

Université de Montréal

Le traitement nutritionnel des épisodes d'hypoglycémie dans le diabète de type 1

par Valérie Savard

Département de nutrition, Faculté de médecine
Université de Montréal

Mémoire présenté à
Faculté des études supérieures de l'Université de Montréal
dans le cadre du programme de maîtrise en nutrition
pour l'obtention du grade de maîtrise es sciences (M. Sc.)

Avril 2016

© Valérie Savard, 2016

Résumé en français

Les patients atteints de diabète de type 1 (DbT1) semblent sur-traiter leurs hypoglycémies par rapport aux recommandations des Lignes directrices Canadiennes en diabète. **Objectifs** : 1) Décrire les habitudes des patients DbT1 pour le traitement des hypoglycémies et estimer les impacts sur le profil de risque cardio-métabolique et 2) explorer les excursions glycémiques suite à un traitement d'hypoglycémie qui respecte les recommandations. **Méthodologie (analyses secondaires)** : Objectif 1 : 121 patients DbT1 ont complété un journal alimentaire et de glycémies de 48 h. Des variables cardio-métaboliques ont été mesurées et un questionnaire sur la peur des hypoglycémies a été complété. Objectif 2 : 57 patients DbT1 ont complété les bras contrôles de notre programme sur le pancréas artificiel (traitement des hypoglycémies standardisé). Les valeurs de glycémie étaient disponibles aux 5 minutes. **Résultats** : Projet 1 : Les patients ont fait en moyenne 1,45 hypoglycémies/jour et 73% sur-traitaient avec une consommation moyenne de glucides de 32 ± 24 g. Ce sur-traitement est associé avec un plus jeune âge et une peur des hypoglycémies plus importante, mais pas avec un profil de risque cardio-métabolique plus défavorable. Projet 2 : Dans 20% des cas, traiter une hypoglycémie avec 15 g de glucides était efficace pour ramener la glycémie $\geq 4,0$ mmol/L en 15 minutes, le temps moyen étant de 24 ± 12 minutes. La proportion d'insuline basale, le temps depuis le dernier repas et la pratique d'activité physique sont les éléments qui semblent avoir le plus d'impact sur l'efficacité du traitement. **Conclusion** : L'éducation entourant le traitement des hypoglycémies a besoin d'être renforcée et d'autres études sont nécessaires afin de valider les recommandations.

Mots-clefs: Diabète de type 1, hypoglycémie, traitement

Résumé en anglais

Patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) seem to be overtreating their hypoglycemia, compared to the Canadian Clinical practice guidelines in diabetes. **Objectives:** 1) Describe T1DM patients' habits of nutritional treatment of hypoglycaemia and observe the impact on cardio-metabolic risk profile, and 2) explore glycemic excursions following hypoglycemic treatment performed according to guidelines. **Methods (secondary analysis):** Objective 1: 121 T1DM patients completed a 48-hour food and glycemic record. Metabolic variables were measured and a self-administered questionnaire on fear of hypoglycemia was completed. Objective 2: 57 T1DM patients completed the control arm from our artificial pancreas program (standardized hypoglycemia treatment). Glycemia levels at a 5-minute interval were available. **Results:** Project 1: The daily mean of hypoglycemia events was 1.45/day, and 73% of patients over-treated with a mean carbohydrate daily intake of 32 ± 24 g. Overtreatment was associated with a younger age and a higher fear of hypoglycemia, but not with a worsen cardio-metabolic risk profile. Project 2: Rising glycemia to $\geq 4,0$ mmol/L within 15 minutes using a treatment of 15g of carbohydrates was efficient in only 20% of the cases. Mean time of hypoglycemia recuperation was 24 ± 12 minutes. Basal insulin, elapsed time since the last meal, and physical activity seemed to have the most impact on hypoglycemia treatment efficiency. **Conclusion:** Education on treatment of hypoglycemia needs to be increased. Further studies validating recommendations are warranted.

