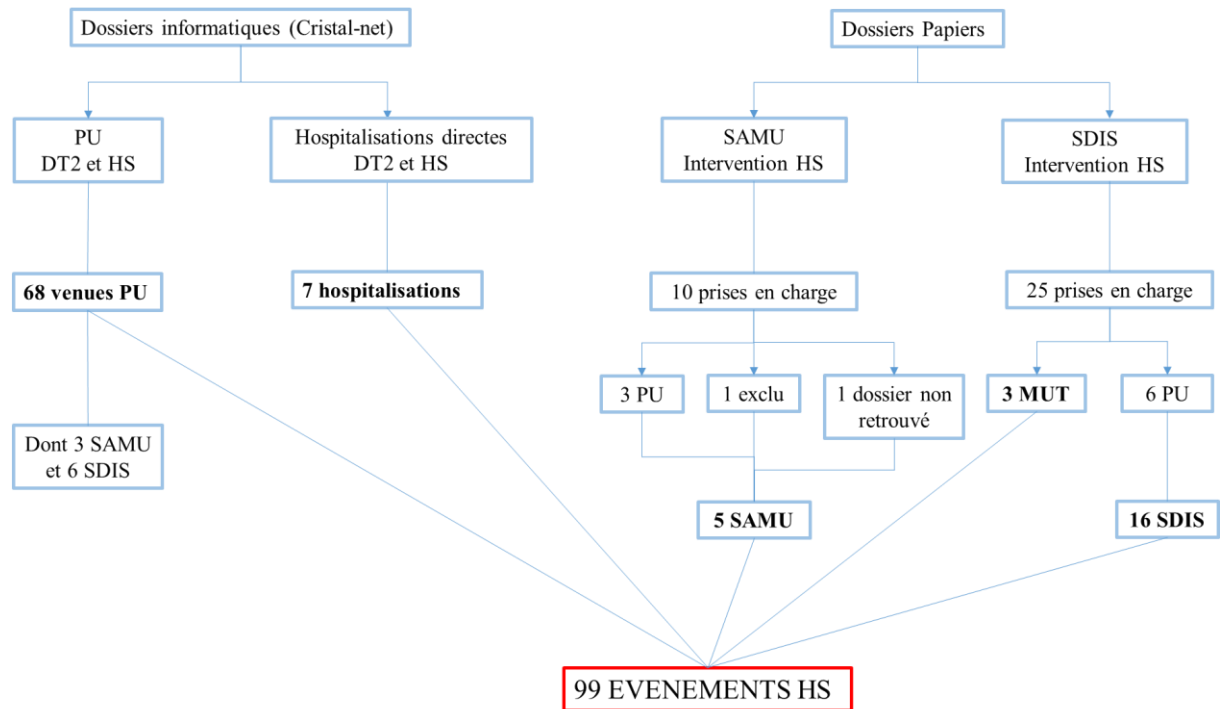


Figure 5 : répartition du nombre d'évènements pour la population générale.

Le nombre de patients inclus est de 93 patients.

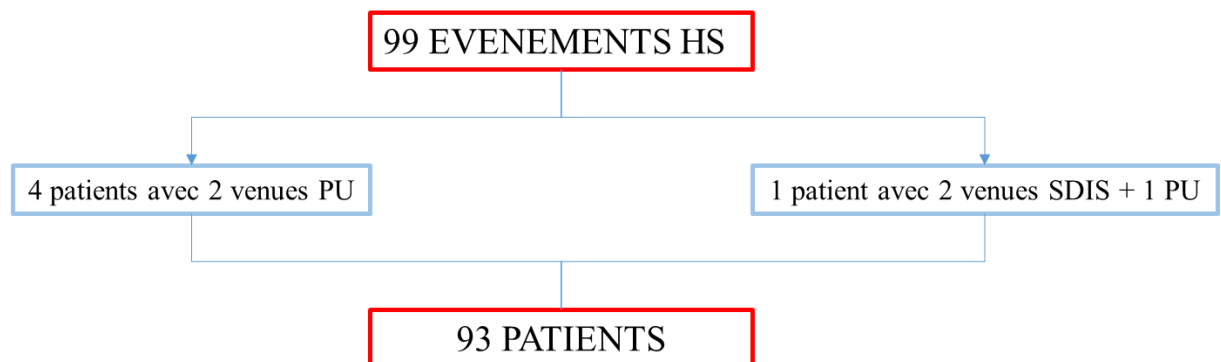


Figure 6 : répartition du nombre de patients pour la population générale

Un recueil exhaustif des critères recherchés a pu être réalisé à partir des dossiers du SAU et des dossiers d'hospitalisations: Par contre, les dossiers du SDIS, du SAMU et de la clinique privée mutualiste n'ont pas permis un recueil exhaustif pour l'ensemble des critères notamment les données concernant le traitement antidiabétique, le taux de glycémie à la prise en charge et les circonstances de survenue de l'hypoglycémie sévère.

1.1. Données démographiques de l'échantillon

1.1.1. Répartition en âge et sexe de l'échantillon

| | Moyenne | Ecart type | Médiane |
|--------------|---------|------------|-----------------|
| Age (années) | 73,4 | 10,8 | 74,5 [45-98] |

Tableau III : Age moyen des patients pris en charge (N=92, un patient du SDIS dont l'âge n'a pas été renseigné)

| Sexe | Fréquence (%) |
|----------|---------------|
| Masculin | 53,8 |
| Féminin | 46,2 |

Tableau IV : Répartition selon le sexe des patients pris en charge (N=93)

Sur l'ensemble de l'échantillon, les patients DT2 concernés ont en moyenne 73,4 ans ($\sigma = 10,8$ ans) et les proportions d'hommes et de femmes sont respectivement de 53,8% et 46,2%.

L'échantillon est représenté par un sex-ratio de 1,16.

1.1.2. Mode de vie des patients ayant fait au moins une hypoglycémie sévère

| Mode de vie | Nombre de patients | Fréquence (%) |
|---|--------------------|---------------|
| Personne isolée avec passage IDE | 19 | 20,43 |
| Présence de l'entourage familiale | 17 | 18,28 |
| IDE + entourage | 10 | 10,75 |
| Patient isolé | 4 | 4,30 |
| EHPAD (Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes) | 3 | 3,23 |
| Foyer logement | 1 | 1,08 |
| Pas d'information | 39 | 41,94 |
| Total | 93 | |

Tableau V : Mode de vie des patients ayant fait au moins une hypoglycémie sévère (N=93)

Dans près de 42% des cas, le support social du patient n'est pas connu. Par ordre décroissant, les patients vivent seuls avec passage IDE, puis avec un support d'un entourage proche enfin les patients vivants seuls avec entourage proche et passage IDE.

1.2. Données médicales

1.2.1. Nombre d'antécédents cardiovasculaires

| Nombre d'antécédents cardiovasculaires | Nombre de patients | Fréquence (%) |
|--|--------------------|---------------|
| 1 | 16 | 16,16 |
| 2 | 23 | 23,23 |
| 3 | 9 | 9,09 |
| 4 | 3 | 3,23 |
| Pas d'information | 42 | 42,42 |
| Total | 93 | |

Tableau VI : Nombre d'antécédents cardiovasculaires associés pour les 93 patients.

Dans 42,4% aucune donnée (soit 51 dossiers patients renseignés).

Dans 23,2% des cas les patients présentent au moins deux antécédents cardiovasculaires, et plus de 9% en présentent 3.

Détails des antécédents cardiovasculaires pour les 51 patients :

| Type d'antécédents cardiovasculaires | Nombre d'antécédents | Fréquence (%) |
|--|----------------------|---------------|
| Insuffisance cardiaque + myocardiopathie | 23 | 23,45 |
| HTA | 41 | 41,84 |
| Dyslipidémie | 19 | 19,39 |
| ACFA | 7 | 7,14 |
| IDM | 8 | 8,16 |
| Total | 98 | |

Tableau VII : Fréquence des types d'antécédents cardiovasculaires (N=98 antécédents)

Parmi les 54 patients, l'hypertension est représentée dans 41,8% des cas, suivie de l'insuffisance cardiaque + myocardiopathie à hauteur de 23%. La dyslipidémie est le troisième facteur le plus présent (19,4%).

1.2.2. Fonction rénale : valeur de créatinine à la prise en charge ou dernière valeur connue avant l'épisode d'hypoglycémie sévère et calcul du DFG

Fonction rénale des 93 patients :

| Insuffisance rénale (IR) | Nombre de patients | Fréquence (%) |
|---------------------------|--------------------|---------------|
| Pas d'insuffisance rénale | 10 | 10,75 |
| IR légère | 15 | 16,13 |
| IR modérée | 23 | 24,73 |
| IR sévère | 4 | 4,30 |
| IR terminale ou dialysée | 8 | 8,60 |
| IR Aigüe | 2 | 2,15 |
| Pas d'information | 31 | 33,33 |
| Total | 93 | |

Tableau VIII: Classification de la fonction rénale pour les 93 patients

Dans 33,3% des événements hypoglycémiques aucune information sur la fonction rénale n'est présente.

Dans plus de la moitié des accidents hypoglycémiques sévères, les patients présentent une insuffisance rénale (52 patients). Dans 24,7% des cas elle est modérée et dans 16,1% des cas elle est légère. Notons qu'il y a deux fois plus d'insuffisance au stade de la dialyse qu'au stade sévère (8,6% versus 4,30%).

1.2.3. Dernière Hb1Ac disponible avant l'épisode d'hypoglycémie sévère

La valeur d'Hb1Ac a été renseignée (mesures récentes en ambulatoire ou lors de la prise en charge de l'hypoglycémie) chez 4 patients sur 93. Les valeurs sont les suivantes : 5,7%, 6,1%, 7,7% et 9,7%. A noter qu'un des patients a une HbA1c basse à 5,7%.

1.2.4. Historique médicamenteux

1.2.4.1. *Schéma thérapeutique prescrit au patient au moment de l'événement*

Metformine : MF, Sulfamide : SU, inhibiteur de DPP4 : IDPP4

| Schéma thérapeutique | Nombre de prescriptions | Fréquence des prescriptions (%) |
|---------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| MF seul | 1 | 1,01 |
| SU seul | 9 | 9,09 |
| Répaglinide seul | 9 | 9,09 |
| Répaglinide + MF | 2 | 2,02 |
| SU+MF | 2 | 2,02 |
| Gliptine + SU + MF | 1 | 1,01 |
| Glitazone + répaglinide | 1 | 1,01 |
| IDPP4 + SU | 1 | 1,01 |
| IDPP4 + MF + SU | 1 | 1,01 |
| Glitazone + SU + acarbose | 1 | 1,01 |
| SU + acarbose + MF | 1 | 1,01 |
| Insuline seule | 31 | 31,31 |
| Insuline + IDPP4 | 2 | 2,02 |
| Insuline + répaglinide | 6 | 6,06 |
| Insuline + MF | 6 | 6,06 |
| Insuline + SU | 3 | 3,03 |
| Insuline + MF+ SU | 3 | 3,03 |

| | | |
|-----------------------------|----|-------|
| Insuline + MF + répaglinide | 2 | 2,02 |
| Insuline + IDPP4+ MF | 2 | 2,02 |
| Pas d'information | 15 | 15,15 |
| Total | 99 | |

Tableau IX : Schémas thérapeutiques prescrits aux patients pris en charge et fréquences associées (N=99 évènements)

Dans 15,15% des évènements hypoglycémiques sévères, les traitements antidiabétiques ne sont pas renseignés.

L'insuline en monothérapie est le schéma thérapeutique majoritairement prescrit chez les patients ayant présenté une hypoglycémie sévère soit 31,3 % des cas, suivie des antidiabétiques oraux insulinosécréteurs en monothérapie (répaglinide, sulfamides hypoglycémiants) dans 18% des cas.

Seulement 10% des prescriptions d'associations d'antidiabétiques intègrent au moins un insulinosécréteur par voie orale alors que 21% intègrent au moins une insuline.

Il faut noter les prescriptions de répaglinide en monothérapie ou en association sont moins fréquemment retrouvées que celles intégrant des sulfamides (20,2% versus 27,3%)

Les inhibiteurs de DPP4 sont présents dans 6% des prescriptions.

1.2.4.2. Description des schémas insuliniques

Focus sur les schémas insuliniques :

| Schéma insulinique en nombre d'injection | Nombre de prescriptions | Fréquence des prescriptions (%) |
|--|-------------------------|---------------------------------|
| 1 | 10 | 25,64 |
| Lente | 9 | 23,08 |
| intermédiaire | 1 | 2,56 |
| 2 | 17 | 43,59 |
| Mixte | 9 | 23,08 |
| Mixte + lente | 7 | 17,95 |
| intermédiaire | 1 | 2,56 |
| 3 | 6 | 15,38 |
| Rapide + intermédiaire | 1 | 2,56 |
| Rapide + mixte | 5 | 12,82 |
| 4 | 5 | 12,82 |
| Rapide + intermédiaire | 1 | 2,56 |
| Rapide + lente | 4 | 10,26 |
| 5 | 1 | 2,56 |
| intermédiaire+ rapide | 1 | 2,56 |
| Total | 39 | |

Tableau X : répartition des schémas insuliniques (N=39)

Le schéma insulinique le plus pourvoyeur d'hypoglycémie sévère est celui à deux injections d'insulines par jour avec une majorité d'injection de deux insulines mixtes.

Répartitions des différents types d'insulines :

| Type d'insuline | Nombre de présences | Fréquence des présences (%) |
|-----------------|---------------------|-----------------------------|
| Rapide | 12 | 20,69 |
| Intermédiaire | 5 | 8,62 |
| Lente | 20 | 34,48 |
| Mixte | 21 | 36,21 |
| Total | 58 | |

Tableau XI : Répartition des différents types d'insulines (N=58)

Il est important de noter que plusieurs types d'insulines peuvent être présent pour une même prescription.

Les insulines lente et mixte sont majoritairement prescrites (34,48% et 36,21%). L'insuline rapide est retrouvée dans 20,69% des prescriptions.

Focus sur différents modèles d'insulinothérapie associée aux ADO :

| Association | Nombre de prescriptions | Fréquence des prescriptions (%) |
|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| Rapide + glinide | 2 | 8,33 |
| Mixte + SU | 1 | 4,17 |
| Mixte + MF | 4 | 16,67 |
| Mixte + glinide | 2 | 8,33 |
| Lente + SU | 2 | 8,33 |
| Lente + MF | 2 | 8,33 |
| Lente + glinide | 2 | 8,33 |
| Lente + IDPP4 | 1 | 4,17 |
| Intermédiaire + MF + IDPP4 | 1 | 4,17 |
| Intermédiaire + SU + MF | 1 | 4,17 |
| Lente + glinide + MF | 2 | 8,33 |
| Rapide + SU + MF | 1 | 4,17 |
| Lente + IDPP4 + mixte + MF | 1 | 4,17 |
| Lente + intermédiaire + mixte + IDPP4 | 1 | 4,17 |
| Intermédiaire + rapide + SU + MF | 1 | 4,17 |
| Total | 24 | |

Tableau XII: Répartition des différents modèles d'insulinothérapie associée aux ADO (N=24)

L'association insuline mixte – meftormine est l'association qui est retrouvée le plus fréquemment c'est-à-dire dans 16,67 % des cas. Ce qui est en accord avec les résultats retrouvés pour les schémas d'insuline (36,2% d'insuline mixte).

1.2.4.3. Prescriptions médicales d'AD associées à la fonction rénale

| Schéma thérapeutique | IR légère | IR modérée | IR sévère | IR terminale | IR aiguë | Total |
|-----------------------|-----------|------------|-----------|--------------|----------|-------|
| SU seul | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 | 5 |
| MF seul | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Glinide | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 5 |
| SU+MF | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| MF+glinide | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| SU+acarbose | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| MF+acarbose | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SU+IDPP4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Insuline | 2 | 10 | 1 | 4 | 0 | 17 |
| Insuline+MF | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Insuline+glinide | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 4 |
| Insuline+IDPP4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Insuline+SU | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| Glinide+MF+Insuline | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| glitazone+acarbose+SU | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Glitazone+glinide | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| insuline+MF+SU | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| IDPP4+MF+SU | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Pas d'information | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 4 |
| Total | 15 | 23 | 4 | 8 | 2 | 52 |

Tableau XIII: description des prescriptions médicales d'AD associées à la fonction rénale (N=52)

Les patients ayant une fonction rénale altérée sont principalement traités par de l'insuline en monothérapie. Dans les cas d'insuffisance rénale les sulfamides et le répaglinide sont retrouvés à hauteur de 25% et 23%.

1.3. Critères spécifiques de l'évènement hypoglycémique

1.3.1. Heure de prise en charge du patient et/ou heure de survenue de l'hypoglycémie sévère

Les résultats sont exprimés par tranche horaire de 4 heures en référence à l'étude ACCORD ^[44]

| Plages horaires | Nombre d'évènements | Fréquence (%) |
|-----------------|---------------------|---------------|
| Minuit-4h00 | 9 | 9,09 |
| 4h00-8h00 | 3 | 3,03 |
| 8h00-12h00 | 22 | 22,22 |
| 12h00-16h00 | 26 | 26,26 |
| 16h00-20h00 | 32 | 32,32 |
| 20h00-Minuit | 7 | 7,07 |
| Total | 99 | |

Tableau XIV : Fréquence de survenue des HS selon le moment de la journée (N=99)

La période comprise entre 16h et 20h représente celle la plus pourvoyeuse d'hypoglycémiques sévères. Ensuite répartition égale de survenue dans la journée (22% matinée et 26% nuit). Les hypoglycémies sévères nocturnes sont moins fréquentes quel que soit la période nocturne.

1.3.2. Description du type de personnes étant intervenue pour déclencher la prise en charge du patient

Les résultats sont exprimés en nombre d'évènements et non en nombre de patients pour ce critère pour prendre en compte la possibilité pour un même patient d'avoir fait plusieurs hypoglycémies durant la durée de l'étude pris en charge par des personnes différentes.

| Type de personne intervenue | Nombre d'évènements | Fréquence (%) |
|---------------------------------------|---------------------|---------------|
| Entourage | 25 | 25,25 |
| IDE (domicile et EHPAD) | 7 | 7,07 |
| Médecin | 2 | 2,02 |
| Personne extérieure car patient isolé | 2 | 3,03 |
| Pas d'information | 62 | 62,63 |
| Total | 99 | |

Tableau XV : Description du type de personnes étant intervenue pour déclencher la prise en charge du patient (N=99 événements)

L'entourage intervient dans un quart des événements hypoglycémiques sévères alors que 7% de ces événements sont identifiés par les IDE à domicile ou au sein des EHPAD.

1.3.3. Valeur de la glycémie à la prise en charge

| Glycémie à la prise en charge | moyenne | Ecart type | Médiane |
|-------------------------------|---------|------------|------------------|
| mmol/L | 2,14 | 0,87 | 2,97 [0,60-5] |
| g/L | 0,39 | 0,16 | 0,54 [0,11-0,91] |

Tableau XVI : Glycémie moyenne relevée à la prise en charge du patient (N=89 événements)

Dans 10,10% des événements hypoglycémiques la glycémie à la prise en charge n'est pas renseignée.

La glycémie moyenne du patient au moment de sa prise en charge est de 2,14 mmol/L.

1.3.4. Description des symptômes de l'hypoglycémie sévère vécus par le patient et définition du niveau de gravité

Les résultats sont classés par type de symptômes adrénergiques et neuroglycopéniques selon l'ADA [7].

