



Les listes de sujets sont publiées dans ScienceDirect

Canadian Journal of Diabetes

Page d'accueil de la revue :
www.canadianjournalofdiabetes.com

DIABETES CANADA



Lignes directrices de pratique clinique 2018

Hypoglycémie

Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada

Jean-François Yale, M.D., CSPQ, FRCPC, Breay Paty, M.D., FRCPC, Peter A. Senior, MBBS, Ph.D., FRCP

MESSAGES CLÉS

- Il est important de prévenir, de reconnaître et de traiter les épisodes d'hypoglycémie causés par l'insuline et les sécrétagogues de l'insuline.
- Il est plus sûr et efficace de prévenir l'hypoglycémie que de la traiter quand elle survient. Il faut donc repérer les patients présentant un risque élevé d'hypoglycémie et de les conseiller sur les façons de prévenir l'hypoglycémie.
- Il est important de conseiller les personnes présentant un risque d'hypoglycémie et leurs proches sur la perception et le traitement de l'hypoglycémie.
- Les buts du traitement de l'hypoglycémie sont de déceler les hypoglycémies sans délai et de ramener la glycémie à un niveau sûr le plus vite possible afin d'éliminer le risque de blessure et de soulager rapidement les symptômes. Une fois la glycémie corrigée, la personne doit prendre le repas ou la collation habituellement prévu à ce moment de la journée afin de prévenir des hypoglycémies répétées. Elle doit prendre une collation (contenant 15 g de glucides et une source de protéines) si le prochain repas est dans plus d'une heure.
- Il importe d'éviter un traitement excessif de l'hypoglycémie pour ne pas produire de rebond hyperglycémique ni de gain pondéral.

MESSAGES CLÉS POUR LES PERSONNES DIABÉTIQUES

- Sachez reconnaître les signes et les symptômes de l'hypoglycémie. Les tremblements, la transpiration, l'anxiété, la confusion, les difficultés de concentration et les nausées comptent parmi les symptômes les plus fréquents de l'hypoglycémie. Ce ne sont pas tous les symptômes qui se manifesteront, et certaines personnes pourraient présenter d'autres symptômes ou n'en présenter aucun.
- Ayez toujours sur vous une source de glucides à action rapide, comme des comprimés de glucose, des bonbons Life Savers® ou du jus en boîte (voir le [tableau 4](#)).
- Portez un objet indiquant que vous êtes diabétique (p. ex., un bracelet MedicAlert®)
- Adressez-vous à votre équipe de soins diabétologiques pour discuter de la prévention et des soins d'urgence d'une hypoglycémie grave accompagnée de confusion, d'une perte de conscience ou de convulsions.

Introduction

L'hypoglycémie provoquée par les médicaments est un obstacle majeur à l'atteinte des objectifs glycémiques. Une hypoglycémie peut être grave et entraîner de la confusion, un coma ou des convulsions, exigeant ainsi l'intervention d'autres personnes. Quand le risque d'hypoglycémie est important, il est souvent nécessaire de fixer des objectifs glycémiques moins rigoureux. La fréquence et la gravité de l'hypoglycémie entraînent des conséquences sur la qualité de vie¹ et la crainte de futurs épisodes d'hypoglycémie^{2,3}. Cette crainte est associée à une diminution de l'autoadministration des soins et à une maîtrise inadéquate de la glycémie⁴⁻⁶. En raison des répercussions sociales et émotionnelles négatives de l'hypoglycémie, les personnes diabétiques peuvent hésiter à intensifier le traitement. C'est pourquoi il importe de prévenir, de reconnaître et de traiter les hypoglycémies provoquées par l'insuline ou les sécrétagogues de l'insuline (voir le chapitre Prise en charge de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 1, p. S80; et Prise en charge pharmacologique de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2, p. S88 pour obtenir de plus amples renseignements sur l'hypoglycémie médicamenteuse).

Définition et fréquence de l'hypoglycémie

L'hypoglycémie se définit ainsi : 1) l'apparition de symptômes autonomes ou neuroglycopéniques ([tableau 1](#)); 2) une faible glycémie (moins de 4,0 mmol/L chez les personnes diabétiques traitées au moyen d'insuline ou d'un sécrétagogue de l'insuline); et 3) un soulagement des symptômes après l'administration de glucides⁷. La gravité de l'hypoglycémie est établie en fonction des manifestations cliniques ([tableau 2](#)). L'hypoglycémie survient plus fréquemment chez les diabétiques de type 1, puis chez les diabétiques de type 2 dont la glycémie est maîtrisée au moyen d'insuline et chez les diabétiques de type 2 dont la glycémie est maîtrisée au moyen de sulfonylurées.