Keywords: Type 1 diabetes, hypoglycemia, treatment

Table des matières

Résumé en français	i
Résumé en anglais.....	ii
Liste des tableaux	v
Liste des figures.....	vii
Liste des sigles	viii
Liste des abréviations	ix
Remerciements	xii
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 : LE DIABÈTE DE TYPE 1	4
1.1 Définition.....	4
1.2 Complications associées.....	4
1.3 Traitement et prise en charge.....	5
1.3.1 Évolution du traitement.....	5
1.3.2 Prise en charge.....	8
1.3.3 Pancréas artificiel.....	13
CHAPITRE 2 : RISQUE CARDIO-MÉTABOLIQUE	15
2.1 Généralités et définitions.....	15
2.2 Évolution des patients atteints de diabète de type 1	17
CHAPITRE 3 : LE FARDEAU DE L’HYPOGLYCÉMIE.....	19
3.1 Définition.....	19
3.2 Fréquence	20
3.3 Contre-régulation physiologique.....	21
3.4 Causes et conséquences	24
3.5 Prévention.....	26
CHAPITRE 4 : LE TRAITEMENT DES ÉPISODES D’HYPOGLYCÉMIE	28
4.1 Lignes directrices canadiennes.....	28
4.2 Ailleurs dans le monde	29
4.3 Adhérence des patients et autres propositions de traitements	30
CHAPITRE 5 : HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS.....	33
5.1 Hypothèses.....	33

5.2 Objectifs	33
5.2.1 Objectif 1.....	33
5.2.2 Objectif 2.....	34
5.3 Contribution de l'étudiante.....	34
CHAPITRE 6 : MÉTHODOLOGIE.....	35
6.1 Projet 1.....	36
6.1.1 Design de l'étude et participants.....	36
6.1.2 Collecte de données.....	37
6.1.3 Définition des épisodes d'hypoglycémie et de leur traitement.....	38
6.1.4 Analyses statistiques.....	39
6.2 Projet 2.....	39
6.2.1 Design de l'étude et participants.....	39
6.2.2 Intervention.....	42
6.2.3 Définition des épisodes d'hypoglycémie et de leur traitement.....	44
6.2.4 Analyses statistiques.....	44
CHAPITRE 7 : RÉSULTATS.....	46
7.1 Projet 1.....	47
7.2 Projet 2.....	71
CHAPITRE 8 : DISCUSSION.....	76
CHAPITRE 9 : IMPLICATIONS CLINIQUES.....	85
CHAPITRE 10 : PERSPECTIVES DE RECHERCHE.....	87
CHAPITRE 11 : CONCLUSION.....	88
BIBLIOGRAPHIE.....	89

Liste des tableaux

Tableau I	Caractéristiques de la thérapie conventionnelle et de la thérapie intensive dans l'étude du DCCT	6
Tableau II	Bénéfices et inconvénients de la thérapie intensive dans l'étude du DCCT	7
Tableau III	Principaux types d'insuline utilisées au Canada dans le DbT1	9
Tableau IV	Cibles glycémiqes, adapté des Lignes directrices de l'ACD	11
Tableau V	Les différentes définitions pour le diagnostic du SM	16
Tableau VI	Distinction entre les symptômes adrénergiques et neuroglycopéniques	19
Tableau VII	Sévérité de l'hypoglycémie	20
Tableau VIII	Réponses physiologiques à une baisse du glucose sanguin chez des sujets sains	22
Tableau IX	Définition et traitement des épisodes d'hypoglycémie légers à modérés ailleurs dans le monde	30
Tableau X	Critères d'inclusion et d'exclusion pour l'étude CHANT-1	36
Tableau XI	Critères d'inclusion et d'exclusion spécifiques et communs pour les études CLASS01, 03 et 05	41
Tableau XII	Caractéristiques des participants	71
Tableau XIII	Répartition des participants et des épisodes d'hypoglycémie au travers les études CLASS01, 03 et 05	72
Tableau XIV	Impact des caractéristiques des participants et des évènements entourant les épisodes d'hypoglycémie sur le temps nécessaire pour que la glycémie remonte $\geq 4,0$ mmol/L	74
Tableau XV	Comparaison de 3 différentes situations par rapport à une situation sans repas ni AP dans les 3 heures précédant un épisode d'hypoglycémie sur le temps nécessaire pour que la glycémie remonte $\geq 4,0$ mmol/L	75