Chaque patient a présenté plusieurs symptômes.

| Symptômes adrénergiques | Nombre de patients | Fréquence (%) |
|-----------------------------|--------------------|---------------|
| Sueurs/bouffées de chaleurs | 23 | 58,99 |
| Tremblements | 6 | 15,38 |
| Pâleur | 5 | 12,82 |
| Asthénie | 3 | 7,69 |
| Nausées et vomissements | 2 | 5,13 |
| Total | 39 | |

Tableau XVII: Description des symptômes adrénergiques d'HS et fréquence de survenue (N=39 description de symptômes)

| Symptômes neuroglycopéniques | Nombre de patients | Fréquence (%) |
|--|--------------------|---------------|
| Troubles simples de la conscience (confusion, vision flou, désorientation) | 23 | 38,33 |
| Somnolence | 9 | 15,00 |
| Coma | 9 | 15,00 |
| Vertiges | 6 | 10,00 |
| Agitation | 4 | 6,67 |
| Céphalées | 3 | 5,00 |
| Convulsion | 2 | 3,33 |
| Agressivité | 2 | 3,33 |
| Amnésie | 2 | 3,33 |
| Total | 60 | |

Tableau XVIII: Description des symptômes neuroglycopéniques d'HS et fréquence de survenue (N=60 symptômes)

Les symptômes les plus fréquemment décrits dans les dossiers lors d'une hypoglycémie sévère sont des symptômes classiquement attendus à type de sueurs/bouffées de chaleurs et de troubles simples de la conscience. Près de 7% d'agitation, 3% de convulsions et 15% comas hypoglycémiques sont décrits.

| Gravité | Nombre de patients | Fréquence (%) |
|---------------|--------------------|---------------|
| légère | 30 | 49,18 |
| modérée | 22 | 36,06 |
| sévère (coma) | 9 | 17,75 |
| Total | 61 | |

Tableau XIX: Classification de la gravité des symptômes (N=61)

49,18% des hypoglycémies sévères retrouvées sont de gravité cotée comme légères. Près de 18 % sont classées comme graves (9 cas de comas).

1.3.5. Description de la ou les circonstances de survenue de l'hypoglycémie

Une ou plusieurs circonstances de l'hypoglycémie sévère ont été décrites dans les dossiers :

| Circonstances | Nombre d'évènements | Fréquence (%) |
|-------------------------|---------------------|---------------|
| Unique | 59 | 59,59 |
| Double | 4 | 4,04 |
| Absence d'information | 36 | 36,36 |
| Dont étiologie inconnue | 5 | 5,05 |

Tableau XX: Nombre de causes ayant induites une hypoglycémie sévère (N=99)

Dans près de 60% des évènements d'hypoglycémie sévère, la circonstance est unique. Il est important de noter que l'information sur les circonstances de l'hypoglycémie sévère n'est pas renseignée dans plus d'un tiers des cas. Dans les dossiers analysés, l'évènement « hypoglycémie » est notifié ainsi que l'endroit de survenue (magasin, rue, travail, domicile du patient) mais aucune cause explicative n'a été notifiée par les professionnels de santé qui ont pris le patient en charge.

Description des circonstances uniques et fréquence de survenue:

| Circonstances uniques | Nombre d'évènements | Fréquence (%) |
|---|---------------------|---------------|
| Diminution ou absence d'apports glucidiques sans modification des doses des traitements antidiabétiques | 30 | 50,85 |
| dont prise insuline sans repas | 9 | 30,00 |
| dont prise Novonorm sans repas | 3 | 10,00 |
| Erreur de prises | 6 | 10,17 |
| Prise d'alcool aiguë | 6 | 10,17 |
| Instauration de traitement récente (sulfamide) changement ADO (metformine par glicazide + velmetia), passage à l'insuline (Humalog +NPH+ rapide selon dextro) | 3 | 5,08 |
| Difficulté adaptations des doses | 2 | 3,39 |
| Effort physique | 2 | 3,39 |
| Hypoglycémie au réveil | 2 | 3,39 |
| Contexte infectieux | 4 | 6,78 |
| Contexte de stress | 1 | 1,70 |
| Tentative de suicide par injection massive d'insuline | 1 | 1,70 |
| Décompensation cardiaque | 1 | 1,70 |
| AVC | 1 | 1,70 |
| Total | 59 | |

Tableau XXI : Description des circonstances uniques et fréquence de survenue (N=59)

Les deux principales circonstances retrouvées sont déficit d'apport alimentaire dans 50,9% des cas et des erreurs de posologie (erreurs de prises, doses inadaptées à la prise alimentaire et/ou l'activité physique...) dans 16,9% des cas. De plus, il est à noter la fréquence des hypoglycémies sévères induites par une prise importante d'alcool aiguë dans cette population

(10,2% des cas). Enfin, une instauration d'un traitement récente est à l'origine d'un événement hypoglycémique sévère dans 5,08% des cas : choix inapproprié du prescripteur ou utilisation non adaptée du patient ?

Description des circonstances doubles et fréquences de survenue :

| Causes doubles | Nombre d'évènements | Fréquence (%) |
|---|---------------------|---------------|
| Diminution apport glucidique + activité physique (schéma insulinique à 2 et 3 injections) | 2 | 50,00 |
| Diminution des apports + alcool | 1 | 25,00 |
| Insuffisance rénale terminale + Sulfamide | 1 | 25,00 |
| Total | 4 | |

Tableau XXII : Description des circonstances doubles et fréquence de survenue (N=4)

Les circonstances doubles sont réparties de façon égalitaire, en retrouvant une diminution des apports glucidiques dans 2 des cas. Il est intéressant de noter l'hypoglycémie sévère sous SU chez un patient présentant une insuffisance rénale au stade terminale.

1.3.6. Suivi des patients

L'analyse du suivi des patients à distance via le médecin traitant été envisagée mais n'a pu être réalisée du fait du manque d'informations sur les coordonnées du médecin traitant dans les dossiers et des difficultés de contact avec eux pour recueillir les données de suivi. Les données de suivi décrites ci-dessous correspondent uniquement à celles notées dans le dossier de soins à la sortie du patient des urgences ou d'hospitalisation.

Suivi de la prise en charge des évènements hypoglycémiques :

Si aucune mention sur un transfert vers un service hospitalier n'était spécifiée dans le dossier, le patient a été considéré comme sortant au domicile.

| Suivi de prise en charge | Nombre d'évènement | Fréquence (%) |
|---|--------------------|---------------|
| Prise en charge par les urgences et transfert vers un service de médecine | 32 | 32,32 |
| Dont sous insuline | 20 | 62,50 |
| Prise en charge par les urgences et sortie au domicile | 67 | 67,67 |
| Dont sous insuline | 43 | 64,18 |
| Total | 99 | |

Tableau XXIII: Analyse du suivi de la prise en charge des évènements hypoglycémiques (N=99)

67,7% des patients pris en charge pour hypoglycémie sévère ressortent au domicile après passage aux urgences. Parmi ces patients, 64,2% sont sous insuline. Parmi les patients hospitalisés plus de 62% sont sous insulines.

Suivi médicamenteux après la prise en charge aigue :

| Type modification traitement | Nombre d'évènements |
|-------------------------------------|---------------------|
| Arrêt ADO | 6 |
| Changement ADO | 5 |
| Diminution dose ADO | 2 |
| Arrêt ADO + diminution autre ADO | 1 |
| diminution dose insuline | 6 |
| Changement insuline | 2 |
| Pas d'information | 76 |
| Total | 99 |

Tableau XXIV: Suivi médicamenteux après la prise en charge aigue (N=99)

Dans près de 79% des évènements hypoglycémiques sévères, la prise en charge thérapeutique post évènement n'est pas renseignée. L'arrêt de l'ADO incriminé et la diminution des doses d'insulines sont les modifications les plus retrouvées. S'en suit le changement de traitement.

Détails des modifications de traitements :

- Arrêt ADO : novonorm, diamicron, daonil, metformine
- Changement ADO : glimépiride contre MF et glicazide, novonorm contre januvia et glucophage-novonorm contre amarel, glucidorol contre januvia
- Diminution dose ADO : novonorm
- Arrêt ADO + diminution autre ADO : arrêt MF-diminution novonorm,
- Diminution dose insuline : lente, mixte et rapide
- Changement insuline : humalogmix (NPH + rapide) contre insulatard, lantus contre humalogmix

Parmi les 99 évènements hypoglycémiques sévères, seulement 14 dossiers mentionnent la prise en charge post-évènement décrite ci-dessous :

- Réaliser une ASG régulière (N=6)
- Rendez-vous avec endocrinologue programmé (N=4)
- Passage d'IDE mis en place (N=3)
- Action d'éducation thérapeutique réalisée (N=1)

2. Résultats d'étude pour la population de plus de 75 ans

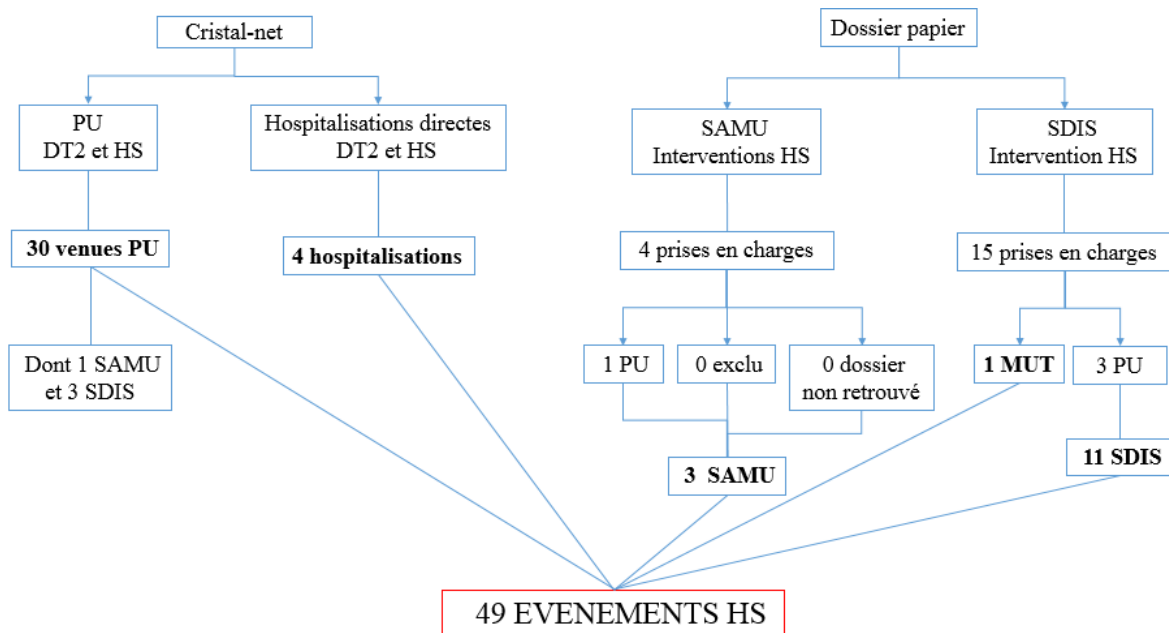


Figure 7 : répartition du nombre d'évènements pour les patients de plus de 75 ans

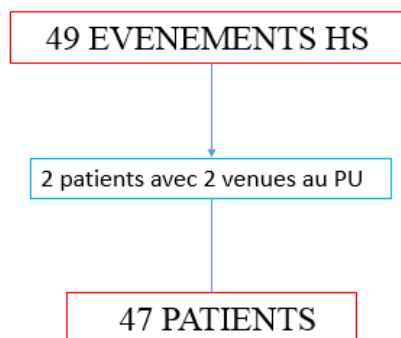


Figure 8 : répartition du nombre de patients pour les patients de plus de 75 ans

Pour les patients de plus de 75 ans, 49 événements hypoglycémiques sévères ont été recensés en 2010. Ces 49 événements ont impliqué 47 patients.

Le taux d'incidence calculé correspond donc à 197 événements parmi 100 000 patients DT2/an au sein du bassin grenoblois soit **0,20%** par patient/an. (Nombre d'évènements x 100 000/nombre patients DT2 bassins grenoblois soit $24843 = 197$)

2.1. Données démographiques

2.1.1. Répartition en âge et sexe de l'échantillon

| | Moyenne | Ecart type | médiane |
|--------------|---------|------------|--------------|
| Age (années) | 82,2 | 5,2 | 86,5 [75-91] |

Tableau III : Age moyen des patients pris en charge (N=47)

| Sexe | Fréquence (%) |
|----------|---------------|
| Masculin | 48,9 |
| Féminin | 51,9 |

Tableau IV: Répartition selon le sexe des patients pris en charge (N=47)

Sur l'ensemble de l'échantillon, les patients DT2 concernés ont en moyenne 82,2 ans ($\sigma=5,2$) et la proportion d'hommes et de femmes sont respectivement de 51,9 % et 48,9%. On observe un sexe ratio de 0,96 versus 1,16 pour l'étude globale.

2.1.2. Mode de vie des patients ayant fait au moins une hypoglycémie sévère

Les résultats obtenus sont semblables à la population générale. Par ordre décroissant, les patients seuls avec passage IDE, les patients avec présence d'un entourage et les patients seuls avec passage IDE et présence régulière de l'entourage. Tous les patients en foyer logement et en EHPAD ont plus de ans 75 ans.

2.2. Données médicales

2.2.1. Nombre d'antécédents cardiovasculaires

| Nombre d'antécédents cardiovasculaires | Nombre de patients | Fréquence (%) |
|--|--------------------|---------------|
| 1 | 10 | 21,27 |
| 2 | 13 | 27,66 |
| 3 | 6 | 12,76 |
| 4 | 3 | 6,38 |
| Pas d'information | 15 | 31,91 |
| Total | 47 | |

Tableau VI : Nombre d'antécédents cardiovasculaires associés pour les 47 patients.

Dans 31,9% aucune donnée (soit 32 dossiers patients renseignés).

La répartition du nombre d'antécédents cardiovasculaires est équivalente à la population générale mais avec 5% et 4 % de plus pour un seul et deux antécédents dans cette population. Les trois patients retrouvés dans la population générale présentant 4 antécédents cardiovasculaires ont plus de 75 ans.

Détails des antécédents cardiovasculaires pour les 32 patients :

| Type d'antécédents cardiovasculaires | Nombre de présence chez les 32 patients | Fréquence (%) |
|---|---|---------------|
| Insuffisance cardiaque, myocardiopathie | 13 | 21,67 |
| HTA | 25 | 41,67 |
| Dyslipidémie | 7 | 11,67 |
| ACFA | 9 | 15,00 |
| IDM | 6 | 10,00 |
| Total | 60 | |

Tableau VII: Fréquence des types d'antécédents cardiovasculaires (N=60 antécédents)

Parmi les 32 patients, l'hypertension est représentée dans 41,67% des cas, suivi de l'insuffisance cardiaque + myocardiopathie à hauteur de 22%. L'ACFA est le troisième facteur le plus présent (15% versus 7%). Or dans l'échantillon global c'est la dyslipidémie que l'on retrouve en troisième position.

2.2.2. Fonction rénale : valeur de créatinine à la prise en charge ou dernière valeur connue avant l'épisode d'hypoglycémie sévère et calcul du DFG

La répartition est équivalente à la population générale avec un pourcentage plus élevé de patients présentant une insuffisance rénale modérée (36,17% versus 24,73%). Il a noté que parmi les 4 cas d'insuffisance terminale ou dialysée 3 ont plus de 75 ans.

2.2.3. Dernière Hb1Ac disponible avant l'épisode d'hypoglycémie sévère

Les quatre Hb1Ac renseignées concernent la population de plus de 75 ans (5,7%, 6,1%, 7,7% et 9,7%)

2.2.4. Historiques médicamenteux

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

Dans 14,3 % des événements hypoglycémiques sévères, les traitements antidiabétiques ne sont pas renseignés soit deux fois moins que dans la population générale.

On obtient le même profil thérapeutique que dans l'étude globale.

Les trois quarts des patients sous insulinosécréteurs en monothérapie ont plus de 75 ans.

Seulement 4% des prescriptions d'associations d'antidiabétiques intègrent au moins un insulinosécréteur par voie orale alors que 12% intègrent au moins une insuline. (10% et 21% pour la population globale)

Il faut noter les prescriptions de répaglinide en monothérapie ou en association sont plus fréquemment retrouvées que celles intégrant des sulfamides (22,4% versus 18,7%) alors que dans la population générale les sulfamides étaient plus retrouvés.

Les inhibiteurs de DPP4 sont présents dans 4% des prescriptions.

2.2.4.2. Descriptions des schémas insuliniques

Comme dans la population générale, le schéma insulinique le plus pourvoyeur d'hypoglycémie sévère est celui à deux injections d'insulines par jour, majoritairement deux insulines mixtes.

Les insulines lente et mixte sont majoritairement prescrites (34,49 % et 27,59 %). L'insuline rapide est retrouvée dans 20,69 % des prescriptions. La même répartition est retrouvée dans la population générale.

La prescription d'insuline intermédiaire concerne seulement les patients de plus de 75 ans.

Concernant l'association ADO et insuline, l'association insuline mixte-metformine est celle qui est plus fréquemment retrouvée comme c'est le cas dans la population générale, mais avec un pourcentage plus élevée (27 % versus 16,7%).

2.2.4.3 Prescriptions médicales d'AD associées à la fonction rénale

Dans cette analyse nous avons croisé le schéma thérapeutique et la fonction rénale.

Chez les plus de 75 ans, 31 patients sont atteints d'une insuffisance rénale.

| Schéma thérapeutique | IR légère | IR modérée | IR sévère | IR terminale | IR aiguë | Total |
|-----------------------|-----------|------------|-----------|--------------|----------|-------|
| SU | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| MF | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Glinide | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 3 |
| SU+MF | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| MF+glinide | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| SU+acarbose | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| MF+acarbose | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SU+IDPP4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Insuline | 1 | 7 | 1 | 0 | 0 | 9 |
| Insuline+MF | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Insuline+glinide | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 |
| Insuline+IDPP4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Insuline+SU | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Glinide+MF+Insuline | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| glitazone+acarbose+SU | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Glitazone+glinide | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| insuline+MF+SU | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| IDPP4+MF+SU | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Pas d'information | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 3 |
| Total | 8 | 17 | 3 | 3 | 0 | 31 |

Tableau XIII : description des prescriptions médicales d'AD associées à la fonction rénale (N=31)

Les patients ayant une fonction rénale altérée sont principalement traités par de l'insuline en monothérapie même résultat retrouvé dans la population générale. Par contre le répaglinide est plus fréquemment retrouvé dans les prescriptions chez les patients de plus de 75 ans ayant une altération de la fonction rénale (35,5% versus 16,13% pour les sulfamides). Résultats concordants avec le pourcentage de prescriptions d'insulinosécréteurs cité précédemment.

2.3. Critères spécifiques de l'évènement hypoglycémique

2.3.1. Heure de prise en charge du patient et/ou heure de survenue de l'hypoglycémie sévère

La période comprise entre 16h et 20h représente celle la plus pourvoyeuse d'hypoglycémies sévères comme dans la population générale. Ensuite par ordre décroissant : les hypoglycémies de l'après-midi, les hypoglycémies nocturnes et les hypoglycémies matinales. Les hypoglycémies sévères nocturnes sont plus fréquentes pour cette population (deux fois plus).

2.3.2. Description du type de personnes étant intervenue pour déclencher la prise en charge du patient

L'entourage intervient dans un quart des événements hypoglycémiques sévères alors que 8% de ces événements sont identifiés par les IDE à domicile ou au sein des EHPAD.

Les mêmes résultats ont été obtenus pour la population générale.

2.3.3. Valeur de glycémie à la prise en charge

| Glycémie à la prise en charge | Moyenne | Ecart type | Médiane |
|-------------------------------|---------|------------|------------------|
| mmol/L | 2,68 | 0,40 | 2,68 [1-5] |
| g/L | 0,49 | 0,07 | 0,49 [0,18-0,91] |

Tableau XVI: Glycémie moyenne relevée à la prise en charge du patient (N=43 évènements)

La glycémie moyenne du patient au moment de sa prise en charge est de 2,68 mmol/L versus 2,14mmol/L dans la population générale.

2.3.4. Description des symptômes de l'hypoglycémie sévère vécus par le patient et définition du niveau de gravité

Les résultats sont classés par type de symptômes adrénergiques et neuroglycopéniques selon l'ADA [1].