Hypoglycémie grave et non-perception de l'hypoglycémie

Les principaux facteurs de risque d'hypoglycémie grave chez les personnes atteintes de diabète de type 1 comprennent un épisode antérieur d'hypoglycémie grave⁸⁻¹⁰, un taux actuel d'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}) faible (< 6,0 %) ^{9,11-13}, la non-perception de l'hypoglycémie¹⁴, un diabète de longue date^{12,15}, une neuropathie autonome¹⁶, l'adolescence¹⁷ et âge préscolaire (enfants incapables de percevoir ou de traiter seuls l'hypoglycémie légère). Les facteurs de risque d'hypoglycémie chez les personnes atteintes de diabète de type 2 comprennent l'âge avancé¹⁸, un trouble cognitif grave¹⁹, de faibles connaissances médicales²⁰, l'insécurité alimentaire²¹, une hausse du taux d'HbA_{1c}^{18,22}, la non-perception de l'hypoglycémie²³, la durée de l'insulinothérapie, une atteinte rénale et la neuropathie²². Les personnes qui présentent un risque élevé d'hypoglycémie doivent en être avisées et recevoir des conseils, ainsi que leurs proches, sur la prévention et le traitement de l'hypoglycémie (y compris l'utilisation de glucagon), la prévention des accidents de la route et du travail en assurant une autosurveillance de la glycémie et la prise de précautions appropriées au préalable et la consignation des mesures de la glycémie prises pendant les heures de sommeil. Il pourrait s'avérer nécessaire d'ajuster l'insulinothérapie de certaines personnes pour réduire leur risque. Les facteurs de risque d'hypoglycémie grave sont présentés au [tableau 3](#).

Tableau 1 :
Symptômes d'hypoglycémie

Neurogène (autonome)	Neuroglycopénique
Tremblements	Difficultés de concentration
Palpitations	Confusion, faiblesse, somnolence, altérations de la vue
Transpiration	Difficultés d'élocution, maux de tête, étourdissements
Anxiété	
Faim	
Nausées	
Picotements	

Tableau 2**Gravité de l'hypoglycémie**

Légère : Présence de symptômes autonomes. La personne est en mesure de se traiter elle-même.

Modérée : Présence de symptômes autonomes et neuroglycopéniques. La personne est en mesure de se traiter elle-même.

Grave : La personne a besoin de l'aide d'une autre personne. Une perte de conscience peut survenir. La glycémie est habituellement inférieure à 2,8 mmol/L.

Tableau 3**Facteurs de risque d'hypoglycémie grave chez les personnes traitées au moyen de sulfonylurées ou d'insuline**

- Antécédents d'hypoglycémie grave
- Taux actuel d'HbA_{1c} faible (< 6,0 %)
- Non-perception de l'hypoglycémie
- Longue durée de l'insulinothérapie
- Neuropathie autonome
- Néphropathie chronique
- Faible statut économique, insécurité alimentaire
- Faibles connaissances médicales
- Âge préscolaire (enfants incapables de percevoir ou de traiter seuls l'hypoglycémie légère)
- Adolescence
- Grossesse
- Personnes âgées
- Trouble cognitif

HbA_{1c}, hémoglobine glycosylée

Des hypoglycémies fréquentes peuvent diminuer les réponses normales à l'hypoglycémie¹² et entraîner une altération de la contre-régulation glycémique et la non-perception de l'hypoglycémie. Du fait que l'hypoglycémie n'est pas ressentie quand le seuil d'apparition des symptômes autonomes est près du seuil d'apparition des symptômes neuroglycopéniques ou moins élevé, le premier signe de l'hypoglycémie est la confusion ou la perte de conscience. L'hypoglycémie grave est le principal obstacle à l'atteinte des objectifs glycémiques chez les diabétiques de type 2¹⁴, et elle survient souvent pendant le sommeil ou quand le patient ne perçoit pas l'hypoglycémie^{11,25}. La réponse sympatho-surrénalienne à l'hypoglycémie est réduite pendant le sommeil ainsi qu'après une séance d'exercices ou la consommation d'alcool^{26,27}. L'hypoglycémie nocturne asymptomatique est courante et dure souvent plus de quatre heures^{11,28-31}. Une hypoglycémie grave entraînant des convulsions est plus susceptible de survenir la nuit que le jour¹².