Tableaux du manuscrit (en anglais), Chapitre 7

TABLE 1	Participant's characteristics	65
TABLE 2	Characteristics of hypoglycemia treatments	67
TABLE 3	Dietary characteristics of hypoglycemia treatment	68

TABLE 4	Characteristics of participants with adequate treatment vs participants with overtreatment of their hypoglycemia episode	69
----------------	--	----

Liste des figures

Figure 1	Complications aiguës et chroniques associées au diabète	5
Figure 2	Évolution de l'HbA1c dans l'étude du DCCT et dans l'étude EDIC	8
Figure 3	Les modes d'administration de l'insuline	10
Figure 4	L'équilibre du contrôle glycémique dans le DbT1	11
Figure 5	Personnaliser le taux cible d'HbA1c	12
Figure 6	Évolution du profil de RCM des patients atteints de DbT1	17
Figure 7	Progression du risque de complications associées au DbT1 (Analyse épidémiologique du DCCT)	21
Figure 8	Hypoglycemia-associated autonomic failure	23
Figure 9	Protocole émis par l'ACD pour le traitement des hypoglycémies légères à modérées	28
Figure 10	Déroulement de l'intervention de l'étude CLASS 01	43
Figure 11	Déroulement de l'intervention de l'étude CLASS 03	43
Figure 12	Déroulement de l'intervention de l'étude CLASS 05	43
Figure 13	Pourcentage des épisodes ayant atteint le seuil de 4,0 mmol/L en 15, 20 ou 30 minutes suite à une ingestion de 15 g de glucides	72
Figure 14	Courbe des glycémies 60 minutes avant et après l'épisode d'hypoglycémie	73
Figure 15	Types d'aliments utilisés pour le traitement des épisodes d'hypoglycémie	79

Liste des sigles

cm	centimètre
g	gramme
kg	kilogramme
m	mètre
mg/g	milligramme par gramme
mm Hg	millimètre de mercure
mmol/L	millimole par litre
µg/min	microgramme par minutes
ui/kg	unité d'insuline par kilogramme

Liste des abréviations

ACD	Association Canadienne du Diabète
AHA	American Heart Association (Association américaine du cœur)
Anti-GAD	Anti-Glutamic Acid Decarboxylase
AP	Activité physique
CGMS	Continuous glucose monitoring system (lecteur de glucose en continu)
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CSII	Continuous system insulin infusion (système continu d'infusion d'insuline)
DbT1	Diabète de type 1
DbT2	Diabète de type 2
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DD	Double diabète
EDIC	<i>Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial</i>
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HDV	Habitudes de vie
HTA	Hypertension artérielle
IAS	International Artherosclerosis Society (Société internationale de l'athérosclérose)
IASO	International Association for the Study of Obesity (Association internationale pour l'étude de l'obésité)
IC	Intervalle de confiance
IDF	International Diabetes Federation (Fédération nationale du diabetes)
IMC	Indice de masse corporelle
IRCM	Institut de recherches cliniques de Montréal
MCV	Maladies cardio-vasculaires
MDI	Multiple daily injection (injections quotidiennes multiples)
NCEP	National Cholesterol Education Program (Programme national d'éducation sur le cholestérol)
NHLBI	The National Heart, Lungs and Blood Institute (l'Institut national du cœur, des poumons et du sang)
OR	Odd ratio (Rapport de cote)
RCM	Risque cardio-métabolique

SM	Syndrome métabolique
TBD	Total basal dose (dose quotidienne basale totale)
TDD	Total daily dose (dose quotidienne totale)
TG	Triglycérides
WHF	World Health Federation (Fédération mondiale de la santé)
WHO	World Health Organization (Organisation mondiale de la santé)