Chaque patient a présenté plusieurs symptômes.

| Symptômes adrénergiques | Nombre de patients | Fréquence (%) |
|-----------------------------|--------------------|---------------|
| Sueurs/bouffées de chaleurs | 6 | 42,86 |
| Tremblements | 2 | 14,29 |
| Pâleur | 2 | 14,29 |
| Asthénie | 3 | 21,43 |
| Nausées et vomissements | 1 | 7,14 |
| Total | 14 | |

Tableau XVII : Description des symptômes adrénergiques d'HS et fréquence de survenue (N=14 description de symptômes)

| Symptômes neuroglycopéniques | Nombre de patients | Fréquence (%) |
|--|--------------------|---------------|
| Troubles simples de la conscience (confusion, vision flou, désorientation) | 10 | 50,00 |
| Somnolence | 3 | 15,00 |
| Vertiges | 2 | 10,00 |
| Agitation | 0 | 0,00 |
| Céphalées | 2 | 10,00 |
| Convulsion | 1 | 5,00 |
| Agressivité | 0 | 0,00 |
| Amnésie | 2 | 10,00 |
| Total | 20 | |

Tableau XVIII : Description des symptômes neuroglycopéniques d'HS et fréquence de survenue (N=20 symptômes)

| Gravité | Nombre de patients | Fréquence (%) |
|---------------|--------------------|---------------|
| légère | 13 | 43,33 |
| modérée | 14 | 46,67 |
| sévère (coma) | 3 | 10,00 |
| Total | 30 | |

Tableau XIX: Classification de la gravité des symptômes (N=30)

Les symptômes les plus fréquemment décrits dans les dossiers lors d'une hypoglycémie sévère sont des symptômes classiquement attendus à type de sueurs/bouffées de chaleurs et de troubles simples de la conscience. Près de 15% d'agitation, 10% de vertiges, 10% d'amnésie et 10% comas hypoglycémiques sont décrits.

46,67% des hypoglycémies sévères retrouvées sont de gravité cotée comme modérée. Alors que dans la population 49,18% des événements sont de gravité légère et 36,06% de gravité modérée.

Près de 10 % sont classées comme graves soit tiers des comas hypoglycémiques ont eu lieu chez les patients de plus de 75 ans.

2.3.5. Description de la ou les circonstances de survenue de l'hypoglycémie

Dans l'ensemble, les résultats pour la population de plus de 75 ans sont semblables à la population générale où dans la majorité des cas la circonstance est unique (53%). Le déficit d'apport alimentaire étant majoritairement représenté (56%), s'en suit l'erreur de posologie (12%). Parmi les 3 cas d'instauration de traitement retrouvé dans la population générale, 2 concernent des patients de plus de 75 ans, il s'agit de l'introduction du sulfamide et du passage à l'insuline. Les 2 cas d'hypoglycémies sévères au réveil se sont produits chez les patients de plus de 75 ans.

Aucun cas d'hypoglycémie suite à l'ingestion d'alcool n'est retrouvé.

La moitié des cas des circonstances doubles sont retrouvées dans la population de plus de 75 ans, il s'agit des 2 cas associant un déficit d'apport glucidique et une activité physique.

2.3.6. Suivi des patients

Suivi de la prise en charge des évènements hypoglycémiques :

Les résultats obtenus sont semblables à ceux de la population générale avec la même proportion de patients sous insuline.

Suivi médicamenteux après la prise en charge aigue :

| Type modification traitement | Nombre d'évènements |
|----------------------------------|---------------------|
| Arrêt ADO | 3 |
| Changement ADO | 1 |
| Diminution dose ADO | 2 |
| Arrêt ADO + diminution autre ADO | 0 |
| diminution dose insuline | 4 |
| Changement insuline | 1 |
| Pas d'information | 38 |
| Total | 49 |

Tableau XXIV: Suivi médicamenteux après la prise en charge aigue (N=49)

Le manque d'informations sur la prise en charge thérapeutique post évènement est flagrant comme dans la population générale. La diminution des doses d'insuline est majoritairement retrouvée alors que pour la population générale l'adaptation la plus fréquente repose sur une adaptation conjointe entre l'arrêt d'ADO et la modification des doses d'insuline. Une explication pourrait être qu'il existe effectivement une indication plus fréquente d'une monothérapie à l'insuline du fait des contre-indications physiopathologiques liées à l'âge de prescriptions des ADO ou des facteurs de risques présents et/ou des interactions médicamenteuses potentielles. Le plus souvent, les modifications réalisées sont des adaptations de doses plutôt que des arrêts de traitement. Ceci met en évidence la problématique de garder une adéquation entre les besoins (apports glucidiques et consommation d'énergie) et les doses utilisées surtout chez ces patients de plus de 75 ans pour lesquels la fourchette d'impact est plus sensible.

Détails des modifications de traitements :

- Arrêt ADO : novonorm, metformine
- Changement ADO : novonorm contre januvia (vers une thérapeutique non à risque d'hypoglycémie en monothérapie)
- Diminution dose ADO : novonorm
- Diminution dose insuline : lente, mixte et rapide
- Changement insuline : humalogmix contre insulatard (insuline intermédiaire)

En dehors de l'arrêt de la metformine (plus en lien avec des contre-indications éventuelles), les autres adaptations concernent des médicaments insulinosécréteurs nécessitant une adaptation fine en temps réel.

Parmi les 49 évènements hypoglycémiques sévères, seulement 9 dossiers mentionnent la prise en charge post-évènement décrite ci-dessous :

- Réaliser une ASG régulière (N=4)
- Rendez-vous avec endocrinologue programmé (N=2)
- Passage d'IDE mis en place (N=2)
- Action d'éducation thérapeutique réalisée (N=1)

Il est à noter le défaut de traçabilité des actions entreprises et/ou projetées dans les dossiers. Ceci peut laisser prévoir les difficultés de transmissions de ces événements et de leurs prises en charge en direction des professionnels de santé ambulatoire pour prise de relais et mise en place d'actions préventives pour éviter la « récidence ».

Une synthèse des résultats est proposée dans le tableau ci-dessous avec pour objectifs de visualiser:

- les données générales à retenir de cette étude,
- les différences notables entre la population générale et le sous-groupe des plus de 75 ans,
- les nouveaux éléments identifiés par rapport aux études antérieures analysant les hypoglycémies sévères.

Tableau XXV : Synthèse des résultats de l'étude et nouvelles données apportées

| | Population générale | Population > 75 ans | Apports / études précédentes |
|---|--|---|--|
| Données démographiques Age Proportions d'hommes Mode de vie Prévalence | 74,5 ans 53,8% 20 % isolé + IDE, 18 % entourage proche 0,48 HS/patient/an | 82,2 ans 48,9% Equivalent 0,20 HS/patient/an | Mode de vie Prévalence plus de 75 ans |
| Données médicales ATCD cardiovasculaires Fonction rénale | 23% ont HTA + Cardiomyopathie 25% modérée (30-60ml/min) | 28% ont HTA + Cardiomyopathie 36% modérée (30-60ml/min) 3 patients en phase terminale ou dialysé ont >75 ans sur les 4 de la population générale | ATCD cardiovasculaires Stade de la fonction rénale |
| Schéma thérapeutique | 31% monothérapie d'insuline 21% asso. AD avec au moins de l'insuline 18% ADO seul 10% asso. AD avec au moins 1 insulinosécréteur per os SU seul ou en association 27% | 35% monothérapie d'insuline 12% asso. AD avec au moins de l'insuline 5 % asso. AD avec au moins 1 insulinosécréteur per os ¾ insulinosécréteur en monothérapie retrouvé population générale concerne les plus de 75 ans Repaglinide seul ou en association 22 % (SU 18%) | Fréquence de HS liée aux associations AD |
| Schéma insulinique | 44% ont 2 injections 23% Insuline mixte | Equivalent Insuline NPH présente que chez les plus de 75 ans | Détails schémas insulines |
| Traitements AD chez patients Insuffisants Rénaux | +++ insuline en monothérapie 25 % SU 23% Repaglinide | Equivalent 16% SU 35 % Repaglinide | Association IR et type de traitement AD |
| Critères spécifiques de l'évènement HS Moment de survenue Personne intervenue Glycémie Symptômes Gravité Circonstances | 16h-20h (journée mais principalement fin d'après-midi) 25% Entourage 2,14 mmol/L (0,39g/L) Sueurs, bouffées de chaleur et troubles simples de la conscience 50% léger, 17% coma 60% unique : 51 % déficit apport alimentaire et inadéquation doses de médicaments prises , 17 % erreur posologie | Fin d'après-midi mais plus d'hypoglycémies nocturnes Equivalent 2,68 mmol/L(0,49 g/L) Equivalent 47% modérée, 1/3 des comas Equivalent | Précision du moment de survenue Personne intervenue Glycémie à la prise en charge Gravité Circonstances affinées |
| Suivi de prise en charge Médicamenteux | <ul style="list-style-type: none"> • 1/3 SAU →hospitalisation, 62 % sous insuline • 67 % retour domicile, 64 % sous insuline • Arrêts ADO > adaptation des doses insuline > changement AD vers non pourvoyeurs d'hypoglycémie, | <ul style="list-style-type: none"> • Equivalent • Intervention : adaptation des doses d'insuline | Prise en charge thérapeutique post évènement |

DISCUSSION

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. L'impact des hypoglycémies sur les patients est multiple : qualité de vie altérée, syndrome d'anxiété, conséquence sur l'exercice professionnel, impact sur la santé du patient. En effet les hypoglycémies peuvent être particulièrement dangereuses (troubles du rythme, confusion, chute, vertiges...) allant jusqu'à l'engagement du pronostic vital. Les personnes âgées ayant un terrain médical plus complexe, les conséquences d'une hypoglycémie peut-être potentiellement plus grave.

1. Limites de l'étude

Cette étude étant rétrospective, les données recueillies ont été restreintes à celles disponibles dans les dossiers avec un constat d'un manque de données important concernant des critères permettant de bien catégoriser le profil des patients comme une description précise du mode de vie, les comorbidités associées, les traitements médicamenteux et les modalités de suivi. Il serait donc pertinent d'envisager une méthodologie prospective pour comparer les résultats avec cette étude et voire s'ils coïncident et/ou si de nouveaux éléments sont identifiés.

Les traitements non antidiabétiques n'ont pas été relevés dans cette étude ce qui est une perte d'information concernant le risque potentiel associé lié à la présence d'autres médicaments pourvoyeurs d'hypoglycémie. Il serait pertinent d'évaluer la fréquence de la présence de ces traitements et des interactions médicamenteuses potentielles chez ces patients DT2 âgés sûrement polymédiqués afin d'envisager des actions de prévention sur la prescription et sur le plan éducationnel.

Cette étude réalisée à l'échelle d'une agglomération est une première étape. Une autre étude multicentrique développée à l'échelle d'une région (englobant les données de l'ensemble des CHU, CHR et cliniques possédant un service d'accueil des urgences et une unité SMUR ainsi que l'ensemble des SDIS départementaux de cette région), permettrait d'une part de corroborer ces résultats si tel était le cas et serait plus représentative de par la taille et l'échantillon observé. Une méthodologie prospective ou observationnelle permettrait de diminuer le nombre de données manquantes, d'obtenir plus de précisions sur le mode de vie du patient et les fréquences des hypoglycémies non sévères.

2. Incidence des évènements

Le caractère rétrospectif de l'étude via les dossiers médicaux 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. Cependant l'incidence doit être interprétée en prenant compte différents éléments (retrouvés dans l'étude de 2010) pouvant être à l'origine d'une sous-estimation :

- Les hypoglycémies sévères identifiées concernent seulement celles ayant nécessité une intervention médicale (SDIS, SAMU, Hôpital) sans intégrer celles gérées par une personne de l'entourage, du monde professionnel ou un professionnel de santé ambulatoire, ni les évènements pris en charge par les cliniques du bassin grenoblois ayant un service d'urgence (2 cliniques)
- certaines hypoglycémies peuvent être non visibles dans le codage car le choix du « diagnostic principal » s'est orienté vers un autre diagnostic associé (soit plus pertinent pour le médecin soit plus avantageux sur le plan du GHS). Seulement 3 patients sur les 330 dossiers analysés dans ce GHS « traumatisme » ont été définis comme pris en charge consécutivement à la survenue d'une hypoglycémie ^[9].

La question de la méthodologie et de la faisabilité du recueil de ces évènements reste à l'ordre du jour (sous-déclaration, variabilité de prise en charge, diversité des intervenants, défaut de traçabilité...).

En 2010, le taux d'incidence des prises en charge pour une hypoglycémie sévère dans le bassin grenoblois a été estimé à 476 évènements pour 100 000 patients diabétique de type 2/an soit environ 0,48% par patient/an ^[9]. Ce taux d'incidence est légèrement inférieur à celui publié récemment au niveau national par *Chevalier et al.* ^[47]. En effet, le taux d'incidence annuel des hypoglycémies sévères est estimé à 508 évènements pour 100 000 patients diabétique de type 2, soit 0,51% hypoglycémie sévère par patient/an. La faible différence dans les taux de prévalence pourrait s'expliquer par le nombre croissant de patients diabétiques de type 2. Dans une étude Allemande, de *Holstein et al.* ^[43] les auteurs ont comparé deux périodes de 3 ans espacée de 10 ans (1997-2000, 2007-2010), la fréquence générale des hypoglycémies sévères (diabète de type 1 et diabète de type 2) est passée de 0,68% à 0,83%. Concernant le diabète de type 2, le taux d'incidence a pratiquement doublé dans la deuxième période. Cela s'explique par l'apparition d'une nouvelle classe thérapeutique, les sulfonylurées, par l'intensification de

la thérapie par insuline et par l'association de ces deux classes thérapeutiques. En 2014, les auteurs Espagnols, *Orozco-Beltrán et al.* ^[46] ont relevé un taux d'incidence compris entre 0,1 et 0,4 évènements sévères par patient diabétique de type 2/an selon le type de traitement utilisé. Une sous-estimation de la fréquence a été rapporté du fait des données récoltées à partir des évènements auto-déclarés, dont les réponses ont diminué au fil du temps, et que plus de 10 % de patients diabétiques de type 1 était en réalité des DT2 (traitement par insuline basale uniquement). Dans l'étude ACCORD, une étude de grande envergure, le taux d'incidence a été de 1,03% pour le groupe recevant le traitement standard, et de 3,08% pour le groupe recevant le traitement intensif ayant pour objectif d'atteindre une Hb1Ac la plus basse possible. Au vue du nombre d'évènements sévères répertoriés et du nombre de décès, l'étude a dû être arrêtée prématurément. Aux Etats-Unis, entre 2004 et 2008, le taux d'incidence des prises en charge médicale pour hypoglycémie sévère médicamenteuse a été estimé à 1,54% ^[50] c'est-à-dire trois fois plus que le taux retrouvé dans notre étude. De plus, seuls les patients couverts par une assurance étaient étudiés dans cette étude, ce qui a sans doute induit une sous-estimation des événements identifiés. Plusieurs raisons peuvent être évoquées pour expliquer ces données : une stratégie de prise en charge plus intensive (recours à l'insuline plus précoce par exemple) et des objectifs glycémiques plus sévères ; un système de remboursement différent, par l'intermédiaire d'assurances privées aux Etats-Unis, pouvant induire une cotation plus descriptive et exhaustive des actes pratiqués ; un plus grand recours à une prise en charge médicalisée... ^[9].

Concernant les patients diabétiques de type 2 de plus de 75 ans, le taux d'incidence est estimé à 197 évènements parmi 100 000 patients DT2/an au sein du bassin grenoblois soit 0,20% par patient/an, correspondant à près de la moitié des événements hypoglycémiques sévères recensés dans l'étude. Ce résultat conforte le plus grand risque d'hypoglycémie sévère existant chez les patients âgés. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ce risque : des difficultés dans la prise du traitement antidiabétique : une mauvaise compréhension du schéma thérapeutique, diminution des facultés intellectuelles, perte de mémoire (oubli si la prise du traitement a déjà eu lieu et risque de doubler les doses), diminution de l'acuité visuelle pouvant induire des erreurs comme les surdosages, une mauvaise adaptation des doses de médicaments par rapport aux apports glucidiques... ; l'apparition de comorbidité plus nombreuses (insuffisance rénale, risque cardiovasculaire, surpoids...) et les poly médicaments plus nombreuses fragilisant ainsi l'organisme du patient et aggravant le pronostic des évènements.

Mais il faut également tenir compte de l'âge et de la durée du diabète qui sont des facteurs de risque d'hypoglycémie sévère.

3. Caractéristiques démographiques

Les **données épidémiologiques** de cette étude montrent que parmi la population diabétique de type 2 présente dans le bassin grenoblois, les patients sujets à ces événements sont majoritairement âgés (73,5 ans) et sont principalement des hommes (53,8%). L'âge moyen semble donc différents au regard de la population diabétique de type 2 en France, d'une moyenne d'âge de 65 ans, dont un quart avait plus de 75 ans ^[51], la proportion d'homme étant équivalente. Dans l'étude écossaise ^[41], l'âge moyen est plus faible, 65,8 ans et la proportion d'homme quasiment équivalente (52%). Dans la récente étude de *Chevalier et al.* ^[47] l'âge moyen est de 61,2 ans avec 57,2% d'hommes. Par contre dans l'étude Allemande ^[43], l'âge moyen était de 76 et 77 ans dans les deux périodes. Cela pouvant s'expliquer par une plus grande prévalence du diabète chez la population allemande de 20 ans à 79 ans en 2010, soit 12% de diabétique et en France seulement 9,4 % ^[63]. Dans l'étude Entred ^[51], un quart des personnes diabétiques de type 2 avaient plus de 75 ans, dans notre étude, cette tranche d'âge est représentée dans la moitié des événements sévères, avec une moyenne d'âge de 82,2 ans et une majorité de femme (51,9%). Ce sexe ratio inversé, c'est-à-dire une prédominance de femme dans la population de plus de 75 ans, peut s'expliquer par l'espérance de vie, en 2005 l'espérance de vie des femmes était supérieure à celle des hommes (83,8 ans versus 76,9 ans) ^[52].

L'ancienneté du diabète, dans la littérature, est un critère favorisant la survenue d'hypoglycémies sévères. Une information manquante dans notre étude. 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.

4. Caractéristiques médicales

Dans cette étude les facteurs de risques cardiovasculaires ainsi que l'état de la fonction rénale ont été récoltés. Il est à noter que dans environ 40% des cas l'information est manquante.

Concernant les antécédents cardiovasculaires, 23% des patients de l'étude globale associent au moins deux antécédents cardiovasculaires et plus de 9% en associent trois. Parmi les informations récoltées chez les 51 patients, l'hypertension est présente dans 42% des cas, suivi de l'insuffisance cardiaque et de la myocardiopathie à hauteur de 23%. La dyslipidémie est le troisième facteur le plus présent (19%). Chez les patients de plus de 75 ans la même répartition du nombre d'antécédents cardiovasculaires est retrouvée mais avec une fréquence plus élevée : 28% des patients associent au moins deux facteurs de risques cardiovasculaires, près de 21% qu'un seul (versus 16%) et plus de 12% des patients en associent trois. Remarquons que la moitié des patients possédant deux ou trois antécédents cardiovasculaires sont âgés de plus de 75 ans, et que près de deux tiers des patients ayant un seul antécédent cardiovasculaire ont plus de 75 ans. Nous avons relevé dans l'échantillon global que 3 patients ont 4 antécédents associés, ces 3 patients étant âgés de plus de 75 ans. La population de plus de 75 ans a donc un nombre d'antécédents cardiovasculaires plus élevé que la population générale. Parmi les informations récoltées chez les 32 patients de plus de 75 ans, l'hypertension est présente dans 42% pour des cas, suivi de l'insuffisance cardiaque et de la myocardiopathie à hauteur de 21%. L'ACFA est le troisième antécédent le plus présent (14%). Or dans l'échantillon global c'est la dyslipidémie que l'on retrouve en troisième position. On sait que l'arythmie peut être une conséquence cardiovasculaire de l'hypoglycémie, mais en cas de pathologie présente au moment de l'évènement celui-ci pour avoir un impact plus important sur l'arythmie pouvant être néfaste voire mortelle.