La non-perception de l'hypoglycémie et l'altération de la contre-régulation glycémique peuvent être réversibles. La stricte prévention de l'hypoglycémie pendant une période allant de deux jours à trois mois a été associée à une amélioration de la perception de l'hypoglycémie grave, des réponses des hormones de la contre-régulation ou des deux³²⁻³⁹. Pour réduire le risque d'hypoglycémie nocturne asymptomatique, les personnes qui reçoivent une insulinothérapie intensive doivent périodiquement mesurer leur glycémie au cours de la nuit, au moment correspondant à l'effet maximal de l'insuline administrée au coucher.

Des programmes de formation structurés et une thérapie psycho-comportementale (p. ex., formation sur la perception de l'hypoglycémie) pourraient contribuer à améliorer la perception de l'hypoglycémie et réduire la fréquence des hypoglycémies graves⁴⁰⁻⁴³. Dans le cas des personnes diabétiques qui continuent de présenter des hypoglycémies graves et fréquentes ou une mauvaise perception de l'hypoglycémie malgré les interventions éducatives, il pourrait être avantageux de recourir à un traitement sous forme de perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI), à un système de surveillance continue du glucose (SSCG) ou à une combinaison des deux (c.-à-d. une pompe à capteur) pour réduire le risque d'hypoglycémie grave⁴⁴⁻⁴⁷. La greffe d'îlots de Langerhans, qui s'est avérée efficace pour réduire l'hypoglycémie⁴⁸ et rétablir la contre-régulation glycémique⁴⁹, doit être envisagée pour les personnes atteintes de diabète de type 1 présentant des hypoglycémies graves récurrentes⁵⁰ (voir le chapitre Diabète et greffe, p. S145). Parallèlement, il a été montré que la greffe de pancréas réduit l'hypoglycémie et rétablit la contre-régulation glycémique^{43,51-53}.

Complications de l'hypoglycémie grave

Les risques de l'hypoglycémie à court terme comprennent les situations dangereuses pouvant survenir pendant qu'une personne se trouve en état d'hypoglycémie, que ce soit à la maison ou au travail (p. ex., pendant qu'elle est au volant ou fait fonctionner une machine).

En outre, un coma prolongé accompagne parfois les symptômes neurologiques transitoires, par exemple la parésie, les convulsions et l'encéphalopathie. À long terme, l'hypoglycémie grave peut entraîner une légère déficience intellectuelle et des séquelles neurologiques permanentes, par exemple l'hémiparésie et le syndrome protubérantiel. Ces séquelles surviennent rarement et ont été rapportées uniquement lors d'études de cas. L'hypoglycémie récidivante peut altérer la capacité d'une personne à percevoir une hypoglycémie subséquente^{54,55}.

Il existe un lien manifeste entre l'hypoglycémie grave et les troubles cognitifs, mais la nature de ce lien demeure obscure. Les personnes atteintes de troubles cognitifs présentent un risque élevé d'épisodes futurs d'hypoglycémie grave, possiblement en raison d'erreurs de médication^{19,56,57} (voir le chapitre Diabète chez les personnes âgées, p. S283). Les études prospectives n'ont pas révélé d'association entre l'insulinothérapie intensive et les fonctions cognitives⁵⁸⁻⁶⁰ ou entre l'hypoglycémie grave et les fonctions cognitives futures^{56,57}. La diminution de l'acuité cognitive semble être associée davantage à la présence de complications microvasculaires ou à un contrôle métabolique inadéquat qu'à la survenue d'épisodes d'hypoglycémie grave^{57,61}.

Chez les personnes atteintes de diabète de type 2 présentant un risque établi ou très élevé de maladie cardiovasculaire (CV), il existe une association manifeste entre l'augmentation de la mortalité et l'hypoglycémie grave^{62,63} ainsi que l'hypoglycémie symptomatique⁶⁴. Le mécanisme à l'origine de cette augmentation n'a pas été établi avec certitude. L'hypoglycémie aiguë favorise l'inflammation, intensifie l'activation plaquettaire et diminue la fibrinolyse, provoquant un état prothrombotique^{65,66}. L'hypoglycémie est associée à une augmentation de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle (TA) systolique, de la contractilité myocardique, du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque et peut entraîner des variations des ondes ST et T accompagnées d'un allongement de l'intervalle QT (ralentissement de la repolarisation), ce qui peut accroître le risque d'arythmies⁶⁷⁻⁷¹. Toutefois, l'hypoglycémie grave peut également s'avérer un marqueur de vulnérabilité sans contribution causale directe à l'augmentation de la mortalité⁷².