*Ce mémoire est dédié à mon père,
sans le vouloir, tu m'as transmis une passion pour un domaine d'études.
Merci de croire en moi et de toujours être si fier de moi,
tu me pousses à sans cesse me dépasser.*

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier Dr Rémi Rabasa-Lhoret, mon directeur de recherche, de m'avoir fait l'immense honneur de m'accueillir dans son laboratoire. Travailler au sein de son équipe a représenté pour moi une chance unique, j'y ai énormément appris et grandi. Vous êtes sans équivoque un médecin, un chercheur et une personne remarquable.

Merci également à toute l'équipe du laboratoire de m'avoir intégrée, guidée et aidée au cours de mes années de maîtrise. Un merci particulier à Catherine et Véronique pour leur soutien et leurs réponses, toujours intelligentes et pertinentes, à mes nombreuses interrogations. Votre passion a été contagieuse! Merci à Katherine et Mohamed pour leur précieuse aide avec les analyses statistiques. Un merci spécial à mes collègues de bureau et amies Josée et Nadine d'avoir rendu ces années plus belles.

Merci aussi à tous les participants et participantes des projets de recherche sur lesquels j'ai effectué les analyses statistiques qui ont servies à la réalisation de ma maîtrise.

Finalement, je tiens à remercier mes proches. Merci à mes parents pour leur encouragement et leur soutien sans limite. Merci à ma merveilleuse amie Marianne d'avoir été présente et pour toutes les fois où elle m'a écoutée et encouragée. Un sincère merci à mon amoureux Jean-Philippe, pour sa grande patience, son fidèle soutien et ses nombreux encouragements.

INTRODUCTION

Le diabète de type 1 (DbT1) est une maladie auto-immune qui touche environ 300 000 canadiens (1). Contrairement au diabète de type 2 (DbT2) qui s'installe progressivement à l'âge adulte et qui combine une résistance à l'insuline et un défaut de sécrétion de l'insuline principalement secondaires à un excès pondéral, le DbT1 survient à un jeune âge et les patients atteints ont une déficience totale en insuline due à la destruction des cellules β du pancréas. Ils sont ainsi traités avec des injections quotidiennes d'insuline exogène (2). Le traitement a beaucoup évolué au fil des dernières années, particulièrement suite à l'étude du *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) parue en 1993. Cette étude d'envergure a permis de démontrer les nombreux bienfaits d'un contrôle intensif de la glycémie sur la réduction des complications chroniques associées au DbT1 (rétinopathie, néphropathie, neuropathie, maladies cardiovasculaires et AVC) (3). À la suite de cette étude, le traitement intensif s'est imposé comme traitement de choix pour les patients atteints de DbT1 (4). Le traitement intensif réfère aux injections multiples d'insuline (une injection d'insuline à action lente et des injections d'insuline à action rapide aux repas) ou à la pompe à insuline (débit continue d'insuline à action rapide et bolus d'insuline à action rapide aux repas et aux collations) visant des glycémies le plus près possible de la normale. En plus du traitement pharmacologique, la prise en charge du DbT1 inclut des recommandations relatives, entre autres, aux habitudes de vie (HDV), à l'autocontrôle des glycémies et aux hypoglycémies. La gestion de la maladie comprend donc plusieurs aspects et représente un défi pour les patients (4).

Malgré les nombreux avantages sur la diminution du risque de complications chroniques, l'intensification du traitement et la réduction de l'hémoglobine glyquée (HbA1c; bio-marqueur qui permet d'estimer la moyenne des glycémies sur trois mois) depuis l'étude du DCCT ont résulté en une augmentation du risque d'embonpoint de 33% et une augmentation du risque d'hypoglycémie d'environ trois fois (3).