Concernant la fonction rénale, dans plus de la moitié des accidents hypoglycémiques sévères les patients présentent une insuffisance rénale. Dans 25% des évènements il s'agit d'une insuffisance rénale modérée, 16% pour une insuffisance rénale légère et dans 11% des cas la fonction rénale était normale. Deux fois plus d'insuffisance au stade de la dialyse qu'au stade sévère ont été retrouvés. Dans plus de la moitié des évènements il s'agit de patients de plus de 75 ans. Sachant que ce taux peut être sous-estimé par le manque d'information dans un tiers des accidents. Selon l'étude ENTRED ^[51], 43% des diabétiques (type 1 et type 2) présentent une insuffisance rénale légère et 18% une insuffisance rénale modérée. Dans l'étude Allemande ^[43], la présence d'une fonction rénale altérée est passée de 54% pour la période de 1997-2000, à

76% pour la période de 2007-2010. Une augmentation pouvant avoir un impact sur le nombre d'hypoglycémie sévère. L'insuffisance rénale est un facteur de risque d'hypoglycémie sévère par un retard d'élimination de l'insuline injecté ou des antidiabétiques oraux administrés. Les patients de plus de 75 ans, souvent plus poly médicamenteux que la population générale, donc plus à risque de présenter une fonction rénale altérée d'où la nécessité de faire un suivi régulier de la clairance rénale, de minimiser la prise de médicaments ayant un impact sur les reins quand cela est possible en privilégiant d'autres classes thérapeutiques et d'anticiper les interactions médicamenteuses pouvant altérer la fonction rénale.

Concernant l'hémoglobine glyquée, dans notre étude il n'est pas possible d'interpréter les résultats par manque de données. Cependant il est intéressant de remarquer que les Hb1Ac ont été renseignés chez 4 patients de plus de 75 ans. Elles se situent entre 5,7 % et 9,7 % avec une moyenne de 7,3 %. Parmi les études décrites, trois études font référence aux hémoglobines glyquées, d'une part l'étude anglaise ^[42] avec une Hb1Ac moyenne de 7,7%, ensuite de 6,6 % pour l'étude allemande et 6,4% pour le groupe intensif de l'étude ACCORD. Les hypoglycémies sévères sont plus fréquemment retrouvées dans le cas d'hémoglobine glyquée basse. Nous savons que des objectifs glycémiques trop sévères ont un impact sur la sévérité des hypoglycémies, sur les risques cardiovasculaires et neurologiques, et mettent aussi en jeu le pronostic vital lors de ces événements. Une étude publiée en 2015^[48], conforte l'idée que les patients fragiles (âge > 75 ans et comorbidités graves surtout rénale), qualifiés de complexes dans cette étude, non-insulinotraités, ont des objectifs glycémiques, des résultats d'HbA1c et des traitements antidiabétiques très excessifs. Lors de cette étude, il a été défini plusieurs groupes pour évaluer la prévalence du traitement intensif (sans insuline) : un antidiabétique ou plus avec une Hb1Ac < ou = à 5,6%, un ou deux antidiabétiques avec une Hb1Ac de 5,7% à 6,4% ou au moins deux antidiabétiques avec une Hb1Ac de 6,5% à 6,9%. L'incidence des hypoglycémies sévères et le schéma thérapeutique ont été mesurés et comparés selon le degré de complexité des patients : âgés plus de 75 ans, présence d'une démence, insuffisance rénale terminale ou plus de 3 situations chroniques. L'HbA1c moyenne était de 6,2% dans les deux groupes mais la présence du traitement intensif a été mise en évidence dans 26,6% des patients complexes et seulement dans 18,8% des patients non complexes. L'hypoglycémie sévère est survenue chez 2,9% des patients complexes et chez 1,2% des patients non complexes. Les auteurs concluent que les soignants qui prennent en charge des patients âgés et/ou fragiles doivent réviser les objectifs et les traitements en raison du risque accru d'hypoglycémie sévère. Ces résultats rejoignent d'autres travaux qui montrent que les patients diabétiques de type 2

faisant de hypoglycémies sévères sont surtout ceux que décrit cette étude (fragilité et à tout âge excès thérapeutique). Confortant les déclarations de l'ADA et de l'EASD (European Association for the Study of Diabetes) et son principe d'individualisation des objectifs glycémiques et traitement chez les patients diabétiques de type 2.

Il pourrait être intéressant de refaire une évaluation de la fréquence des HS et du profil des patients DT2 concernés dans 3-5 ans afin de voir si les nouvelles recommandations de l'ADA, de l'EASD, de la SFD et de la HAS préconisant des objectifs glycémiques individualisés ont eu un impact.

Une nouvelle étude internationale ^[59] portant sur le risque de décès des patients diabétiques de type 2 vient apporter des précisions fortes intéressantes sur la façon dont se répartit cet excès de risque, en fonction de différents facteurs : l'âge, le profil glucido-lipidiques, l'état de fonction rénale, etc. L'étude intègre les données de plus de 430 000 patients diabétiques de type 2, suivis pendant 4,5 ans et comparés à 5 fois plus de sujets témoins non diabétiques qui ont été appariés selon l'âge, le sexe et le lieu de résidence. S'il apparaît, conformément à ce qui était attendu, que la mortalité est supérieure chez les patients diabétiques, les résultats relèvent toutefois quelques surprises. La mortalité moyenne d'abord, ajustée sur les différents cofacteurs, ne s'avère supérieure « que » de 15 % par rapport à celle des témoins non diabétiques. Ce taux est bien inférieur à celui qui était attendu. Les auteurs l'expliquent avec le contrôle plus sévère des facteurs de risque par les traitements hypocholestérolémiants, hypoglycémisants et hypotenseurs chez les patients diabétiques que chez les sujets témoins. Ce taux de mortalité est toutefois variable selon l'âge des patients. C'est là que réside la plus grande surprise de cette étude. Il s'avère en effet que les patients diabétiques de plus de 75 ans ont un risque de décès proche de celui de la population témoin et même légèrement inférieur (HR ajusté = 0,95 ; intervalle de confiance à 95 % de 0,94 à 0,96). Le risque absolu est toutefois très dépendant du contrôle glycémique et des comorbidités (notamment les complications rénales). Cette proximité du risque par rapport au groupe témoin se retrouve chez les 65-75 ans, à la condition d'un contrôle parfait de la fonction rénale et d'une hémoglobine glyquée maintenue en dessous de 6,9 %. Les plus jeunes en revanche, notamment les moins de 55 ans, ont un excès de risque de décès par rapport à la population témoin. Le contrôle glycémique trop restrictif une hémoglobine glyquée inférieure à 6,9 % double quasiment la mortalité toutes causes dans cette population. Les événements hypoglycémiques induits et leurs impacts pourraient être une hypothèse d'explication de ce surcroît de mortalité au sein de cette population... Les auteurs qualifient de « historique » la réduction à 15 % de l'excès de risque de mortalité chez les

diabétiques de type 2. Les moins de 55 ans semblent toutefois résister à cette évolution. L'arrêt du tabac, la pratique d'une activité physique et le développement de nouveaux médicaments vasculo-protecteurs sont des facteurs sur lesquels il est possible de compter pour améliorer les données dans ce groupe d'âge.

Cette étude montre l'importance de viser un objectif glycémique exigeant chez les patients DT2 sur le risque de décès versus la population non diabétique. Cependant, il convient de ne pas être excessif surtout pour les patients de moins de 55 ans (excès de de décès augmenté). Se pose la question de l'impact de la survenue d'hypoglycémies sévères comme élément explicatif du risque de décès supérieur dans cette population. Pour les plus de 75 ans, il semble que l'on puisse être exigeant pour garder le gain sur la mortalité sous couvert d'un accompagnement permettant à ces patients d'adapter leurs traitements aux événements pourvoyeurs d'hypoglycémies (modifications alimentaires, d'activité physique) pour qu'ils soient capables d'une modulation fine sécuritaire.

5. Caractéristiques des thérapeutiques impliquées

L'insulinothérapie est retrouvée dans 55% des évènements hypoglycémiques sévères pour la population générale, et 57% des évènements hypoglycémiques sévères pour la population de plus de 75 ans, alors qu'elle n'est présente que dans 17% des prescriptions des patients diabétiques de type 2 à l'échelle nationale (donnée ENTRED ^[51]). Pour la population globale, l'insuline en monothérapie est retrouvée dans 31% des prescriptions et associée aux antidiabétiques oraux dans 21% des prescriptions. Le schéma insulinaire le plus pourvoyeur d'hypoglycémie sévère dans l'étude est celui à deux injections, il s'agit principalement d'insuline mixte. Les mêmes résultats sont obtenus pour la population de plus de 75 ans.

Le taux de prescriptions d'antidiabétiques oraux dans la population générale est de 19% en monothérapie et de 10% en association avec d'autres antidiabétiques oraux. Au niveau national ^[51], l'antidiabétique oral en monothérapie est retrouvé dans 43% des prescriptions et l'association dans 37% des prescriptions (2 ADO : 29%, >ou= 3 ADO : 8% ^[51] ; versus pour notre étude 2 ADO : 6%, 3 ADO : 4%). Les sulfamides hypoglycémisants sont retrouvés seuls ou en association dans 27% des prescriptions de l'échantillon versus 50% au niveau national ^[51]. Le replaginide en monothérapie ou en association est retrouvé dans 20% des prescriptions de l'échantillon global versus 8% au niveau national ^[51].

Pour la population de plus de 75 ans le taux de prescriptions d'antidiabétiques oraux est de 24% en monothérapie et de 12% en association avec d'autres antidiabétiques oraux. Le répaglinide en monothérapie ou en association est retrouvé dans 22% des prescriptions. Les sulfamides hypoglycémisants seuls ou associés sont retrouvés dans 18% des prescriptions.

Dans la récente étude française de *Chevalier et al.*^[47] 92,4% des patients ayant fait une hypoglycémie sévère étaient sous insuline, seule dans 82,3% des cas, les 18% restant associant insuline et antidiabétiques oraux. Parmi ces 18%, dans 38% des prescriptions ils retrouvaient l'association insuline-répaglinide et dans 20% l'association insuline-sulfamide versus 8 % et 6 % pour chacune des associations dans notre étude, dont les trois quarts des prescriptions insuline-répaglinide sont retrouvés chez les patients de plus de 75 ans.

L'insulinothérapie reste la thérapeutique la plus pourvoyeuse d'hypoglycémies sévères, conforté par les résultats des études analysées, dont le schéma à deux injections d'insuline mixte est le plus fréquemment retrouvé, même si elle reste moins prescrite chez les patients diabétiques de type 2 par rapport aux antidiabétiques insulinosécréteurs. Une des explications qui pourrait expliquer que l'insulinothérapie est le schéma le plus à risque d'hypoglycémies sévères est le fait qu'il n'est pas évident d'adapter finement les doses d'insulines rapides et d'acquiescer une certaine gymnastique d'esprit en regard notamment des apports glucidiques. De plus les schémas d'insuline mixtes sont pratiques car ils diminuent le nombre d'injections mais nécessitent un apport de glucides réguliers chaque jour. Chez les personnes âgées, cette dextérité pour calculer l'apport glucidique n'est pas évidente, de plus l'apport nutritionnel n'est forcément le même d'un jour à un autre, la sensation de faim peut-être altérée et au fil du temps il se produit une perte pondérale qui a un impact sur les doses d'insulines à injecter. L'ensemble de ces éléments peut expliquer que dans 50% des hypoglycémies sévères sous insulinothérapie les patients ont plus de 75 ans.

Le répaglinide semble être la deuxième classe d'antidiabétique présentant le plus grand risque d'hypoglycémie sévère par rapport à son taux de prescriptions. Il paraît autant impliqué, voire plus que pour les patients de plus de 75ans, les sulfamides étant six fois plus prescrits à l'échelle nationale. L'hypothèse envisagée semble rejoindre celle de l'insulinothérapie. En effet, le répaglinide a une durée d'action (dont la demi-vie d'élimination plasmatique est d'une heure) beaucoup plus courte que celle des sulfamides hypoglycémisants. Ainsi, une dose unique de répaglinide entraîne, dans un délai de 30 minutes, une augmentation de la sécrétion d'insuline liée au repas et n'a pas d'effet sur la sécrétion d'insuline liée à un

second repas, 4 heures après ^[54]. Ces caractéristiques pharmacologiques sont de nature à diminuer le risque d'hypoglycémie par rapport à celui des sulfamides hypoglycémiant à condition que les patients le prennent après un repas suffisant en glucides. Toute absence de repas contenant des glucides, la dose de répaglinide prévue au moment de ce repas ne doit pas être prise ou si le repas présente de faible quantité de glucides, la posologie doit être diminuée. Cette adaptation posologique peut faire penser aux insulines rapides et donc être de la même façon pourvoyeur d'hypoglycémies sévères. Il est important de noter, que dans notre étude, le répaglinide a été retrouvé en association avec de l'insuline à action rapide (deux cas dont un patient de plus de 75 ans).

Les sulfamides hypoglycémiant apparaissent donc, contrairement aux idées reçues, comme une classe moins à risque d'hypoglycémies sévères car plus tolérants aux variations des apports glucidiques dans la journée. Leur durée de demi-vie est variable d'un sulfamide hypoglycémiant à un autre, variant de 3h à 12h. Ainsi, ils nécessitent moins d'adaptation de posologie et sont administrés en prise unique matinale ou en 2 prises par jour. Cela en tenant compte de l'état de la fonction rénale et du risque d'insuffisance rénale chronique et/ou aigue fonctionnelle possible chez les patients âgés. Dans l'étude de 2010 portant sur les mêmes données étudiés, le gliclazide (42,9%) et le glibenclamide (35,7%) ont été les deux molécules les plus impliquées. Des arguments pharmacocinétiques ont été avancés, notamment du fait d'une demi-vie d'élimination plus courte pour le glibenclamide, de 4 à 11h, et de 12 à 20h pour le gliclazide, qui par conséquent reste plus longtemps actif dans l'organisme.

L'ADA, l'EASD et la SFD ont pris position en 2012 sur la prise en charge du patient diabétique de type 2, en créant de nouveaux algorithmes décisionnels quant aux stratégies thérapeutiques à dispositions des praticiens ^[60]. Il est recommandé aux praticiens de prescrire la classe d'antidiabétique approprié en fonction du profil du patient suivant cinq critères d'efficacité et de sécurité notamment le risque d'hypoglycémie. Récemment les objectifs glycémiques ont été revu, notamment pour les personnes âgées, la HAS ^[61] classifie cette population selon son état de santé dont les objectifs glycémiques vont dépendre ; mais aussi pour les pathologies cardiovasculaires et rénales, permettant ainsi l'individualisation des objectifs glycémiques et traitement chez les personnes diabétiques de type 2.

Les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2013 sur la stratégie médicamenteuse dans le diabète de type 2 placent les sulfamides hypoglycémiant 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 [annexe 6]. 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.

6. Critères spécifiques de l'évènement

Concernant le moment de survenue de l'évènement pour la population générale et pour les patients de plus de 75 ans, dans la majorité des cas il se produit entre 12h00 et 20h00, avec 26 % entre 12h00 et 16h00, et 32% - 36% entre 16h00 et 20h00. Dans l'étude ACCORD [44], le moment de survenue était réparti de la façon suivante pour l'ensemble de l'étude : 25% entre 8h00 et 12h00, 21% entre 12h00 et 16h00, 19% entre 16h00 et 20h00. Les auteurs *Chevalier et al.* [47] de l'étude française récemment publiée, 30% des hypoglycémies sévères se sont produites entre 7h et 13h (versus 22 % pour notre étude de 8h00 à 12h00) 23% l'après-midi, 24% le soir et 23% la nuit (versus 19% pour notre étude de 20h00 à 8h00). Dans notre étude seulement 16% des hypoglycémies sévères chez les patients de plus de 75 se sont produites entre 8h00 et 12h00 versus 22% dans la population globale. Par contre deux fois plus de patients âgés ont fait un évènement sévère entre 20h00 et 8h00. Le moment de survenue d'une hypoglycémie sévère peut dépendre de plusieurs paramètres : du mode de vie du patient (actif le matin, sédentaire l'après-midi, vice versa), des habitudes alimentaires (prise d'un petit déjeuner ou non malgré les traitements, repas léger le soir, collation dans la journée...), des contrôles glycémiques (tardifs ou non effectués pour adapter le traitement). La détection de ces paramètres pourrait être utile à faire de façon individuelle pour minimiser le risque d'hypoglycémie sévère. Une autre explication avancée, est la prise de sulfamide qui sont administrés en une prise unique matinale ou 2 prises par jour avec une demi-vie d'élimination qui oscille entre 4h et 20h et reste par conséquent plus longtemps actif dans l'organisme.

La prise en charge initiale de l'hypoglycémie, donnée manquante dans la littérature, a été analysée quand celle-ci été renseignée (63% non informé dans les dossiers). Dans 25% des évènements globaux c'est l'entourage qui a détecté et/ou pris en charge le patient, 7% par

les infirmières. Un tiers des patients bénéficie d'une IDE, mais celle-ci n'est quasiment pas présente lors de l'accident hypoglycémique sévère. L'entourage présent de façon plus régulière (18% des cas) est celui qui est le plus représenté dans la prise en charge immédiate du patient. Or de façon générale, les patients vivent de façon isolée avec un passage d'IDE (20%). D'après l'étude de *Chevalier et al.* ^[47], 86% des hypoglycémies sévères se sont produites au domicile du patient. Il est donc important pour ces patients d'avoir un entourage proche et informé pour une prise en charge immédiate et efficace. L'entourage est autant présent chez les plus de 75 ans que dans l'échantillon général. Il est important de noter que 4 cas d'hypoglycémies sévères se sont produits en EHPAD, et que 3 des 4 patients concernés ont plus de 75 ans. Ce sont des hypoglycémies sévères qui devraient être évitées et/ou prises en charge de façon précoce par le personnel soignant présent dans l'établissement.

Concernant la glycémie au moment de l'évènement, dans l'ensemble des études analysées, certains auteurs définissent un seuil pour définir l'hypoglycémie sévère mais pas de relevé de valeurs pour chaque évènement. Pour l'étude espagnole ^[46] la glycémie était inférieure à 3,1 mmol/L et pour l'étude anglaise ^[42] inférieure à 3,0 mmol/L. Dans cette dernière il a été noté que dans 20 % des hypoglycémies sévères chez les patients DT2 la glycémie était inférieure à 2,20 mmol/L. Dans notre étude, pour l'ensemble de la population la glycémie au moment de l'hypoglycémie était de 2,14 mmol/L et pour la population de plus de 75 ans de 2,68 mmol/L (0,39 g/L versus 0,49 g/L).

Les symptômes des hypoglycémies sévères ont été relevés, répartis de la façon suivante : dans 59 % des cas la sueur et les bouffées de chaleurs ont été ressenties, dans 38% on retrouve les troubles simples de la conscience (désorientation, confusion, trouble visuel) et dans 15% des évènements sévères une somnolence. Pour les patients de plus de 75 ans, dans la moitié des cas il y a eu des troubles simples de la conscience, s'en suit la sueur et les bouffées de chaleurs (43%), l'asthénie (21%) et la somnolence (15%). Dans l'étude Américaine ^[44], les répartitions des symptômes n'est pas la même, dans un tiers des hypoglycémies sévères une asthénie a été ressentie (versus 8% pour notre étude), la confusion et la transpiration dans un quart des cas, puis dans 20% des évènements des tremblements (versus 15% dans notre étude). Ces différences peuvent être dues à la précision des symptômes évoquée par le patient lui-même et à quel moment ils ont été relevés.

Concernant la gravité de l'évènement, près de la moitié des évènements hypoglycémiques ont été estimés de gravité légère (patient conscient/orienté capable d'avaler) et dans plus d'un tiers des évènements de gravité modérée (patient conscient mais confus/désorienté ou agressif et capable d'avaler). Parmi les 61 patients ayant présenté un signe de gravité, 15% ont fait un coma hypoglycémique soit 9 patients. Pour l'étude concernant les patients de plus de 75 ans, parmi les 49 évènements hypoglycémiques graves, 43% ont été jugés de gravité légère et 47% de gravité modérée. Pour cette population les symptômes semblent plus sévères. Un tiers des comas hypoglycémiques sont retrouvés chez les patients de plus de 75 ans.