Traitement de l'hypoglycémie

Les buts du traitement de l'hypoglycémie sont de déceler les hypoglycémies sans délai et de ramener la glycémie à un niveau sûr le plus vite possible afin d'éliminer le risque de blessure et de soulager rapidement les symptômes. Il importe également d'éviter un traitement excessif pour ne pas produire de rebond hyperglycémique ni de gain pondéral. La pratique indique que 15 g de glucose (monosaccharide) sont requis pour provoquer une hausse de la glycémie d'environ 2,1 mmol/L en 20 minutes, ce qui soulage adéquatement les symptômes chez la plupart des personnes (tableau 4)⁷³⁻⁷⁷. Cette intervention n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez les personnes présentant une gastroparésie. Une dose de 20 g de glucose administrée par voie orale provoquera une augmentation de la glycémie d'environ 3,6 mmol/L en 45 minutes^{74,75}. D'autres choix, comme le lait et le jus d'orange, augmentent plus lentement la glycémie et procurent un soulagement des symptômes^{74,75}. Les gels de glucose agissent très lentement (augmentation de la glycémie de moins de 1,0 mmol/L en 20 minutes) et doivent être avalés pour produire un effet notable⁷³⁻⁷⁸. Pour traiter l'hypoglycémie, les personnes prenant un inhibiteur de l'alpha-glucosidase (acarbose) doivent prendre des comprimés de glucose (dextrose)⁷⁹ ou, si elles n'y ont pas accès, du lait ou du miel.

Tableau 4

Exemples de portions de 15 g de glucides pour le traitement de l'hypoglycémie légère ou modérée

- 15 g de glucose sous forme de comprimés de glucose
- 15 mL (3 c. à thé) ou 3 sachets de sucre ordinaire dissous dans de l'eau
- 5 cubes de sucre
- 150 mL de jus ou de boisson gazeuse ordinaire
- 6 bonbons Life Savers® (2,5 g de glucides/bonbon)
- 15 mL (1 c. à soupe) de miel

Le glucagon à 1 mg administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire provoque une augmentation importante de la glycémie (de 3,0 à 12,0 mmol/L) en 60 minutes⁸⁰. L'efficacité du glucagon est moindre chez les personnes ayant consommé plus de deux boissons alcoolisées de format régulier au cours des heures précédentes, après un jeûne prolongé et chez les personnes présentant une maladie hépatique avancée^{81,82}.

RECOMMANDATIONS

1. Toutes les personnes diabétiques qui utilisent actuellement ou commencent à utiliser une insulinothérapie ou des sécrétagogues de l'insuline ainsi que leurs proches doivent être informés du risque d'hypoglycémie et savoir comment la prévenir et la traiter. Il faut cerner les facteurs de risque d'hypoglycémie grave et prendre les mesures nécessaires [catégorie D, consensus].
2. L'équipe de soins diabétologiques doit vérifier si la personne diabétique a présenté des épisodes d'hypoglycémie à chaque visite et en évaluer la cause, la fréquence, les symptômes, la perception, la gravité et le traitement ainsi que les risques de la conduite d'un véhicule en situation d'hypoglycémie [catégorie D, consensus].
3. Chez les personnes diabétiques présentant un risque accru d'hypoglycémie, les stratégies suivantes peuvent être déployées pour réduire le risque d'hypoglycémie :
 - a. L'évitement des pharmacothérapies associées à un risque accru d'hypoglycémie récidivante ou grave (voir les chapitres Prise en charge de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 1, p. S80; et Prise en charge pharmacologique de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2, p. S88, pour obtenir de plus amples renseignements sur l'hypoglycémie médicamenteuse) [catégorie D, consensus]
 - b. Un programme d'éducation normalisé visant un évitement rigoureux de l'hypoglycémie tout en maintenant une maîtrise générale de la glycémie [catégorie B, niveau 2⁸³]
 - c. Augmentation de la fréquence de l'autosurveillance de la glycémie, notamment pendant la nuit [catégorie D, consensus].
 - d. Taux cibles de glycémie moins rigoureux et prévention de l'hypoglycémie pour une période pouvant atteindre trois mois [catégorie D, niveau 4^{37,38}].
 - e. Thérapie psycho-comportementale (formation sur la perception de l'hypoglycémie) [catégorie C, niveau 3⁴⁰]
 - f. Éducation structurée sur le diabète et suivis fréquents [catégorie C, niveau 3⁴² pour les personnes atteintes de diabète de type 1; catégorie D, consensus pour les personnes atteintes de diabète de type 2].
4. Chez les personnes diabétiques présentant une hypoglycémie récidivante ou grave ou une mauvaise perception de l'hypoglycémie, les stratégies suivantes peuvent être envisagées pour réduire ou éliminer le risque d'hypoglycémie grave et tenter de rétablir la perception de l'hypoglycémie :
 - a. Taux cibles de glycémie moins rigoureux et prévention de l'hypoglycémie pour une période pouvant atteindre trois mois [catégorie D, niveau 4^{37,38}].
 - b. PSCI, SSCG ou pompe à capteur avec éducation et suivi pour les personnes atteintes de diabète de type 1 [catégorie B, niveau 2^{42,44,46,47}]
 - c. Greffe d'îlots de Langerhans pour les personnes atteintes de diabète de type 1 [catégorie C, niveau 3⁴⁸]
 - d. Greffe de pancréas pour les personnes atteintes de diabète de type 1 [catégorie D, niveau 4⁵⁰⁻⁵³].
5. L'hypoglycémie légère ou modérée doit être traitée par l'ingestion de 15 g de glucides, de préférence sous forme de comprimés ou de solution de glucose ou de saccharose. Ces préparations sont préférables au jus d'orange et aux gels de glucose [catégorie B, niveau 2⁷³]. Les personnes diabétiques doivent attendre 15 minutes, mesurer leur glycémie à nouveau et ingérer encore 15 g de glucides si leur glycémie demeure inférieure à 4,0 mmol/L [catégorie D, consensus].
Remarque : Cela ne s'applique pas aux enfants. Voir les chapitres Le diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents, p. S234; et Le diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents, p. S247, pour connaître les options de traitement chez les enfants.