Cette augmentation de poids, de paire avec des HDV défavorables, a contribué à la détérioration considérable du profil de risque cardio-métabolique (RCM) des patients avec DbT1 (5, 6). Ces patients étaient reconnus pour leur minceur, mais on observe maintenant chez eux des problèmes métaboliques (résistance à l'insuline, dyslipidémies) qui étaient originalement associés au DbT2. Ceci augmente significativement le risque de maladies cardio-vasculaires (MCV) (7, 8). Les patients avec

DbT1 font face à des problèmes spécifiques en ce qui concerne l'adoption de saines HDV. D'abord l'hypoglycémie représente une barrière additionnelle à la pratique d'activité physique (9) et on remarque chez cette population un taux de sédentarité plus élevé que la population générale (10). Ils ont aussi en général une diète dite athérogénique, qu'on peut en partie associer à leur désir de simplifier la gestion des doses d'insuline en fonction des glucides consommés (11, 12). Finalement, ces patients sont fréquemment à risque de prise calorique excessive dû à la prévention et au traitement des épisodes d'hypoglycémie (13). D'autant plus qu'ils ont tendance à sur-traiter leurs hypoglycémies (14). De façon surprenante, aucune donnée, ou du moins très peu de données, sont cependant disponibles sur la façon dont les patients avec DbT1 gèrent ces épisodes et sur les possibles conséquences de la prise calorique, parfois excessive, entourant les hypoglycémies.

La diminution de l'HbA1c a mis les patients avec DbT1 plus à risque de faire des épisodes d'hypoglycémie. L'hypoglycémie, définie chez les gens avec diabète comme une glycémie < 4 mmol/L (4), est ainsi une complication iatrogénique aigüe de la maladie et représente un réel fardeau pour les patients compte tenu de sa fréquence et ses conséquences. On distingue les épisodes d'hypoglycémie légers à modérés des épisodes sévères par la capacité du patient à se traiter lui-même (4). Les épisodes d'hypoglycémie légers à modérés surviennent en moyenne deux fois par semaine chez les patients (15). Ce chiffre correspond au nombre rapporté, mais est certainement sous-estimé en raison des nombreux épisodes asymptomatiques (16). Les épisodes sévères sont estimés à 1,1 à 3,2 par patient/année (17). Les causes d'hypoglycémie sont multiples, la principale étant un excès relatif d'insuline par rapport aux besoins. Cependant, plusieurs autres facteurs compromettent les défenses physiologiques et comportementales de l'organisme face à une baisse du glucose sanguin, augmentant ainsi le risque d'hypoglycémie (18, 19). Outre les symptômes immédiats, les épisodes d'hypoglycémie engendrent plusieurs conséquences pour les patients (4, 15) : cercle vicieux des hypoglycémies, possibles dommages cognitifs (15) et risque d'évènements cardiovasculaires (20) en plus des nombreux coûts associés (21). Lorsqu'un épisode d'hypoglycémie léger à modéré survient, un protocole de traitement est recommandé par les Lignes directrices canadiennes en diabète: 1) ingestion de 15 g de glucose (préférentiellement sous forme de comprimés ou solution de glucose ou sucrose), 2) attente de 15 minutes et 3) mesure de la glycémie et ainsi de suite jusqu'au retour d'une glycémie normale (≥ 4 mmol/L) (4). Ce protocole de traitement est basé principalement sur une étude datant de plusieurs décennies (22) et ne semble pas être suivi adéquatement par les patients avec DbT1 (14). Très peu d'études ont cependant tenté de valider ces recommandations et d'analyser les

habitudes réelles des patients de manière prospective pour les comparer aux recommandations actuelles.

En résumé, les hypoglycémies sont fréquentes et représentent un fardeau important en plus d'exposer les patients à une prise calorique excessive. Les études concernant les hypoglycémies chez les patients atteints de DbT1 sont peu nombreuses et beaucoup d'éducation reste à faire. L'objectif général de ce mémoire est d'explorer plus en détails le traitement nutritionnel des épisodes d'hypoglycémie chez des patients atteints de DbT1.