Concernant les circonstances de survenue de ces hypoglycémies sévères dans 60% des cas il s'agit d'une cause unique et dans 4% des cas d'une cause double (association de deux causes), à savoir que dans près de 36% les circonstances n'étaient pas renseignées. La principale circonstance de survenue dans la cause unique est l'absence d'un repas ou la présence d'un faible appétit sans savoir si le traitement a été poursuivi représenté à la hauteur de 51%, dont un tiers concernait la prise d'insuline et 10% la prise de répaglinide. S'en suit l'erreur de prise de traitement et de la prise d'alcool aiguë (10% chacun) puis dans 5% la survenue de l'hypoglycémie sévère fait suite à une instauration récente de traitement, changement ADO ou passage à l'insuline, ainsi se pose la question suivante : choix inapproprié du prescripteur ou utilisation non adaptée du patient ? Dans 50 % des cas des causes doubles, il s'agit d'une diminution d'apport glucidique associé à un effort physique sous schéma insulinaire à 2 ou 3 injections. Pour la population de plus de 75 ans, près de 53% des hypoglycémies sévères sont dues à une cause unique, le déficit d'apport alimentaire étant majoritairement représenté (56%). S'en suit l'erreur de prise (12%), et parmi les 3 cas d'instauration de traitement deux sont retrouvés dans cette population (introduction sulfamide et passage à l'insuline). Pour les évènements sévères induits par des circonstances doubles la moitié des circonstances de la population générale est retrouvée pour la population de plus de 75, il s'agit du déficit d'apport glucidique et une activité sportive. Pour l'ensemble de l'étude, le manque d'apport glucidique, précédé ou suivi par la prise du traitement (principalement l'insuline) est la principale cause de l'hypoglycémie sévère. Des résultats moins approfondis mais concordant avec notre étude sont retrouvés dans l'étude ACCORD^[44] : environ la moitié de tous les évènements ont été précédés par une variation de la prise alimentaire (groupes intensif: 48% ; groupe standard: 58% ; global: 53%) et l'exercice physique imprévu ou plus intense que d'habitude est représenté à hauteur de 13% des évènements.

Ces principales causes sont également décrites par le Collège des enseignants « Endocrinologie, Diabète et Maladie Métaboliques »^[58] :

- délai trop long entre l'injection d'insuline (ou la prise de la sulfonylurée) et l'ingestion de glucides (risque majoré par la gastroparésie)
- dose d'insuline excessive par rapport à la quantité de glucides réellement consommée
- effort physique impromptu, non précédé d'une diminution de dose d'insuline ou d'une collation glucidique
- diminution des besoins en insuline lors de la guérison d'événements intercurrents tels que la grippe, une chirurgie, l'arrêt d'un traitement hyperglycémiant (en particulier les glucocorticoïdes), etc.
- erreur dans l'injection de l'insuline ou dans la dose de sulfonylurée.

Souvent aucune cause n'est retrouvée ; c'est une grande source de perplexité, de frustration et d'angoisse chez le patient diabétique. Cette circonstance représente plus de 30% des situations observées dans cette étude.

Ces résultats mettent en avant les difficultés des patients à adapter les doses d'insuline et/ou du traitement antidiabétique oral à leur alimentation au quotidien, montrant ainsi l'importance de l'éducation thérapeutique auprès des patients diabétiques de type 2. 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.

La recherche d'un contexte de dénutrition chronique, qui est un facteur de risque de survenue d'un événement hypoglycémique sévère chez les patients diabétique de type 2, paraît essentiel pour l'ensemble de la population même si le plus souvent un surpoids voire une obésité est présent. Ce dépistage est d'autant plus important chez les personnes âgées, en effet la prise calorique diminue progressivement avec l'âge, même chez les personnes en bonne santé, menant à une perte pondérale et une diminution de la prévalence de l'obésité. De plus, la situation peut se compliquer d'une malnutrition ou d'une cachexie. En pratique, il est souvent malaisé de distinguer ces deux entités. La malnutrition se définit par un apport insuffisant de calories, de protéines et de micronutriments. La cachexie est la réaction systémique aux maladies organiques, se caractérisant par une anorexie, une asthénie, une perte pondérale et/ou une fonte musculaire. Dans les deux cas, il faut s'attendre à une diminution de la prise

alimentaire, une perte pondérale et peut-être une diminution de la résistance à l'insuline. Ainsi, les comorbidités, la cachexie et la malnutrition peuvent s'accompagner d'une amélioration paradoxale du contrôle glycémique et d'une réduction des besoins en traitements antidiabétiques. Cette situation mène à une augmentation du risque d'hypoglycémie. Le traitement antidiabétique doit être ajusté à la situation métabolique, qui peut évoluer avec le temps. Un séjour hospitalier récent est un facteur de risque important d'hypoglycémie sévère. Cette observation s'explique sans doute par l'ajustement du traitement antidiabétique à l'alimentation hospitalière, plus abondante et plus régulière qu'à domicile pour beaucoup de personnes âgées. L'hypoglycémie survient alors si le traitement n'est pas adapté, par anticipation, à la diminution de la prise alimentaire lors du retour à domicile ^[58].

7. Suivi de la prise en charge

Plus d'un tiers des événements sévères ont conduit à une hospitalisation. Cela signifie que près des trois quarts des patients sont de retour au domicile après un événement hypoglycémique grave, parmi eux 64% sont sous insuline. Dans l'étude américaine ^[44], 21 % des hypoglycémies sévères ont nécessité une hospitalisation. Dans l'ensemble des données récoltées, l'action menée par le médecin a été d'arrêter le traitement ADO ou de diminuer les doses d'insulines (6 cas chacun sur 99 événements). Pour le suivi médical les données récoltées sont les suivantes : réaliser une ASG régulière, la mise place d'un passage d'IDE, programmer un rendez-vous avec l'endocrinologue et réaliser une action d'éducation thérapeutique.

Parmi les patients ayant fait une hypoglycémie sévère, 20% avait un passage infirmier dont plus de la moitié était des patients de plus de 75 ans (10 versus 9 patients). Dans l'étude allemande ^[43] entre 2007 et 2010 14% des patients bénéficier de soins infirmier et aucun dans la période 1997-2000. L'intervention d'une infirmière à domicile peut aussi être proposée afin de sécuriser la prise du traitement et aider les patients dans la compréhension du traitement. Permettant au patient d'acquérir les compétences nécessaires pour gérer au mieux ses traitements et éviter les récurrences d'hypoglycémies. Néanmoins, cela à un coût, il paraît judicieux dans un premier temps de proposer un soutien à certain patient d'une durée déterminée et d'y associer un suivi éducatif pour autonomiser celui-ci ainsi que son entourage. Dans le parcours de soins du patient, les différents professionnels de santé de proximité (comme le médecin traitant, le pharmacien d'officine, les IDE libérales, les kinésithérapeutes...) peuvent relayer les messages éducatifs, aider le patient à tester de nouveaux comportements et le valoriser.

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. Les programmes d'éducation thérapeutique pour les patients DT2 abordent la thématique des hypoglycémies et leurs gestions mais peut-être que les messages restent trop généralistes et il faudrait proposer plus de situations concrètes du quotidien pouvant être vécues par les patients de plus de 70 ans. De plus, les modules éducatifs d'insulinothérapie fonctionnelle devraient intégrer des exemples alimentaires et d'activité physique proches de la réalité des personnes âgées. On pourrait imaginer une offre éducative spécifique à la prévention des hypoglycémies chez les patients diabétiques âgés proposée à chaque modification de traitement intégrant des insulinosécréteurs dont l'insuline. Puis la possibilité suite à ce premier partage de solliciter les soignants éducateurs pour refaire le point des stratégies testées par le patient dans sa vie de tous les jours et adapter en conséquence. Ce relais pourrait être fait par les soignants intégrés dans le parcours de soins du patient comme le médecin traitant, le pharmacien d'officine, l'IDE à domicile, les équipes soignantes des EPHAD... Cet accompagnement pourrait être proposé au patient et à son entourage pour optimiser la prise en charge des hypoglycémies.

Il conviendra ensuite d'évaluer si le parcours éducatif ciblant la gestion des hypoglycémies auprès des patients âgés est un facteur diminuant la fréquence des HS et/ou le recours à l'hospitalisation.

8. Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention des hypoglycémies sévères chez le patients DT2 âgés

Le pharmacien d'officine est l'un des professionnels de santé que les patients rencontrent le plus souvent en dehors du passage IDE à domicile. En effet, en passant une simple porte il est possible de se retrouver en face d'un professionnel de santé sans attente et sans rendez-vous. Cette proximité fait du pharmacien d'officine un relai dans la prise en charge du patient. L'officine n'est pas seulement un lieu de dispensation de médicament mais est aussi un lieu d'informations et d'échanges. Le pharmacien peut aussi être un des membres de l'équipe éducative avec les autres professionnels de santé afin de garantir une harmonisation des messages délivrés au patient, de renforcer les capacités du patient dans la gestion de ces médicaments et soutenir sa motivation à prendre soin de sa santé.

Le pharmacien d'officine peut intervenir dans la prévention des hypoglycémies. Il peut déterminer la fréquence des hypoglycémies, la sévérité, leur cause et leur mode de prise en charge par des outils mis à leur disposition (exemple : questionnaire disponible via les laboratoires pharmaceutiques, cf annexe 7).

Dans un premier temps, le pharmacien d'officine peut détecter les patients à risque d'hypoglycémie sévère :

- Age du patient
- Patient vivant isolé ou sans présence d'un entourage proche
- Habitudes alimentaires
- Le type de traitement antidiabétique et le mode de prise du patient dans son quotidien.

De plus, avec les prescriptions ou l'accès au dossier pharmaceutique, le pharmacien peut mettre en évidence la présence de comorbidité dont l'impact sur les hypoglycémies n'est pas à négliger et vice versa. Dans la mesure du possible, il est intéressant pour le pharmacien d'avoir accès aux valeurs biologiques comme l'hémoglobine glyquée, le relevé de ASG (apporté par le patient) et si possible la valeur du DFG. Dans certaine officine, les patients viennent directement récupérer leur résultat biologique, donnant l'opportunité au pharmacien d'avoir accès à ces données.

Ensuite, le pharmacien pourra se mettre en lien avec les médecins généralistes ou diabétologues afin de les informer sur les risques d'hypoglycémies encourus par le patient pour prévenir

ensemble, par exemple si le pharmacien identifie une non adaptation de la posologie d'un insulinosécréteur aux apports glucidiques et/ou à l'intensité de l'activité physique et/ou évolution de la fonction rénale ou autres comorbidités. Il pourra aussi proposer si besoin d'instaurer un passage IDE si difficulté de compréhension, isolement, de réalisation des injections, de l'ASG... de besoin d'un relai au domicile.

Dans un second temps, le pharmacien pourra informer le patient et, dans la mesure du possible son entourage, sur :

- Les signes cliniques de l'hypoglycémie : sueurs, pâleur, palpitations, tremblements, vision floue, trouble de la parole...
- Les risques encourus neurologique et cardiovasculaires
- La conduite à tenir en cas d'hypoglycémie : cesser toute activité, vérifier la glycémie capillaire avant et après re-sucrage
- Les traitements possibles : 15 gr de sucres rapides (3 morceaux de sucre, un verre de jus fruité ou de soda...)

Des recommandations pourront être proposées au patient:

- De porter une carte mentionnant son traitement par insuline
- De toujours avoir du sucre sur lui
- De conserver du glucagon au réfrigérateur si le patient est sous insuline, et de vérifier si le patient et l'entourage connaissent les modalités d'injection
- D'adapter l'injection d'insuline et les ADO insulinosécréteurs en fonction des glucides des repas, et de l'activité physique
- D'éviter l'alcool (en cas de consommation d'alcool, préconiser de manger des féculents en même temps)
- De renforcer les ASG si le patient perçoit peu ses hypoglycémies et de les noter dans un carnet
- D'analyser les causes de l'hypoglycémie pour mettre en place des stratégies préventives

Ce qui paraît le plus aidant dans la position du pharmacien d'officine est la possibilité après ces premières informations, harmonisées avec celles des autres soignants, de revoir le patient tous les mois pour évaluer avec lui l'impact de ses apprentissages et des tests réalisés dans sa vie afin de lui permettre d'affiner ses ajustements (alimentation, doses, pratique

d'activité physique). Ce sera ces petits pas qui permettront au patient de petit à petit devenir plus à l'aise et d'anticiper les hypoglycémies.

Il existe déjà des offres éducatives par des diététiciennes pour les patients diabétiques mais dans ce cas le besoin n'est pas uniquement dans la reconnaissance des glucides mais aussi dans le couplage de cette reconnaissance aux adaptations posologiques des traitements médicamenteux d'où l'importance de créer une proposition éducative mixte nécessitant l'expertise de différents professionnels et une diffusion des messages transmis au patient à ses professionnels de terrain.

CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE PAR : Marine BARBIER

TITRE : Qui sont les patients diabétiques de type 2 à risque d'hypoglycémie sévère ?

Analyse de la cohorte grenobloise

CONCLUSION :

Les hypoglycémies sévères constituent un risque redouté par les patients diabétiques et leurs professionnels de santé. Ce risque est, de plus, au cœur du débat dans les choix des traitements antidiabétiques, en particulier pour les patients diabétiques de type 2. Le taux d'incidence calculé est de l'ordre de 0,48% à 3,08% par patient diabétique par an. Face aux conséquences médico-économiques des hypoglycémies sévères, la compréhension de ces événements est de nouveau devenue une thématique de recherche pour les équipes médicales. Une des questions est : qui sont les patients qui font des hypoglycémies sévères ?

L'objectif principal de cette étude rétrospective était d'identifier, au sein du bassin grenoblois, le ou les phénotypes des patients DT2 à risque d'hypoglycémie sévère (données démographiques, biologiques, cliniques, causes de survenue dont médicamenteuses). L'objectif secondaire est d'analyser le sous-groupe de patients diabétiques de type 2 de plus de 75 ans afin d'évaluer la prévalence dans cette population de survenue d'hypoglycémies sévères et d'améliorer la compréhension de leurs causes.

Cette étude s'appuie sur la base de données de l'étude rétrospective « Hypoglycémies iatrogènes sévères chez les patients diabétiques de type 2 : Fréquence de survenue, circonstances et coûts médico-économiques »^[9], réalisée sur une année (2010) sur le bassin grenoblois. Les critères retenus ont été définis à partir des données de la littérature auxquelles ont été rajoutés des critères explicatifs manquants dans ces données disponibles.

Les patients sujets à ces événements sont majoritairement des hommes (53,8%) ayant une moyenne d'âge de 73,5 ans. La population de plus de 75 ans est représentée dans près de la moitié des cas avec un âge moyen 82,2 ans et une majorité de femmes (48,9%). Les patients vivent de façon isolée avec un passage d'IDE, l'entourage proche étant secondairement représenté. De façon générale, les patients présentent au moins deux antécédents cardiovasculaires et une insuffisance rénale modérée. Une insulinothérapie était impliquée dans 55% des cas, dont plus d'un tiers en monothérapie. Le répaglinide semble être la deuxième classe d'antidiabétique présentant le plus grand risque d'hypoglycémie sévère après l'insuline par rapport à son taux de prescriptions. Les hypoglycémies ont principalement eu lieu entre 12h et 20h dont plus d'un tiers en 16h et 20h. La cause principale est un manque d'apport

alimentaire suivi ou non par la prise du traitement. La prise en charge post-événement constituait principalement à l'arrêt d'ADO ou la diminution des doses d'insuline, et la mise en place d'une surveillance régulière de la glycémie.

Ces résultats mettent en évidence que la population soumise aux hypoglycémies sévères est constituée de patients de plus de 70 ans du fait surtout du manque d'adaptation de leur antidiabétique aux apports glucidiques et aux activités du quotidien. En effet, la plupart des patients retrouvés dans cette étude n'ont pas de situation physiologique alarmante (insuffisance rénale modérée, peu de comorbidités) et le plus souvent des passages IDE à domicile.

La problématique semble donc résider plus sur une nécessité de repenser les actions de prévention dont l'organisation au sein du parcours de soin du patient d'accompagnement éducatif de proximité centré sur cette thématique de l'hypoglycémie ciblant les personnes âgées même si pas ou peu de comorbidités et lors d'instauration de médicaments insulinosécréteurs dont l'insuline sans oublier le répaglinide. Une offre éducative de suivi est aussi à envisager pour prévenir les hypoglycémies sévères dans la durée.

Dans le parcours de soin du patient âgé DT2, la position du pharmacien d'officine semble propice en relai d'une action éducative pluriprofessionnelle pour envisager un suivi avec une évaluation tous les mois des apprentissages et des tests réalisés dans la vie quotidienne du patient afin de lui permettre d'affiner ses ajustements (alimentation, doses, pratique d'activité physique). Ce sera ces petits pas qui permettront au patient de petit à petit devenir plus à l'aise et d'anticiper les hypoglycémies.

Une perspective à ce travail serait, après mise en place d'un parcours éducatif ciblant la thématique des hypoglycémies auprès des patients DT2 âgés de plus de 70 ans, de réévaluer la fréquence des hypoglycémies sévères du bassin grenoblois dans cette population.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 26/06/17

LE DOYEN
Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE
Pr. Michel SEVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
C.H.U. de GRENOBLE
POLE PHARMACIE
Pr. Benoit ALLENET
N° ordre section : 90767-H
N° RPPS : 10001831758
Dr. Benoit ALLENET

BIBLIOGRAPHIE

1. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2005;28:1245-49
2. Sheila Ardigo, Jacques Philippe, Hypoglycémie et diabète. *Rev Med Suisse* 2008;4:1376-1382
3. Zamitt N, Frier B. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2948-2961
4. Ardigo S, Philippe J. Hypoglycémie et diabète. *Revue médicale suisse*. 2008, Vol. 4, 160, pp. 1376-1382.
5. Glasser L, Alt-tebacher M, Schlienger JL. Iatrogenic hypoglycemias. *Médecine des maladies métaboliques*. 2011;5(4):377-81
6. Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble. Hypoglycémie (206). Disponible sur :
<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/corpus/disciplines/endoc/nutrition/206/leconimprim.pdf> (consulté le 13.10.2013)
7. Pierre I. Hypoglycémies : principales étiologies et hypoglycémies iatrogènes. Thèse d'exercice en pharmacie : Nancy : Université de Lorraine faculté de pharmacie ; 2015. Disponible sur :
http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2015_PIERRE_ISABELLE.pdf (consulté le 30.05.16)
8. White NJ, Warrel DA, Chantavanich P, Looareesuwan S, Warrel MJ, Krishna S et al. Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria. *New Engl J Med* 1983;309(2):61-6
9. Sacareau J. Hypoglycémies iatrogènes sévères chez les patients diabétiques de type 2 : Fréquence de survenue, circonstances et coûts médico-économiques. Thèse d'exercice en Pharmacie : Grenoble : Université Josph Fourier ; 2012
10. A.Grimaldi, G.Slama, N.Tubiana-Rufi, A.Heurtier, J.L.Selam, A.Scheen, C.Sachon, B.Vialettes, J.J.Robert, L.Perlemuter. L'hypoglycémie du patient diabétique. *Alfediam*. 2008.
11. Hypoglycémies d'origine médicamenteuse. *La revue Prescrire*. septembre 2008, p. 669
12. Mura MH, Coto-yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):741-45

13. A.Sarayaa, M.Yokokuraa, T.Gonoib, S.Seinoa. Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and beta-cell. Science Direct. European Journal of Pharmacology 497 (2004), 18 June 2004.
14. Berit Inkster MRCP, Nicola N Zammitt MD FRCPE & Brian M Frier BSc(Hons). MD FRCPE FRCPG (2012). Drug-induced hypoglycaemia in type 2 diabetes. Expert Opinion on Drug Safety. 11:4, 597-614
15. André J. Scheen. Utilisation des antidiabétiques oraux en cas d'insuffisance rénale. Rev Med Suisse. 2012;1614-1620
16. Wright AD, Cull CA, Macleod KM; for the UKPDS G. Hypoglycemia in type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. J Diabet Complications. 2006;20(6):395-401
17. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002;25(10):1737-43
18. Vexiau P, Mavros P, Krishnarajah G, et al. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in france. Diabetes Obes Metab. 2008;10(Suppl 1):16-24
19. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia. 2007;50:1140-7
20. Leese GP, Wang J, Broomhall J, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Care. 2003;26(4):1176-80
21. Seck T, Nauck M, Sheng D, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. Int J Clin Pract. 2010;64(5):562-76
22. Charpentier G, Fleury F, Kabir M, et al. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. Diabet Med. 2001;18(10):828-34
23. Marre M, Shaw J, Brandle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). Diabet Med. 2009;26(3):268-78

24. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jun 16;379(9833):2270-8
25. Tan A, Holmes HM, Kuo YF, Raji MA, Goodwin JS. Coadministration of cotrimoxazole with sulfonylureas : hypoglycemia events and pattern of use. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015 Feb;70(2):247-54
26. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). 2008:1-278
27. Rave K, Flesch S, Kühn-Velten WN, et al. Enhancement of blood glucose lowering effect of a sulfonylurea when coadministered with an ACE inhibitor: results of a glucose-clamp study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005 Sep-Oct;21(5):459-64
28. Niemi M, Backman JT, Neuvonen P.J. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide : potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia*, 2003; 46 (3): 347-351
29. Khamaisi M, Leitersdorf E. Severe hypoglycemia from clarithromycin-repaglinide drug interaction. *Pharmacotherapy*. 2008 May;28(5):682-4
30. Roustit M, Blondel E, Villier C, Fonrose X, Mallaret MP. Symptomatic hypoglycemia associated with trimethoprim/sulfamethoxazole and repaglinide in a diabetic patient. *Ann Pharmacother*. 2010 Apr;44(4):764-7
31. Williams SA, Pollack MF, Dibonaventura M. Effects of hypoglycemia on health-related quality of life, treatment satisfaction and healthcare resource utilization in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Mar;91(3):363–70
32. Williams SA, Shi L, Brenneman SK, Johnson JC, Wegner JC, Fonseca V. The burden of hypoglycemia on healthcare utilization, costs, and quality of life among type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications*. 2012 Oct;26(5):399–406.
33. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and Cardiovascular Risks. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl 2):S132-S137
34. Alex J Graveling and Brian M Frier. Does hypoglycaemia cause cardiovascular events?. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2010;10: 5-8
35. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39

36. J.-C. Lachéradé. Les conséquences de l'hypoglycémie. Consequences of hypoglycemia. Elsevier Masson. Réanimation (2008) 17, 437-441
37. Gruetter R, Ugurbil K, Seaquist ER. Steady-state cerebral glucose concentrations and transport in the human brain. J Neurochem. 1998;70:397-408
38. Choi IY, Lee SP, Kim SG, Gruetter R. In vivo measurements of brain glucose transport using the reversible Michaelis-Menten model and simultaneous measurements of cerebral blood flow changes during hypoglycemia. J Cereb Blood Flow Metab. 2001;21:653-63
39. S Halimi. Acute consequences of hyperglycaemia in diabetic patients. Diabetes Metab. 2010 Oct;36 Suppl 3:S75-83
40. 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;36:1384-95
41. Leese GP, Wang J, Broomhall J et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. Diabetes Care. 2003 Apr;26(4):1176-80
42. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia. 2007 Jun;50(6):1140-7
43. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, et al. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. Diabetes Care. 2012 May;35(5):972-5
44. Bonds DE, Miller ME, Dudl J, et al. Severe hypoglycemia symptoms, antecedent behaviors, immediate consequences and association with glycemia medication usage: Secondary analysis of the ACCORD clinical trial data. BMC Endocrine Disorders. 2012;12:5
45. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JD et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358(24):2545-59
46. Orozco-Beltrán D, Mezquita-Raya P, Ramírez de Arellano A, Galán M. Self-Reported Frequency and Impact of Hypoglycemic Events in Spain. Diabetes Therapy. 2014;5(1):155-168
47. EASD (2015 ; Stockholm). Chevalier N, Böhme P, Durand-Lugger A-S et al. Incidence, predictive factors and direct costs of severe hypoglycemia-results from the prospective

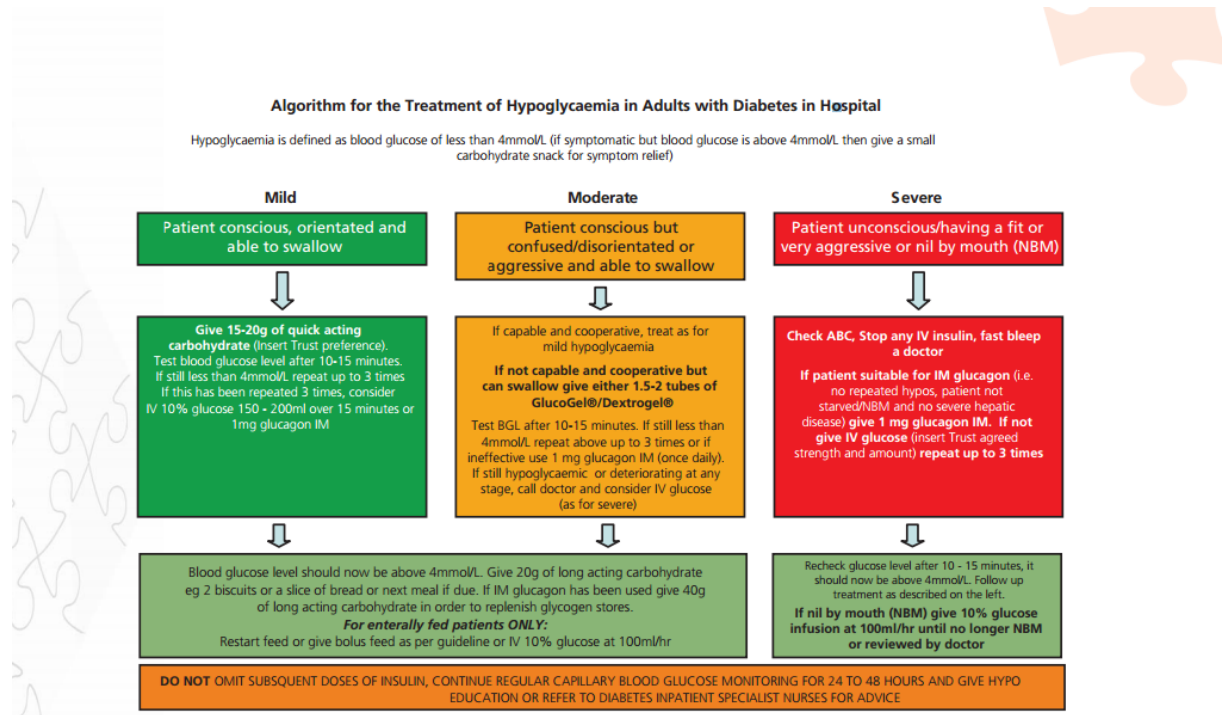
48. RG Mccoy, KJ Lipska, X Yao, H Van Houten, ND Shah. Glycemic Overtreatment and Severe Hypoglycemia among Adults with Non-insulin-requiring Type 2 Diabetes. DIABETES, 2015
49. Calcul de la clairance de la créatinine selon Cockcroft & Gault et MDRD. Disponible sur : http://publication.radioanatomie.com/002_manipulateurs/calcul-de-la-clairance-de-la-creatinine.php (consulté le 15.03.13)
50. Quilliam BJ, Simeone JC, Ozbay AB, Koqut SJ. The incidence and costs of hypoglycemia in type 2 diabetes. Am J Manag Care. 2011;17(10):673-80
51. InVS > Le diabète > Etude ENTRED 2007-2010. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Etudes-Entred/Etude-Entred-2007-2010/Resultats-epidemiologiques-principaux-d-Entred-metropole> (consulté le 15.09.13)
52. Isabelle Robert-Bobée. Projections de population 2005-2050 Vieillessement de la population en France métropolitaine. Disponible sur : http://www.insee.fr/fr/ffc/docs_ffc/ecostat_d.pdf (consulté le 04.11.15)
53. Mahmood Kazem, Fen Ye, Mehul Dalal : incidence of hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus recently initiating basal insulin in a real-world us setting
54. Owens DR, Luzio SD, Ismail I, et al. Increased prandial insulin secretion after administration of a single preprandial oral dose of repaglinide in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2000;23:518-23
55. Vexiau P, Mavros P, Krishnarajah G, Lyu R, Yin D. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. Diabetes Obes Metab. 2008;10 suppl1 :16-24
56. Holstein A, et al. Severe sulfonylurea-induced hypoglycemia : A problem of uncritical prescription and deficiencies of diabetes care in geriatric patients. Expert Opin Drug Saf. 2010;9:675-81
57. Zaccardi F, Davies MJ, Dhalwani NN et al. Trends in hospital admissions for hypoglycaemia in England: a retrospective, observational study. Lancet Diabetes Endocrinol 2016 ; 4: 677-85
58. Bettina Köhler Ballan, Christel Tran, Luz Perrenoud, Ulrich M. Vischer. Hypoglycémie sévère chez le patient diabétique de type 2 âgé : quelle prévention ? Rev Med Suisse. 2011;2166-2169
59. Tancredi M et coll. : Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 ; 373 : 1720-1732

60. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patientcentered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012;55(6):1577-96
61. HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_synth_diabete_type_2_objectif_glycemique_messages_cles.pdf (consulté le 25.05.16)
62. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19:232-240
63. Atlas du diabète de la FID 5^{ème} édition. Disponible sur :
<file:///C:/Users/Admin/Downloads/IDFAtlas2011FR.pdf> (consulté le 10.04.15)
64. Clerc D, Hugli O, Trueb L, Yersin B. Place de l'octréotide dans le traitement des hypoglycémies induites par les sulfonyles. *Revue Medicale Suisse*. 2008;4:1764-67
65. Gao Y, Yoon KH, Chuang LM, et al. Efficacy and safety of exenatide in patients of asian descent with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin or metformin and a sulphonylurea. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83(1):69-76
66. Prise en charge hypoglycémie par la Société Française d'Endocrinologie :
<http://www.sfendocrino.org/article/390/item-206-ndash-hypoglycemie> (consulté le 19/06/17)

ANNEXES

Annexe 1 : Algorithme de la prise en charge de l'hypoglycémie chez les patients diabétiques au sein des hôpitaux

Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group. The Hospital Management of Hypoglycaemia in Adults with Diabetes Mellitus. NHS. 2013



Annexe 2 : Description des médicaments non antidiabétiques qui induisent des hypoglycémies

| Classe médicamenteuse | Médicament | Mécanisme | Données |
|-----------------------|--|---|--|
| Antiarythmique | Cibenzoline Disopyramide Quinine Flécaïne | Pharmacodynamie : hyperinsulinisme provoqué par la stimulation de la sécrétion d'insuline ou de la réduction de sa dégradation. | Cibenzoline : personnes âgées, insuffisance rénale ^[7] Disopyramide : rare cas d'hypoglycémie, sous insuffisance rénale ou hépatique ^[7] Quinine : Dans une étude réalisée chez 151 patients traités pour paludisme, une hypoglycémie associée à une hyperinsulinémie a été décrite chez dix-sept patients ^[8] |
| Hypotenseur | Béta-bloquant Inhibiteur Enzyme de Conversion (IEC) | La sécrétion d'insuline est en général inhibée par les effets alpha adrénergiques des catécholamines et facilitée par les effets beta adrénergiques. Ainsi les béta-bloquants sont connus pour être pourvoyeurs d'hyperglycémie et peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie chez les patients diabétiques. Des essais ont montré que les IEC diminuent parfois la glycémie chez des patients non diabétiques et chez des patients diabétiques. Au vue de la présence du système rénine angiotensine dans les ilots pancréatiques, les IEC mais aussi les sartans auraient un effet bénéfique sur la fonction des cellules β ^{[7], [9]} . Mécanisme invoqué : augmentation de la sensibilité à l'insuline ^[10] , reste discuté. | Des cas sporadiques d'hypoglycémie ont été retrouvés, notamment chez des patients non diabétiques en post opératoire ou lors d'un exercice physique. Les bêtabloquants non cardiosélectifs semblent plus souvent responsables d'hypoglycémies que les bêtabloquants cardiosélectifs ^[9] La survenue d'un malaise hypoglycémique provoqué par un IEC semble rare. |

| | | | |
|-------------------|--|---|---|
| Antiinflammatoire | Aspirine Indométacine (AINS) | Pharmacodynamie : diminution de la glycémie par la stimulation de la recapture du glucose au niveau musculaire et par la stimulation de la sécrétion d'insuline post-glucose chez le sujet normal et le diabétique. Mécanisme supposé : augmente la sécrétion d'insuline par le pancréas, diminue la clairance de l'insuline, diminue la néoglucogénèse et augmente la recapture périphérique du glucose. | La baisse de glycémie est rarement symptomatique et s'observe essentiellement quand les doses sont importantes ou si le patient est insuffisant rénal ^[11] |
| Antalgique | Tramadol | Pharmacodynamie : augmente l'utilisation du glucose par les tissus périphériques via un mécanisme non insulino-dépendant et inhibe la néoglucogénèse. | Hypoglycémies observées chez les patients âgés et les patients diabétiques. Le tramadol est métabolisé par les isoenzyme CYP 3A4 et CYP 2D6 du cytochrome P450. Les médicaments inhibiteurs de ces isoenzymes favorisent l'accumulation du tramadol et augmentent les risques d'effets indésirables dont des hypoglycémies ^[11] |
| Antiinfectieux | Sulfamide antibactérien Pentamide | Susceptible de diminuer la glycémie, mais les conséquences cliniques s'observent surtout chez les patients diabétiques traités. Peut être responsable d'accident hypoglycémique suivi secondairement du développement d'un diabète sucré. Cet effet apparemment paradoxal semble être lié à un effet cytotoxique sur les cellules β des îlots de Langerhans, la cytolyse pancréatique libérant l'insuline des cellules β . La chute de la glycémie survient 1 à 2 heures après la prise de | Cotrimoxazole (Sulfaméthoxazole, triméthoprime) : des cas d'hypoglycémie ont été observés chez les patients non diabétiques. Ils apparaissent habituellement après quelques jours de traitement ^[11] . La clarithromycine, l'éthionamide et le voriconazole sont parfois à l'origine d'hypoglycémies ^[11] . La fréquence est rare ^[12] . |

| | | | |
|----------------|---|---|---|
| | | pentamidine et s'accompagne de taux élevés inappropriés d'insuline circulante. | |
| | Fluoroquinolones | Le mécanisme pharmacodynamique s'expliquerait par sa propension à stimuler les cellules-β du pancréas induisant ainsi une libération accrue d'insuline. Ces fluoroquinolones, par exemple, la lomefloxacin et gatifloxacin, ont été signalées à risque d'induire des hypoglycémies en inhibant les canaux KATP dépendants des cellules-β du pancréas ^[13] . | Aucune incidence n'a été retrouvée (une dizaine de cas rapportés retrouvés dans la littérature – données du service de pharmacovigilance CHU Grenoble). |
| | Tétracyclines (Doxycycline) | Induisent une insuffisance hépatique. | Il s'agit de cas qui restent isolés. |
| Antidépresseur | ISRS (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine) : Fluoxétine | Peuvent être à l'origine de perturbation de la glycémie chez le sujet diabétique. La sérotonine conduit à la libération d'endorphine en se fixant sur les récepteurs 5-HT7 et stimule ainsi l'utilisation du glucose au niveau du muscle par l'activation de récepteurs opioïdes. Ce mécanisme n'est ni dose-dépendant, ni insulino-dépendant. L'hypoglycémie induite par la sérotonine n'est donc pas due à un défaut en hormones de contre-régulation, la sécrétion de celles-ci étant maintenue, voire supérieure chez un sujet sous sérotonine en cas d'épisodes hypoglycémiques répétés ^[9] . | Aucune fréquence n'a été retrouvée dans la littérature. |

Annexe 3 : Les hypoglycémies par interactions médicamenteuses (IM) AD et traitement non antidiabétique

| Classe pharmacologique/ molécules | Métabolisation/élimination | Interactions médicamenteuses (IM) | Données littéraires IM et risques hypoglycémies |
|---|--|---|---|
| Sulfonylurée <i>Glicazide,</i> <i>glibenclamide,</i> <i>glimepiride,</i> <i>glipizide</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Métabolisation hépatique • Elimination urinaire | <ul style="list-style-type: none"> • Perturbation métabolisme, augmentation de la biodisponibilité : <ul style="list-style-type: none"> - antifongiques azolés (<i>miconazole, fluconazole</i>) (augmentation ½ vie sulfamide) - phénylbutazone (déplacement de leurs liaisons protéines plasmatiques et/ou diminution élimination) - <i>bortézomib</i> (inhibiteur isoenzyme 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 cytochrome P450) • Amélioration tolérance glucose (donc diminution des besoins en insuline) : IEC • Potentialisation action <i>glibenclamide</i> : ciprofloxacine • Médicaments qui exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle : les AINS, les IEC, les sartans, l'aliskirène et les diurétiques : accumulation métabolites sulfamides | <p>Glipizide-Cotrimoxazole ^[25] : 66 ans ou plus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux de prescription de 2008 à 2010 : 16,9 % (de 4,0 % à 35,9 %) • Odds ratio : 3,89 (IC 95 % = 2,29 à 6,60) <p>Glipizide-Agent antimicrobien : (Ciprofloxacine, clarithromycine, levofloxacine, cotrimoxazole) : De 2006 à 2009 pour les patients de 66 ans ou plus, hypoglycémie avec passage aux urgences ou hospitalisations, odds ratio (par rapport à amoxicilline, azithromycine, cephalexine) ^[26]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clarithromycine : 3,96 • Levofloxacine : 2,60 • Cotrimoxazole : 2,56 • Métroindazole : 2,11 • Ciprofloxacine : 1,62 <p>Glibenclamide-Enalapril ^[27] : 9 volontaires sains normotendus (27 ans +/- 3 ans), 5 mg d'énalapril pendant 5 jours, 4ème jour 3,5 mg de glibenclamide + 10 mg d'énalapril :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aire sous la courbe glibenclamide avec énalapril / placebo <ul style="list-style-type: none"> - + 48% de 0 à 90 min - + 40 % de 0 à 120 min - + 27 % de 0 à 180 min - + 19 % de 0 à 240 min - = de 0 à 600 min |

| | | | |
|--|---|--|--|
| <p>Insulinosécréteur non sulfamidé</p> <p><i>repaglinide</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> • Métabolisation hépatique par plusieurs isoenzyme du cytochrome P450 : <ul style="list-style-type: none"> - Essentiellement par le CYP 2C8 - Plus faiblement par le CYP 3A4 • Etude in vitro : repaglinide substrat permettant sa capture active par le foie via une protéine de transport des anions organiques dénommée OATP1B1) | <ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteur isoenzyme CYP 2C8 : <i>gemfibrozil, triméthoprim</i> • Inhibiteur isoenzyme CYP 3A4 : <i>clarithromycine, kétoconazole, itraconazole</i> • Substrat inhibant la protéine OATP1B1 induisant une augmentation plasmatique du repaglinide: <i>ciclosporine</i> | <p>Repaglinide-Gemfibrozil et/ou itraconazole :</p> <p>12 volontaires, traitement de 3 jours puis prise de repaglinide 0,25 mg au 3ème jour ^[28] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aire sous la courbe : <ul style="list-style-type: none"> - Itraconazole : multipliée par 1,4 - Gemfibrozil : multipliée par 8,1 - Itraconazole + gemfibrozil : multipliée par 19,4 • Concentration plasmatique repaglinide à 7h <ul style="list-style-type: none"> - Gemfibrozil : multipliée par 28,6 - Itraconazole + gemfibrozil : multipliée par 70,4 <p>Repaglinide-clarithromycine : 1 patient de 80 ans, IR terminale, 0,5 mg de repaglinide 3 fois par jour depuis 2 ans, introduction clarithromycine 500 mg 2 fois par jour : 2 hypoglycémies sévères, injection glucose par voie IV, arrêt repaglinide et pas de nouvelle hypoglycémie ^[29]</p> <p>Repaglinide-cotrimoxazole : 1 patient de 76 ans, fonction rénale altérée, 1 mg de repaglinide 3 fois par jour. 5 jours après introduction Trimethoprim/sulfamethoxazole (infection voie urinaire) hypoglycémie qui a nécessité l'administration de glucose par voie IV. Accumulation trimethoprim à cause de la fonction rénale altérée + inhibition iso enzyme 2C8 ^[30].</p> |
| <p>Biguanide</p> <p><i>metformine</i></p> | <p>Elimination urinaire sous forme inchangée</p> | <p>Médicaments induisent une insuffisance rénale (surdosage en metformine) exposent surtout à un risque d'acidose lactique plus qu'à un risque d'hypoglycémie.</p> | |

| | | | |
|---|--|---|--|
| <p>Inhibiteur des alphas-glucosidases</p> <p><i>Acarbose</i></p> <p><i>miglitol</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Acarbose</i> : métabolisation dans la lumière intestinale • <i>Miglitol</i> : -presque totalement absorbé après prise orale, -Éliminé par voie urinaire sous forme inchangé | <p>Peu d'interactions médicamenteuses.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Association à un sulfamide hypoglycémiant, à la metformine ou à l'insuline, la glycémie peut baisser et conduire à une hypoglycémie • <i>Néomycine</i> : réduction plus importante de la glycémie post-prandiale • <i>Colestyramine</i> : diminution absorption intestinale de l'acarbose et du miglitol. | |
| <p>Incrétino-mimétiques</p> <p><i>Exenatide,</i></p> <p><i>liraglutide</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Exenatide</i> : Elimination au niveau rénal • <i>Liraglutide</i> : Elimination urinaire et fécale | <p>Association <i>exenatide</i> et sulfamide hypoglycémiant multiplie par trois le risque d'hypoglycémie</p> | |
| <p>Inhibiteur de la DPPIV</p> <p><i>Sitagliptine</i></p> <p><i>Saxagliptine</i></p> <p><i>Vildagliptine</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Sitagliptine</i> : métabolisée en partie par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 avec une contribution du CYP2A8, élimination urinaire sous forme inchangée • <i>Vildagliptine</i> : métabolisation par hydrolyse | <p>Sitagliptine : Chez les patients ayant une fonction rénale normale, le métabolisme, y compris via le CYP3A4, ne joue qu'un faible rôle dans la clairance de la sitagliptine. Le métabolisme peut jouer un rôle plus important dans l'élimination de la sitagliptine dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère ou terminale. Pour cette raison, chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et terminale, il est possible que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, la clarithromycine) puissent modifier la pharmacocinétique de la sitagliptine. Les effets des inhibiteurs puissants du CYP3A4 dans le cadre d'une insuffisance rénale n'ont pas été évalués dans les études cliniques.</p> | |