6. L'hypoglycémie grave chez une personne diabétique consciente doit être traitée par l'ingestion de 20 g de glucides, de préférence sous forme de comprimés de glucose ou l'équivalent. La glycémie doit être mesurée à nouveau après 15 minutes, et 15 g de glucose additionnels doivent être ingérés si la glycémie demeure inférieure à 4,0 mmol/L [catégorie D, consensus].
7. Hypoglycémie grave chez une personne diabétique inconsciente :
 - a. Sans accès intraveineux : 1 mg de glucagon doit être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Le soignant ou une autre personne doit téléphoner pour demander des services d'urgence et discuter de l'épisode avec l'équipe de soins diabétologiques dès que possible [catégorie D, consensus].
 - b. Avec un accès intraveineux : De 10 à 25 g (de 20 à 50 mL d'une solution de dextrose à 50 % dans de l'eau) de glucose doivent être administrés par voie intraveineuse sur une période de 1 à 3 minutes [catégorie D, consensus].
8. Une fois la glycémie corrigée, la personne doit prendre le repas ou la collation habituellement prévu à ce moment de la journée afin de prévenir des hypoglycémies répétées. Elle doit prendre une collation (contenant 15 g de glucides et une source de protéines) si le prochain repas est dans plus d'une heure [catégorie D, consensus].
9. Les proches d'une personne diabétique exposée à l'hypoglycémie grave doivent apprendre à administrer le glucagon [catégorie D, consensus].

Abréviations :

HbA_{1c}, hémoglobine glycosylée; *CV*, cardiovasculaire; *SSCG*, système de surveillance continue de la glycémie; *PSCL*, perfusion sous-cutanée continue d'insuline.

Autres lignes directrices pertinentes

Cibles pour la maîtrise glycémique, p. S42

Surveillance de la maîtrise de la glycémie, p. S47

Prise en charge de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 1, p. S80

Prise en charge pharmacologique de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2, p. S88