Annexe 4 : Hypoglycémie sous glibenclamide

Table 2. RCTs comparing glibenclamide with other anti-hyperglycaemic agents.

| Title | Author, Ref. | Number | Hypo rate of glibenclamide group | Reduction in HbA1c in glibenclamide group |
|---|---|-----------------------------|---|--|
| Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glibenclamide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomised, double-blind, non-inferiority trial | Archavaleta R, Seck T, Chen Y | 879 | 22% over 30 weeks | Baseline 7.5% Reduction 0.54% |
| Liraglutide provides similar glycaemic control as glibenclamide (both in combination with metformin) and reduces body weight and systolic blood pressure in Asian population with type 2 diabetes from China, South Korea and India: a 16-week, randomised, double-blind, active control trial(*) | Yang W, Chen L, Ji Q [49] | 929 | 19% minor hypo + 2 severe hypos over 16 weeks | Baseline 8.5% Reduction 1.3% |
| Patient-reported outcomes in patients with type 2 diabetes treated with liraglutide or glibenclamide, both as add-on to metformin | Hemarsen K, Kolotkin RL, Hammer M | 812 of 1091 in LEAD 2 trial | Perceived hypo lower for liraglutide than glibenclamide on DTSQ score | |
| Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glibenclamide, with no weight gain: results from a 2-year study | Matthews DR, Dejager S, Ahren B [60] | 3118 | 18.2% over 2 years | Baseline 7.3% Reduction 0.1% |
| Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs glibenclamide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy | Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B [58] | 2789 | 16.2% over 52 weeks, 10 episodes of severe hypo | Baseline 7.3% Reduction 0.53% |
| Liraglutide versus glibenclamide monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, Phase III, double-blind, parallel-treatment trial | Garber A, Henry R, Ratner R | 746 | 2.4% over 52 weeks, 1.96 events per patient-year | Baseline 8.4% Reduction 0.51% |
| Efficacy of glibenclamide/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus | Gonzalez-Ortiz M, Guerrero-Romero JF, Vidante-Ortiz R | 152 | 17.1% over 1 year | Baseline 9.4% Final HbA1c 7.2% |
| Improved glycaemic control by addition of glibenclamide to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients | Charpentier G, Fleury F, Kabir M [28] | 372 | 13% Glibenclamide (3 pts had severe), 22% comb (2 pts had severe) over 5 months | Baseline 6.5% (glib) 6.4% (mf+g) Change in HbA1c +0.27% (glib) -0.74% (mf+g) |

**Annexe 5 : Prévalence et caractéristiques des patients à risques d'hypoglycémies sévères :
synthèse des études disponibles jusqu'en 2017**

1. Etude Ecossaise: Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes a population-based study of health service resource use [41].

Publiée en Avril 2003, étude de juin 1997 à mai 1998.

Objectif de l'étude

Déterminer l'incidence, les facteurs prédisposant, et les coûts des traitements d'urgence de l'hypoglycémie grave chez les personnes atteintes de diabète de type 1 et de type 2 en Ecosse.

Définition hypoglycémie sévère

L'hypoglycémie sévère était définie comme ayant nécessité une aide d'urgence par le personnel du Ninewells Hospital Medical School (NHS).

Population d'analyse

Période analysée : de juin 1997 à mai 1998 inclus dans la région de Tayside. Parmi les 367 051 personnes que compte cette population, 8 655 personnes étaient atteintes de diabète (0,26 % de patient DT1 et 2,09 % de DT2).

Méthodologie des auteurs

Pour identifier les patients DT1 et DT2 ayant eu des hypoglycémies sévères, les auteurs ont utilisé deux registres issus de la collaboration du DARTS (Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland) et du MEMO (Medecine Monitoring Unit).

Les critères retenus pour les patients DT1 sont les suivants : un diabète diagnostiqué avant 35 ans avec un besoin en insuline et/ou un diagnostic à tout âge avec des preuves de cétonuries et des besoins en insuline dans les 28 jours qui suivent le diagnostic. Pour les patients DT2

- DT2 sous insulinothérapie
- DT2 sous sulfonylurée
- DT2 sous autres traitements : metformine, glitazone ou régime seul.

Chaque dossier a été analysé par des infirmières dédiées afin de récolter l'ensemble des informations.

Données recueillies : date, heure, cause, glycémie, durée de l'événement hypoglycémique, nature des traitements et l'hémoglobine glyquée.

Résultats

Profil de la population et facteurs de risques identifiés

977 DT1 et 7678 DT2, âge moyen respectivement de 33,1 et **65,8 ans**. La **durée moyenne du diabète** pour le DT1 est de 17 ans et de **8 ans pour les DT2**.

Dans la population DT2, 132 cas d'évènements hypoglycémiques sévères ont été relevé et cela concernait 91 patients DT2.

Le niveau de classe sociale ressort comme un élément ayant un impact sur la survenue d'hypoglycémies sévères. **En effet, la fréquence d'hypoglycémie sévère serait moindre chez les patients vivant au sein d'une classe sociale plutôt élevée.**

Incidence des hypoglycémies sévères en fonction du traitement médicamenteux

Taux d'incidence DT1/DT2 sous insuline : 1,15 et 1,18 % patient/an. DT2 sous metformine ou diététique : 0,05 % patient/an.

L'incidence des DT2 sous insuline est 13 fois plus importante que les DT2 sous sulfonylurée.

Trajectoire des prises en charges

Pour l'ensemble des hypoglycémies sévères, un tiers des personnes a été pris en charge par le service d'ambulance seul (SAS) : **plus de 50 % ont été hospitalisé dans le service des urgences, et près de 30 % ont été hospitalisé dans un service médicale sans passage par les soins d'urgence.**

Hémoglobine glyquée

DT1 sous insuline : 7,77% ; **DT2 sous insuline 7,87% ; DT2 sous sulfamide : 8,00% ; DT2 sous meftormine ou diététique : 7,85%**

Conclusion

La fréquence des hypoglycémies sévères est aussi importante chez le patient DT2 sous insuline que chez le patient DT1. La prévalence de l'hypoglycémie sévère était beaucoup plus importante que dans les études d'United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). L'étude tient compte des épisodes d'hypoglycémies sévères qui ne nécessitaient pas d'admission à l'hôpital (72%), ce qui pourrait refléter la sous-déclaration de UKPDS.

Points forts/ Limites

Points forts :

- L'étude fournit des données précises sur fréquence des hypoglycémies nécessitant un traitement d'urgence.
- Le système d'identification des patients diabétiques (critères de recherches) et l'analyse des dossiers par des infirmières.

Limites :

- Les épisodes d'hypoglycémie traités soit au travail ou la maison, par la famille ou les amis, n'ont pas été enregistrés et peuvent entraîner une sous-estimation des taux d'hypoglycémies sévères.
- L'analyse des dossiers, les heures de l'évènement, les causes et la durée des évènements hypoglycémiques ont été relevés mais n'apparaissent pas dans les résultats de l'étude.
- Profil des patients non détaillés (symptômes ressentis, poly-médication, comorbidité, mode de vie...)

2. Etude Anglaise : Risk of hypoglycaemia in Types 1 and 2 Diabetes : effect of treatment modalities and their duration [42].

Publiée en Avril 2007

Objectif de l'étude

Les auteurs ont explorés l'épidémiologie des hypoglycémies chez les patients diabétiques insulino-traités pour tester l'hypothèse que le type de diabète et la durée du traitement insulinique influence le risque d'hypoglycémie.

Définition de l'hypoglycémie

Hypoglycémies légères auto-déclarées ; les hypoglycémies sévères nécessitant de l'aide pour la récupération avec une mesure du glucose interstitiel $< 3,0$ mmol/l et/ou la survenue de symptômes typiques d'une hypoglycémie.

Tous les patients ont eu une surveillance continue de la glycémie.

Population d'analyse

Il s'agit d'une étude observationnelle de 9 à 12 mois dans 6 centres du diabète. Les participants étaient âgés de 17 à 75 ans. Les utilisateurs d'insuline devaient avoir au moins deux injections quotidiennes.

Matériel et méthode

La fréquence des hypoglycémies a été enregistrée à l'aide de deux méthodes complémentaires :

- Les évènements auto-déclarés
- L'hypoglycémie par mesure biochimique, surveillance continu du glucose interstitiel (au moins 96 h pendant le mois qui suit le recrutement et en fin d'étude entre les 9^{ème} et 12^{ème} mois, pour s'assurer de la reproductibilité de la mesure)

Répartition des patients DT1 selon la durée du diabète :

- Durée diabète inférieur à 5 ans, risque d'hypoglycémie faible
- Durée diabète supérieur à 15 ans, risque d'hypoglycémie élevé.

Répartition des patients DT2 :

- Traité par sulfonyles, risque d'hypoglycémie faible
- Traité par insuline depuis moins de 2 ans, risque d'hypoglycémie faible
- Traité par insuline depuis plus de 5 ans, risque d'hypoglycémie modéré.

Les questionnaires consistaient à relever les informations sur la **durée de l'épisode hypoglycémique, la glycémie avant ou immédiatement après le traitement, l'heure de l'évènement, les symptômes, le traitement nécessaire et la prise de conscience des symptômes par le patient.**

Pour la **prise de conscience des symptômes hypoglycémiques**, les auteurs ont défini une échelle de 1 à 7, avec 1 correspondant à la pleine conscience d'apparition des symptômes hypoglycémiques et 7 l'ignorance totale des symptômes.

Résultats

Sur les 436 diabétiques, 381 participants ont fini l'étude. La répartition des patients est la suivante :

- 50 patients DT1 diabétique depuis moins de 5 ans
- 75 patients DT1 diabétique depuis plus de 15 ans
- 108 patients DT2 sous sulfonyles
- 89 patients DT2 sous insuline depuis moins de 2 ans
- 75 patients DT2 sous insuline depuis plus de 5 ans.

Démographie

L'âge était plus élevé dans le groupe DT2, avec un âge moyen de 47,2 ans pour le groupe DT1 et de **70 ans dans le groupe DT2.**

L'**IMC** était comme attendu plus important pour les **DT2 (31 kg/m² versus 27 kg/m²).**

Tous les groupes avaient une **prédominance d'homme**, avec une fréquence moyenne de **67 %**.

L'**hémoglobine glyquée** groupée d'environ 7,5%, avec 7,8 % dans le DT1 diabétique depuis plus de 15 ans et **7,7 % pour le DT2 sous insuline depuis plus de 5 ans.**

Sensibilisation face aux hypoglycémies

Le score moyen a montré que la **sensibilisation est plus élevée chez les DT2 sous sulfonylurée et ceux sous insuline depuis moins de 2 ans**. Le score le plus élevé correspondant à une faible conscience des symptômes hypoglycémique, a été obtenu chez les patients DT1 depuis plus de 15 ans.

Episodes sévères auto-déclarés

Prévalence des hypoglycémies sévères : patient DT1 depuis moins de 5 ans 22 % et de plus de 15 ans 46%. Les auteurs ont noté que la **prévalence des évènements sévères pour les DT2 sous insuline depuis plus de 5 ans est aussi importante que celle des patients DT1 depuis moins de 5 ans**.

Il n'y a pas eu de différence significative entre le groupe DT2 sous sulfonylurée et le groupe DT2 sous insuline depuis moins de deux ans (7%).

Conclusion :

Le taux d'hypoglycémie pour les patients DT2 sous insuline depuis moins de deux ans n'est pas plus élevé que les patients DT2 sous sulfonylurée. Par contre le taux d'évènement est plus faible pour les patients DT2 sous insuline depuis moins de deux ans que les patients DT1 quel que soit l'année de diagnostic. Cette tendance perdure environ pendant les trois premières années pour les patients DT2 passant à l'insuline. Les auteurs notent que la prévalence des hypoglycémies légères ou graves pour les patients DT2 sous insuline depuis plus de 5 ans est quasiment équivalente à celle des patients DT1 depuis moins de 5 ans. **Le risque d'hypoglycémie pour les diabétiques de type 2 insulino-traités augmente avec l'augmentation de la durée de traitement par l'insuline même si il reste faible durant les premières années de traitement**. Une explication pourrait être l'évolution du schéma d'insuline se rapprochant avec le temps vers un schéma basal-bolus sans que la courbe d'apprentissage de sensibilisation fonctionnelle soit suffisante pour faire augmenter les risques d'hypoglycémies.

Les patients DT1 de longue durée présentent la plus haute prévalence d'hypoglycémie sévère (soit 3,2 épisodes/an), **l'augmentation du risque d'hypoglycémie sévère avec l'augmentation de la durée du diabète**. Hypoglycémies répétées pouvant conduire à une désensibilisation.

Points forts/ Limites

Points forts :

- Surveillance continue du glucose pour corroborer l'hypoglycémie auto-déclarée
- Classification des sous-groupes DT1 et DT2 selon la durée de traitement sous insuline (lien entre risques hypoglycémique et durée d'administration de l'insuline)

Limites :

- Utilisation de la mesure en continu du glucose pour relever une hypoglycémie : artefact, erreur dans les valeurs d'enregistrement de glucose à la limite de la plage de détection, les différences entre les glycémies capillaires et la surveillance en continu
- Patients sous une seule injection d'insuline ont été exclus, donc les patients diabétiques de type 2 sous AD et insuline basale. Une population diabétique pourtant importante dont le risque d'hypoglycémie n'est pas exclu.
- Les auteurs se sont intéressés qu'aux sulfonylurées pour les AD.
- Exclusion population de plus de 75 ans
- L'analyse de la durée de l'évènement, la glycémie avant et après traitement, l'heure de l'évènement, les symptômes et les traitements nécessaires ont été relevé mais n'apparaissent pas dans les résultats.
- Profil des patients non détaillés (symptômes ressenti, poly-médication, comorbidité, mode vie...)

3. Etude Allemande: Substantial Increase in Incidence of Severe Hypoglycemia Between 1997–2000 and 2007–2010: a German longitudinal population-based study ^[43].

Publiée en 2012

Objectif de l'étude

Cette étude permet de comparer l'incidence des hypoglycémies sévères et les circonstances cliniques correspondantes dans une population allemande entre 2007-2010 et 1997-2000.

Définition de l'hypoglycémie sévère

Définie comme un évènement nécessitant un traitement symptomatique par administration de glucose en voie intraveineuse et qui est confirmé par une mesure de la glycémie inférieure à 2,8 mmol/l.

Population d'analyse

Cette étude est basée sur une population prospective de la région de Lippe-Detmold en Allemagne. Les incidences d'hypoglycémies graves et ses caractéristiques cliniques ont été comparées longitudinalement pour deux périodes de 4 ans : celle du 1er Janvier 2007 au le 31 Décembre 2010, et celle du 1er Janvier 1997 au le 31 Décembre 2000.

Matériel et méthode

Tous les patients ayant fait une hypoglycémie sévère étaient recrutés au département médical de l'hôpital de Lippe-Detmold. Cet hôpital de soins tertiaires à East Westphalie, en Allemagne, une population d'environ 200,000 habitants, qui est restée à peu près constante entre les deux périodes. Les auteurs ont utilisés la même méthode de détection de l'hypoglycémie dans les deux périodes.

La glycémie a été systématiquement effectuée chez tous les patients indépendamment de l'état symptomatique, soit dans la situation pré hospitalière, soit sur le site de l'évènement hypoglycémique, ou immédiatement après l'arrivée au service des urgences. Les décès et les réanimations ont été exclus pour la détermination de la glycémie.

Résultats

Fréquence d'hypoglycémie sévère chez les patients DT2

Une augmentation de la fréquence d'hypoglycémie sévère a été observée : de **0,68% en 1997-2000 à 0,83% en 2007-2010**.

Caractéristiques de base des patients avec une hypoglycémie sévère en 1997-2000 par rapport à 2007-2010 pour les DT2

L'âge moyen et l'Hb1Ac sont sensiblement équivalents entre les deux périodes (**76 et 77 ans ; 6,2% et 6,6%**). La durée moyenne du diabète a diminué pour la deuxième période (14 ans versus 17 ans). **Le nombre de patients présentant une insuffisance rénale est passée de 54% à 76%**.

La poly médication a presque doublé en 10 ans, avec en moyenne 7,7 versus 3,3 médicaments par prescription.

Lors de la première période aucun patient DT2 n'avait de soins infirmiers et aucun ne traitait les hypoglycémies sévères en ambulatoire or dans la deuxième période ces deux facteurs sont retrouvés dans 14 % des cas.

Evolution des traitements antidiabétiques chez les patients DT2

Il a été observé une **augmentation de nombre de patients sous insuline**. Un quart des cas de la seconde période été sous thérapie intensive à l'insuline (thérapie inexistante pour la première période).

L'incidence des hypoglycémies sévères sous sulfonylurée a augmenté, en corrélation avec la fréquence des prescriptions de glimépiride plus élevée. Les auteurs observent quatre fois plus d'hypoglycémie sévère sous glimépiride par rapport au glibenclamide.

Evolution hémoglobine glyquée chez les patients DT2

L'hémoglobine glyquée est plus élevée pour la période 2007-2010 (6,2% versus 6,6%).

Conclusion

Les auteurs observent une augmentation du nombre d'hypoglycémie sévère entre les deux périodes en corrélation avec la mise en œuvre du nouveau seuil glycémique strict par l'association allemande du diabète, inférieur à 6,5% pour les patients DT2 et aussi bas que possible pour les patients DT1. En effet, en 2003 a été mis en place un programme nationale

pour les patients DT1 et DT2 qui demande aux médecins traitant de les orienter vers un spécialiste lorsque que l'objectif de l'Hb1Ac n'est pas atteint, conduisant à une intensification de la thérapie. Cette augmentation est aussi liée à une intensification des thérapies hypoglycémiantes notamment chez les sujets plus âgés présentant des comorbidités (dont l'insuffisance rénale) et polymédiqués.

Suite à ces résultats, en Allemagne, le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), a fixé une hémoglobine glyquée moins sévère chez les diabétiques de type 2. Le nouvel objectif fixé est de 7,5%.

Points forts/ Limites

Points forts :

- Recrutement de manière similaire dans les deux périodes
- Population générale constante
- L'étude fournit une projection prospective sensible pour l'hypoglycémie sévère dans une population non sélectionnée.

Limites :

- une étude observationnelle couvrant une région relativement petite représentée par une expérience monocentrique avec des spécificités locales qui peuvent induire les résultats.
- Insuffisance rénale et polymédication abordées sans aucun détail
- Pas descriptions des schémas insuliniques

4. Etude Française : Hypoglycémies iatrogènes sévères chez les patients diabétiques de type 2 : Fréquence de survenue, circonstances et coûts médico-économiques ^[9].