Diabète et conduite automobile, p. S150

Le diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents, p. S234

Le diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents, p. S247

Diabète et grossesse, p. S255

Le diabète chez les personnes âgées, p. S283

Déclarations de conflits d'intérêts des auteurs

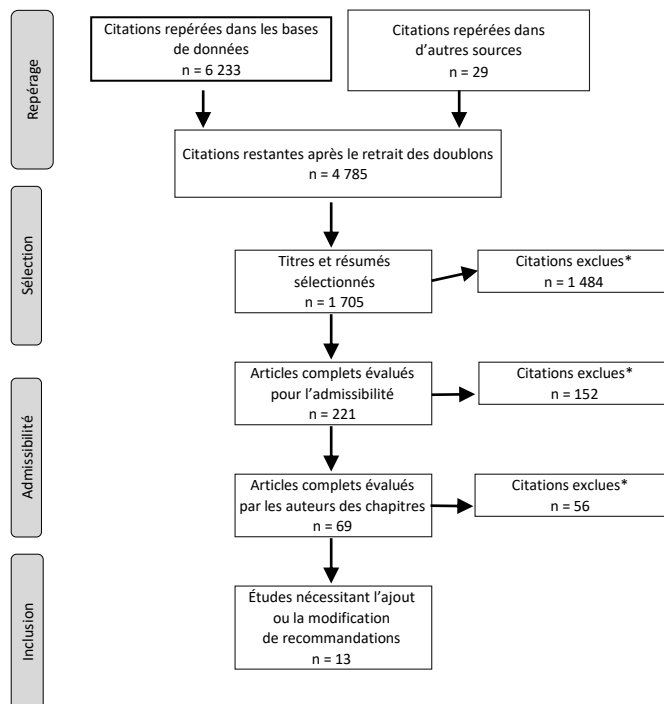
Le Dr Yale déclare avoir reçu des subventions et des honoraires personnels de la part des sociétés Eli Lilly Canada, Sanofi, Merck, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen et Medtronic; des honoraires personnels des sociétés Novo Nordisk, Takeda, Abbott et Bayer; et des subventions de la société Mylan. Le Dr Paty déclare avoir reçu des honoraires personnels des sociétés Novo Nordisk, Merck, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Janssen, Abbott et Sanofi. Le Dr Senior déclare avoir reçu des honoraires personnels des sociétés Abbott, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck et mdBriefCase, ainsi que de la Master Clinician Alliance; des subventions et des honoraires personnels des sociétés Novo Nordisk, Sanofi et AstraZeneca; ainsi que des subventions des sociétés Prometic et Viacyte, toutes ces contributions ayant été faites hors du cadre du travail présenté ici; le Dr Senior est le directeur médical du programme clinique de greffe d'îlots de Langerhans de l'Hôpital de l'Université d'Alberta à Edmonton (Alberta).

Références

1. Alvarez-Guisasaola F, Yin DD, Nocea G, et al. Association of hypoglycemic symptoms with patients' rating of their health-related quality of life state: A cross sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:86.
2. Anderbro T, Amsberg S, Adamson U, et al. Fear of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2010;27:1151-1158.
3. Belendez M, Hernandez-Mijares A. Beliefs about insulin as a predictor of fear of hypoglycaemia. *Chronic Illn*. 2009;5:250-256.
4. Barnard K, Thomas S, Royle P, et al. Fear of hypoglycaemia in parents of young children with type 1 diabetes: A systematic review. *BMC Pediatr*. 2010;10:50.
5. Di Battista AM, Hart TA, Greco L, et al. Type 1 diabetes among adolescents: Reduced diabetes self-care caused by social fear and fear of hypoglycemia. *Diabetes Educ*. 2009;35:465-475.
6. Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Graue M, et al. Fear of hypoglycaemia in mothers and fathers of children with type 1 diabetes is associated with poor glycaemic control and parental emotional distress: A population-based study. *Diabet Med*. 2010;27:72-78.
7. Hepburn DA. Symptoms of hypoglycaemia. Dans : Frier BM, Fisher BM (sous la direction de). *Hypoglycaemia and diabetes: clinical and physiological aspects*. London : Edward Arnold, 1993, p. 93-103.
8. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 1995;18:1415-1427.
9. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1997;46:271-286.
10. Mühlhauser I, Overmann H, Bender R, et al. Risk factors of severe hypoglycaemia in adult patients with type 1 diabetes—a prospective population based study. *Diabetologia*. 1998;41:1274-1282.
11. The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med*. 1991;90:450-459.
12. Davis EA, Keating B, Byrne GC, et al. Hypoglycemia: Incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care*. 1997;20:22-25.
13. Egger M, Davey Smith G, Stettler C, et al. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabet Med*. 1997;14:919-928.
14. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994;17:697-703.
15. Mokan M, Mitrakou A, Veneman T, et al. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care*. 1994;17:1397-1403.
16. Meyer C, Grossmann R, Mitrakou A, et al. Effects of autonomic neuropathy on counterregulation and awareness of hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1998;21:1960-1966.
17. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr*. 1994;125:177-188.
18. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: Post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340:b5444.
19. de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia*. 2009;52:2328-2336.
20. Sarkar U, Karter AJ, Liu JY, et al. Hypoglycemia is more common among type 2 diabetes patients with limited health literacy: The Diabetes Study of Northern California (DISTANCE). *J Gen Intern Med*. 2010;25:962-968.
21. Seligman HK, Davis TC, Schillinger D, et al. Food insecurity is associated with hypoglycemia and poor diabetes self-management in a low-income sample with diabetes. *J Health Care Poor Underserved*. 2010;21:1227-1233.
22. Davis TM, Brown SG, Jacobs IG, et al. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: The Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2240-2247.
23. Schopman JE, Geddes J, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and frequency of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87:64-68.
24. Cryer PE. Banting lecture. Hypoglycemia: The limiting factor in the management of IDDM. *Diabetes*. 1994;43:1378-1389.
25. Daneman D, Frank M, Perlman K, et al. Severe hypoglycemia in children with insulin-dependent diabetes mellitus: Frequency and predisposing factors. *J Pediatr*. 1989;115:681-685.
26. Berlin I, Sachon CI, Grimaldi A. Identification of factors associated with impaired hypoglycaemia awareness in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2005;31:246-251.
27. Schultes B, Jauch-Chara K, Gais S, et al. Defective awakening response to nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *PLoS Med*. 2007;4:e69.
28. Porter PA, Byrne G, Stick S, et al. Nocturnal hypoglycaemia and sleep disturbances in young teenagers with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child*. 1996;75:120-123.
29. Gale EA, Tattersall RB. Unrecognised nocturnal hypoglycaemia in insulin-treated diabetics. *Lancet*. 1979;1:1049-1052.
30. Beregszászi M, Tubiana-Rufi N, Benali K, et al. Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Prevalence and risk factors. *J Pediatr*. 1997;131:27-33.
31. Vervoort G, Goldschmidt HM, van Doorn LG. Nocturnal blood glucose profiles in patients with type 1 diabetes mellitus on multiple (> or = 4) daily insulin injection regimens. *Diabet Med*. 1996;13:794-799.
32. Ovalle F, Fanelli CG, Paramore DS, et al. Brief twice-weekly episodes of hypoglycemia reduce detection of clinical hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes*. 1998;47:1472-1479.
33. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, et al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes*. 1993;42:1683-1689.
34. Dagogo-Jack S, Rattarasarn C, Cryer PE. Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes*. 1994;43:1426-1434.
35. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, et al. Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycaemia, following institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM. *Diabetologia*. 1994;37:1265-1276.
36. Dagogo-Jack S, Fanelli CG, Cryer PE. Durable reversal of hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:866-867.
37. Davis M, Mellman M, Friedman S, et al. Recovery of epinephrine response but not hypoglycemic symptom threshold after intensive therapy in type 1 diabetes. *Am J Med*. 1994;97:535-542.
38. Liu D, McManus RM, Ryan EA. Improved counter-regulatory hormonal and symptomatic responses to hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus after 3 months of less strict glycaemic control. *Clin Invest Med*. 1996;19:71-82.
39. Lingenfelser T, Buettner U, Martin J, et al. Improvement of impaired counterregulatory hormone response and symptom perception by short-term avoidance of hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care*. 1995;18:321-325.
40. Kinsley BT, Weinger K, Bajaj M, et al. Blood glucose awareness training and epinephrine responses to hypoglycemia during intensive treatment in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1022-1028.
41. Schachinger H, Hegar K, Hermanns N, et al. Randomized controlled clinical trial of Blood Glucose Awareness Training (BGAT III) in Switzerland and Germany. *J Behav Med*. 2005;28:587-594.
42. Yeoh E, Choudhary P, Nwokolo M, et al. Interventions that restore awareness of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: A systematic review and metaanalysis. *Diabetes Care*. 2015;38:1592-1609.
43. van Dellen D, Worthington J, Mitu-Pretorian OM, et al. Mortality in diabetes: Pancreas transplantation is associated with significant survival benefit. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1315-1322.
44. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:1240-1247.
45. Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, et al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: A multicenter 2 x 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPaSS). *Diabetes Care*. 2014;37:2114-2122.
46. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013;369:224-232.
47. van Beers CAJ, DeVries JH, Kleijer SJ, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): A randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:893-902.
48. Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, et al. Phase 3 trial of transplantation of human islets in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2016;39:1230-1240.
49. Rickels MR. Recovery of endocrine function after islet and pancreas transplantation. *Curr Diab Rep*. 2012;12:587-596.
50. Moassesfar S, Masharani U, Frassetto LA, et al. A comparative analysis of the safety, efficacy, and cost of islet versus pancreas transplantation in nonuremic patients with type 1 diabetes. *Am J Transplant*. 2016;16:518-526.
51. Kendall DM, Rooney DP, Smets YF, et al. Pancreas transplantation restores epinephrine response and symptom recognition during hypoglycemia in patients with long-standing type 1 diabetes and autonomic neuropathy. *Diabetes*. 1997;46:249-257.
52. Paty BW, Lanz K, Kendall DM, et al. Restored hypoglycemic counterregulation is stable in successful pancreas transplant recipients for up to 19 years after transplantation. *Transplantation*. 2001;72:1103-1107.
53. Barrou Z, Seaquist ER, Robertson RP. Pancreas transplantation in diabetic humans normalizes hepatic glucose production during hypoglycemia. *Diabetes*. 1994;43:661-666.
54. Davis SN, Mann S, Briscoe VJ, et al. Effects of intensive therapy and antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2009;58:701-709.
55. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Tsalkian E, Tamborlane W, et al. Blunted counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in young children and adolescents with well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1954-1959.
56. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, et al. Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2009;52:1808-1815.
57. Zhang Z, Lovato J, Battapady H, et al. Effect of hypoglycaemia on brain structure in people with type 2 diabetes: Epidemiological analysis of the ACCORDMIND MRI trial. *Diabetes Care*. 2014;37:3279-3285.
58. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effects of intensive diabetes therapy on neuropsychological function in adults in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Intern Med*. 1996;124:379-388.
59. Reichard P, Pihl M. Mortality and treatment side-effects during long-term intensified conventional insulin treatment in the Stockholm Diabetes Intervention Study. *Diabetes*. 1994;43:313-317.
60. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson AM, Musen G, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med*. 2007;356:1842-1852.
61. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, et al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005;28:726-735.
62. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycaemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372:2197-2206.
63. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363:1410-1418.
64. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: Retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340:b4909.
65. Wright RJ, Newby DE, Stirling D, et al. Effects of acute insulin-induced hypoglycemia on indices of inflammation: Putative mechanism for aggravating vascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:1591-1597.
66. Gogitidze Joy N, Hedrington MS, Briscoe VJ, et al. Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care*. 2010;33:1529-1535.