Réalisée en 2012 sur l'année civile 2010.

Objectifs de l'étude

- Evaluer l'incidence des hypoglycémies iatrogènes sévères chez les patients diabétiques de type 2 sur un territoire (le bassin grenoblois).

- Identifier des données démographiques et cliniques permettant de **commencer à investiguer le profil des patients concernés et les causes des hypoglycémies sévères.**

- Evaluer le coût de prise en charge

Définition de l'hypoglycémie sévère

Il s'agit d'épisode d'hypoglycémie iatrogène sévère chez les patients DT2, ayant nécessité une intervention médicale. Intervention médicale réalisée par une équipe d'urgence (SAMU, Service départemental d'incendies et de secours = SDIS) et/ou une prise en charge au service des urgences ou encore une hospitalisation au CHU de Grenoble.

Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective. Elle se base sur l'analyse de dossiers patients ayant eu au moins une hypoglycémie sévère sur l'année 2010. Ils ont été identifiés à partir des bases de données disponibles au sein du département d'information médical (DIM) du CHU de Grenoble, du service d'accueil des urgences du CHU (SAU), du service d'aide médicale d'urgence de l'Isère (SAMU 38) et des données d'archives (dossiers papiers) du service département d'incendie et de secours de l'Isère (SDIS 38).

Résultats

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

Le taux d'incidence calculé pour la population en 2010 est de 476 événements pour 100 000 patients DT2/an au sein du bassin grenoblois **soit 0,48% par patient/an.**

Données démographiques de l'échantillon

L'âge moyen des patients diabétiques de type 2 de cette étude était de **73,1 ans** et la **proportion d'hommes et de femmes était respectivement de 62,4% et 37,6%.**

Parmi les patients ayant fait un évènement d'hypoglycémie sévère, près 40% sont restés à domicile, et 43,5 % sont passés par le centre hospitalier.

La **glycémie moyenne** du patient au moment de sa prise en charge était de **0,37 g/l soit 2,02 mmol/l**, cette moyenne de glycémie a été effectuée à partir des dossiers des patients pris en charge par le SAU.

Données cliniques de l'échantillon

Circonstances de survenue des accidents hypoglycémiques sévères :

Dans près de 40 % des cas la circonstance n'est pas renseignée. La circonstance principale est **le manque d'apports glucidiques ou l'absence de repas associé ou non à la prise de traitement. L'erreur de prise de traitement et la prise d'alcool de façon aigue sont secondairement représentées.**

Traitement antidiabétique du patient au moment de l'évènement :

Une insulinothérapie est prescrite dans 46 % des cas, suivie de la metformine (19,6%). Puis, avec une fréquence proche, sont prescrits les sulfamides hypoglycémisants et le répaglinide (17,4 et 16,3%).

L'insulinothérapie en monothérapie est présente à hauteur de 38,5%, le répaglinide et les sulfamides en monothérapie sont représentés à hauteur de 11% chacun.

Données économiques

Le coût total de prise en charge médicale des hypoglycémies iatrogènes sévères payé à la charge des payeurs publics en Isère, pour le bassin grenoblois en 2010 s'élève à 522 648,6 €. Soit un coût moyen de la prise en charge médicale de 4 977,6 € par hypoglycémie sévère. Sur l'ensemble de l'échantillon, le coût de prise en charge médicale d'un évènement varie entre un minimum de 47,3 € et un maximum de 52 794,4€. Le coût moyen de prise en charge médicale d'une hypoglycémie iatrogène sévère est donc de 23,7 €/patient DT2/an.

Points forts/ Limites

Points forts :

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

- Données sur : parcours de soins du patient, circonstance de l'évènement sévère, prise en charge du patient par IDE, traitements antidiabétiques.

Limites :

- Aucun élément ne fait référence à la poly médication, aux facteurs de risques et à l'hémoglobine glyquée
- les traitements antidiabétiques oraux ont été bien détaillés mais pas les traitements par insuline.
- Le taux d'incidence des hypoglycémies sévères a pu être sous-estimé par le fait que les hypoglycémies sévères identifiées concernaient seulement celle ayant nécessité une intervention médicale sans intégrer celles gérées par une personne de l'entourage, du monde professionnel ou un professionnel de santé en ambulatoire ni les évènements pris en charge par les cliniques du bassin grenoblois ayant un service d'urgence. Mais aussi a pu être sous-estimé lors de l'enregistrement du diagnostic, c'est-à-dire que l'hypoglycémie n'a pas été enregistré comme étant le diagnostic principal et donc peut-être non visible dans le codage qui a servi aux récoltes de données.

5. Etude Américaine: Severe hypoglycemia symptoms, antecedent behaviors, immediate consequences and association with glycemia medication usage: Secondary analysis of the ACCORD clinical trial data ^[44].

Publiée en Mai 2012

Objectif de l'étude

Analyser les symptômes, les circonstances, les conséquences et les traitements médicamenteux lors de la première hypoglycémie sévère symptomatique chez les participants de l'essai clinique ACCORD ^[45].

Définition de l'hypoglycémie sévère

Tout événements hypoglycémiques sévères symptomatiques ayant nécessitant une assistance médicale (hospitalisation, passage aux urgences, intervention des services d'urgences ou du personnel médical comme le médecin traitant ou les infirmières à domicile), qui a été défini dans l'étude ACCORD soit comme une glycémie inférieure à 50 mg / dl (2,8 mmol / L) ou soit avec des symptômes qui se sont résolus rapidement avec l'apport de glucides par voie orale, de glucose par voie intraveineuse, ou de glucagon.

Population analysée

Deux groupes homogènes sont réalisés permettant une comparaison entre le traitement hypoglycémiant intensif et standard de l'essai thérapeutique ACCORD.

Matériel et Méthode

L'essai clinique ACCORD incluait 10 251 personnes atteintes de diabète de type 2, âgées de 40 à 79 ans ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire, de même que des personnes âgées de 60 à 79 ans sans antécédent de ce type.

Le traitement intensif permet d'obtenir une HbA1c inférieure à 6% et le traitement standard une HbA1c comprise entre 7 et 7,9%. Le but de cette étude était de diminuer la glycémie le plus rapidement possible. Les investigateurs avaient libre choix dans les lignes thérapeutiques. Les schémas thérapeutiques sont composés d'antidiabétiques oraux en association ou non à l'insuline (de type rapide, mixte ou lente).

Les symptômes de l'hypoglycémie définis sont les suivants: la faiblesse/fatigue, la vision floue, la transpiration, les tremblements, la confusion/désorientation, les vertiges, la tachycardie, l'anxiété, l'irritabilité, la sensation de faim et les céphalées.

Les circonstances sont définies comme étant les évènements en amont de l'hypoglycémie sévère: changement alimentaire, exercices physiques, changement dans les médicaments hypoglycémifiants ou d'autres médicaments, et les maladies intercurrentes.

Les heures des évènements sévères ont été classées par plage horaire de 3h59, en commençant à minuit une. Ainsi 6 plages horaires ont été définies.

Les conséquences ont été classées de la manière suivante: Coma/perte de conscience, passage aux urgences/intervention des services médicaux d'urgences (correspondant aux SAMU et SDIS en France), confusion/comportement irrationnel, accident personnel ou blessure, blessure à une autre personne.

Résultats principaux

Au total 732 épisodes hypoglycémiques sévères ont été signalés par les participants ACCORD.

Avec trois fois plus d'évènements sévères dans le groupe intensif (N=547) que dans les groupes standards (N=185). Avec une incidence comprise en 1,03% (traitement standard) à 3,08% (traitement intensif).

Fréquences des symptômes :

De manière générale, **la faiblesse et fatigue sont les symptômes les plus fréquemment retrouvés (30%)** s'en suit de façon décroissante : la transpiration, la confusion/désorientation et les tremblements.

Analyse des circonstances :

Environ **la moitié de tous les évènements ont été précédés par une variation de la prise alimentaire** (groupes intensif: 48 % ; groupe standard: 58% ; global: 53%).

L'exercice physique imprévu ou plus intense que d'habitude est représenté à hauteur de 15% pour le groupe intensif et de 12% pour le groupe standard. Globalement cela représente 13% des évènements.

Fréquences des plages horaires :

Dans la globalité, **65 % des événements hypoglycémiques sévères ont eu lieu entre 8h01 et 20h00 dont 46 % entre 8h01 et 16h00**. Les hypoglycémies sévères entre 20h01 et 00h00 ont été plus présentes dans le groupe intensif (plus du double).

Fréquences des conséquences :

Dans plus de **70 % des cas, les hypoglycémies sévères ont conduit à un passage aux urgences ou à une intervention du service médicale d'urgence**. Dans plus d'un tiers des événements sévères les patients présentaient un état confusionnel. Pas de différences notables entre les deux groupes.

Analyse des traitements hypoglycémisants :

Le nombre d'hypoglycémie sévère est **plus élevé chez les participants traités avec de l'insuline seule** (groupe intensif: 6,09; groupe standard 2,64; global: 4,36 événements pour 100 patients/an) que ceux recevant uniquement des **antidiabétique oraux sans association entre ADO (groupe intensif : 1,93 ; groupe standard 0,20; global : 1,06 événements pour 100 patients/an)**.

Conclusion de l'étude

Les épisodes d'hypoglycémie sévère ont été fréquemment précédés par un changement dans la prise alimentaire, ce qui rend ces épisodes potentiellement évitables. Les symptômes de confusion / désorientation et la perte de conscience étaient souvent présent. Les taux les plus élevés d'hypoglycémie ont été observés avec la prescription de l'insuline, soit seule, soit en combinaison avec d'autres AD. Et près **d'un quart des hypoglycémies sévères ont mené vers une hospitalisation**.

Points forts/ Limites :

Points forts :

- Comparaison entre le traitement standard et intensif selon les objectifs d'Hb1Ac
- De nouveaux points jusqu'à présent non étudiés : (sauf dans l'étude française mais publiée quasiment en même temps) la fréquence des symptômes, les circonstances de l'hypoglycémie et à quel moment de la journée, et les traitements (types et associations).

Limites :

- Les symptômes, les antécédents et les conséquences des événements hypoglycémiantes dépendent dans une certaine mesure de l'auto-déclaration du patient et peuvent donc être soumis à une sous-déclaration ou à une déclaration excessive.
- Prise en compte des traitements prescrits, et qui ne sont peut-être pas ceux réellement pris par le patient au moment de l'évènement.

6. Etude Espagnole: Self reported frequency and impact of hypoglycemic events in Spain
[46].

Publiée en 2014, étude réalisée en 2013

Abréviation : Hypoglycémie Non Sévère : HNS ; Hypoglycémie Sévère : HS

Objectif de l'étude

Evaluation de la fréquence auto déclarée des événements HNS et des HS et leur impact. De plus, cette étude a évalué les perceptions des hypoglycémies, et leur propension à l'évoquer avec leur médecin. En Espagne, le nombre de patients diabétiques s'élève à 3,8 millions soit une prévalence de 10,8 % en 2013.

Définitions

HNS : symptômes de l'hypoglycémie (transpiration, tremblement, maux de tête) avec ou sans prise de la glycémie, ou une glycémie faible inférieure à 3,1 mmol/l sans symptôme ; sans aide pour le resucrage.

HS : glycémie inférieure à 3,1 mmol/l nécessitant l'intervention d'une tierce personne (famille, professionnel de santé, passage aux urgences ou hospitalisation).

Population cible

Les patients diabétiques de type 1 et de type 2 sous insuline âgés de plus de 15 ans.

Matériel et méthode

Le recrutement s'est effectué par le biais de panneaux publicitaires pour obtenir un échantillon représentatif de la population générale diabétique. Les répondants de type 2 ont été divisés en 3 sous-groupes selon le type d'insuline :

- Insuline seule d'action prolongée (lente) : T²BOT
- Insuline d'action courte et prolongée (basal-bolus) : T²BB
- Pré-mélange d'insuline : T²O.

Quatre vagues de questionnaires anonymes ont été envoyées pendant 4 semaines. Le premier questionnaire a recueilli les informations suivantes :

- La démographie
- La sensibilisation à l'hypoglycémie du patient répondant

- Le nombre auto-déclaré de HNS dans les 7 jours précédents et le nombre de HS durant la dernière année.

Les trois questionnaires suivants ont enregistré la fréquence des HNS dans les 7 jours précédents. La fréquence hebdomadaire des HSN a été calculée en utilisant les données de tous les répondants ayant rempli au moins un questionnaire, avec une fréquence annuelle calculée selon la fréquence des événements hebdomadaires moyen multiplié par 52.

Les auteurs ont également recueilli les données sur le bien-être, la productivité au travail et l'utilisation des ressources des soins de santé.

Le système de classification pour la sensibilisation à l'hypoglycémie a été basé sur une étude prospective validée par Pedersen-Bjergaard et al ^[62], la question été la suivante : « Pouvez-vous sentir lorsque votre taux de sucre sanguin est faible ? » avec les choix de réponses suivants :

- « parfois ou jamais » : la personne n'est pas consciente de l'hypoglycémie en cours, dite ignorante.
- « habituellement » : la personne est partiellement consciente de l'hypoglycémie en cours, dite avec une sensibilisation affaiblie.
- « Toujours » : la personne est réputée pour être consciente de l'hypoglycémie en cours dite toujours au courant.

Résultats

Au total, 630 patients sont inclus dans l'étude pour 2235 questionnaires (répondants-semaines)

Soit 47% des répondants avaient un diabète de type 1 et 53% avaient un diabète de type 2.

Démographie globale pour les patients DT2

L'âge moyen est de 63,5 ans avec une prédominance d'homme (55%). L'hémoglobine glyquée est de 9,4%, plus d'un tiers des patients DT2 ont une durée de diabète comprise en 2 et 5 ans et un tiers de plus de 10 ans.

Fréquence des événements sévères

La fréquence des HS est équivalente pour les patients DT2 traités par une seule injection d'insuline lente ou par un schéma basal-bolus (0,3 HS auto déclarée/an). Pour les patients DT2 sous insuline en pré mélange le nombre d'évènements auto déclarés est plus élevé (0,4 HS auto déclarée/an).

Sensibilisation/implication dans les HS autos déclarées

Le nombre de répondant « ignorant » l'hypoglycémie sévère est similaire pour les DT1 et les DT2. Cependant, le **nombre de répondant « ignorant » dans le sous-groupe du DT2 traité par de l'insuline en pré mélange est 3 fois plus important que dans les autres sous-groupes** et 1,5 plus important que les DT1. Concernant « la sensibilisation affaiblie », elle est plus élevée chez les DT1 (42 % versus 25 % pour les DT2). Tous ces résultats sont cohérents avec les résultats européens.

Communication patient-médecin pour les HNS

Dans l'ensemble, 31% des DT1 et 20% des répondants atteints de DT2 ont rarement ou jamais informé leur médecin généraliste ou le spécialiste. Les DT2 qui « informent toujours/habituellement leur médecin » rapportent des fréquences plus élevées de HNS que ceux qui n'informent jamais leur médecin.

Impact économique des évènements hypoglycémiques

Les HNS induisent une perte du temps de travail dans 18% des cas, celle-ci étant d'environ une heure, ayant un impact économique indirect. **Les hypoglycémies sévères conduisent dans 30 % cas à une consultation d'urgence et dans 19 % des cas (16 % DT1 et 25 % DT2) à une hospitalisation.**

Conséquences des hypoglycémies pour les patients

Dans 50 % des HNS nocturnes ou journalières, les répondants ont signalé un manque d'énergie. Dans plus d'un tiers des patients un mal à l'aise est présent, tout comme une diminution du bien-être. Un syndrome d'anxiété et de nervosité, et une mauvaise humeur sont aussi présente dans 30 % des HNS.

Conclusion

Dans cette étude les auteurs notent que la fréquence des HNS des patients DT1 est 2 fois plus importante que celle des patients DT2, dû au fait que seulement 32 % des patients DT2 diabétiques depuis au moins 10 ans sont sous insuline versus 74 % pour les DT1. Le nombre HS est plus important chez les patients DT2 sous insuline mixte que sous schéma basal-bolus ou une seule injection. Une différence certainement due à une adaptation plus complexe de l'insuline mixte par rapport autres schémas insuliniques. Il a été mis en évidence que la prévalence de la « prise de conscience altérée » augmente avec la durée du diabète. Une

diminution de la faculté à ressentir une hypoglycémie est le facteur de risque le plus important pour une hypoglycémie sévère. Les patients qui souffrent d'hypoglycémie sont plus susceptibles de discuter de leurs événements hypoglycémiques avec le médecin généraliste ou spécialiste. En Espagne la communication patient-médecin est deux fois plus importante que dans le reste de l'Europe (70-80% versus 35-50 %). Mais seulement une petite proportion des médecins déclarent demander aux patients si il y a eu des hypoglycémies récentes (10-16% en Espagne versus 17-28% en Europe). Les auteurs mettent aussi en évidence, un changement comportemental dans la poursuite du traitement : un quart des DT1 et un cinquième des DT2 diminuent leur dose d'insuline après l'évènement hypoglycémique. Les doses d'insulines sont modifiées par crainte d'une future hypoglycémie mais ce comportement est un obstacle important à la gestion du diabète. De plus, les HNS induisent aussi une augmentation du nombre de glycémie après un évènement hypoglycémique, ayant un coût de 1,3 €/évènement. Cette charge économique pourrait être atténuée si la fréquence des HSN été réduit grâce

Points forts/points faibles

Points forts :

- Choix de la période de rappel pour les HNS (7 jours pendant 4 semaines)
- Choix de la période de rappel pour les HS (1 an) appuyé par une étude qui a montré que les DT1 et les DT2 sont capables de se rappeler avec précision les événements hypoglycémiques sévères dans un délai d'un an
- Evaluation de la connaissance des symptômes hypoglycémiques, classification en 3 catégories, qui est reproductible dans les différents pays.
- Comptabilisation HS prise en charge par la famille

Limites :

- Données sur les glycémies absentes
- 10 % de DT1 répondants étaient sous insuline de longue durée d'action seulement, ils auraient dû être considéré comme DT2
- La durée de l'étude peut sous-estimer ou surestimer la fréquence annuelle
- Taux de réponse à diminuer à chaque vague de questionnaires.

Annexe 6 : Facteurs de risque pour la survenue d'une hypoglycémie sous traitement de sulfonylurée [64]

- Age > 65 ans
- Traitement simultané par insuline
- Insuffisance rénale ($Cl_{\text{créat}} < 40$ ml/min) et/ou hépatique
- Dénutrition
- Insuffisance d'apport en hydrates de carbone
- Exercice physique
- Intoxication éthylique
- Molécules à longue demi-vie (par exemple : glibenclamide)
- Molécules produisant des métabolites actifs (par exemple : glibenclamide, glimépiride)
- Polymédication avec interactions médicamenteuses (par exemple : imidazole, IECA, fibrates, cotrimoxazole)
- Phase initiale du traitement par sulfonylurée

Annexe 7 : Exemple de questionnaire portant sur les épisodes d'hypoglycémie (http://www.diabete.fr/sites/default/files/upload/auto_questionnaire_hypo_v4.pdf)



Vous êtes diabétique de type 2 et redoutez les hypoglycémies ?

1. Avez-vous déjà vécu un épisode d'hypoglycémie ?
 Oui Non
2. A-t-on dû vous porter assistance ?
 Oui Non
3. Comment avez-vous traité cet épisode ?
 Morceaux de sucre ou boissons sucrées
 Injection d'un traitement d'urgence des hypoglycémies
 Injection de glucose
 Je ne me souviens pas
 Autre
4. Avez-vous dû manquer une ou plusieurs heures de travail en raison d'une hypoglycémie ?
 Oui Non
5. Avez-vous modifié votre activité sportive ou quotidienne habituelle ?
 Oui Non
6. Avez-vous pratiqué davantage d'auto-contrôles glycémiques ?
 Oui Non
Si oui, combien en plus ?

Pensez à signaler vos hypoglycémies à votre médecin.

Remplir ce court questionnaire permet à votre médecin de mieux vous connaître, pour mieux vous aider.

changing
diabètes



SERMENT DES APOTHICAIRES



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

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

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