67. Koivikko ML, Karsikas M, Salmela PI, et al. Effects of controlled hypoglycaemia on cardiac repolarisation in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51:426-435.
68. Kubiak T, Wittig A, Koll C, et al. Continuous glucose monitoring reveals associations of glucose levels with QT interval length. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12:283-286.
69. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: Is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24:353-363.
70. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl. 2):S132-S137.
71. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, et al. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: Silent hypoglycemia and silent arrhythmias. *Diabetes Care*. 2014;37:516-520.
72. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycaemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009;32:187-192.
73. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. carbohydrates in tablets, solutin, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med*. 1990;150:589-593.
74. Wiethop BV, Cryer PE. Alanine and terbutaline in treatment of hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care*. 1993;16:1131-1136.
75. Brodows RG, Williams C, Amatruda JM. Treatment of insulin reactions in diabetics. *JAMA*. 1984;252:3378-3381.
76. Skyler JS (sous la direction de). *Medical Management of Type 1 Diabetes*. 3^e éd. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 1998. p. 134-143.
77. Canadian Diabetes Association. The role of dietary sugars in diabetes mellitus. *Beta Release*. 1991;15:117-123.
78. Gunning RR, Garber AJ. Bioactivity of instant glucose. Failure of absorption through oral mucosa. *JAMA*. 1978;240:1611-1612.
79. Glucobay® (acarbose) [monographie]. Toronto : Bayer Inc, 2007.
80. Cryer PE, Fisher JN, Shamoon H. Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994;17:734-755.
81. Glucagon [monographie]. Toronto : Eli Lilly Canada, Inc, 2007.
82. GlucaGen® (glucagon) [monographie]. Bagsvaerd : Novo Nordisk, 2002.
83. Cox DJ, Kovatchev B, Koev D, et al. Hypoglycemia anticipation, awareness and treatment training (HAATT) reduces occurrence of severe hypoglycemia among adults with type 1 diabetes mellitus. *Int J Behav Med*. 2004;11:212-218.
84. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.

Diagramme de flux de la revue de la littérature pour le chapitre 14 : Hypoglycémie



* Raisons de l'exclusion : population, intervention/exposition, comparateur/témoins, ou protocole de l'étude.

D'après : Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 6(6):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097⁸⁴.

Pour en savoir plus, visitez le site www.prisma-statement.org. [en anglais seulement]