Le premier chapitre expose les notions importantes sur le DbT1 en expliquant la définition, les complications associées ainsi que le traitement et la prise en charge. Le deuxième chapitre porte sur le RCM des patients atteints de DbT1. Les troisième et quatrième chapitres traitent des hypoglycémies. Le troisième chapitre est axé d'abord sur la définition de l'hypoglycémie en passant par les phénomènes de régulation physiologiques, les causes et les conséquences ainsi que la prévention. Le quatrième chapitre relate du traitement des épisodes d'hypoglycémie. Celui-ci aborde les Lignes directrices canadiennes en diabète et fait état des connaissances actuelles en ce qui concerne le traitement des épisodes d'hypoglycémie et des façons de procéder ailleurs qu'au Canada.

CHAPITRE 1 : LE DIABÈTE DE TYPE 1

1.1 Définition

Le diabète de type 1 (DbT1) est une maladie caractérisée par la destruction auto-immune des cellules β du pancréas suite à une prédisposition génétique et un ou plusieurs éléments déclencheurs encore mal identifiés (23). Les cellules β sont responsables de la production et de la sécrétion de l'insuline, une hormone anabolisante jouant un rôle primordial dans le métabolisme du glucose (2). En l'absence totale d'insuline, ce désordre métabolique occasionne donc une hyperglycémie chronique accompagnée de polyurie, polydipsie, perte de poids, glycosurie, fatigue intense et éventuellement d'une cétose (présence de corps cétoniques) puis d'une acidocétose (baisse du pH sanguin pouvant conduire au coma et au décès). Ces symptômes forment le tableau clinique menant au diagnostic de la maladie, lequel est vérifié par les valeurs sanguines (glucose plasmatique à jeun $\geq 7,0$ mmol/L ou glycémie aléatoire $\geq 11,1$ mmol/L) (4). Au besoin, le diagnostic peut aussi être confirmé par le dosage de certains anticorps spécifiques tels que l'anti-Glutamic Acid Decarboxylase (anti-GAD). La maladie est le plus souvent diagnostiquée à l'enfance, à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Le DbT1 représente environ 10% du total des cas de diabète diagnostiqués et 90% des cas diagnostiqués entre l'âge de 1 an et 19 ans. Pour des raisons inexplicables, on observe depuis les dernières années une augmentation du taux de la maladie à l'échelle mondiale. C'est au Canada que l'on retrouve l'un des plus hauts taux d'incidence relative avec une augmentation de 5,1% par année de 1990 à 1999 (24).

1.2 Complications associées

Le DbT1 est associé au développement de plusieurs complications, lesquelles augmentent significativement le risque de morbidité et de mortalité (Figure 1) (4, 25, 26). Les **complications aiguës** comprennent l'hypoglycémie et l'hyperglycémie. L'hypoglycémie est une complication iatrogénique notamment (secondaire à l'utilisation d'un médicament) et sera discutée en détails dans les Chapitres 3 et 4. Une hyperglycémie est une hausse du glucose sanguin au-dessus des valeurs normales (pré-prandial : > 7 mmol/L et post-prandial : > 10 mmol/L). L'hyperglycémie sévère peut mener aux symptômes énumérés précédemment (polyurie, polydipsie, perte de poids, glycosurie, fatigue intense, cétose, acidocétose, coma et décès). Une hyperglycémie chronique, due à un contrôle inadéquat de la maladie, entraîne des dommages d'ordre micro (rétinopathie, néphropathie

et neuropathie) et macro-vasculaires (maladies cardiovasculaires et AVC) à long terme, on parle alors de **complications chroniques** (4). La rétinopathie est la première cause de cécité chez les adultes (27), la néphropathie la première cause d'insuffisance rénale terminale (28) et la neuropathie la première cause d'amputations non traumatiques (29). Le diabète augmente jusqu'à 10 fois le risque de développer des maladies cardio-vasculaires (MCV) (30-32) et c'est d'ailleurs la première cause de mortalité chez les patients avec DbT1. (32). Un bon contrôle de la glycémie est ainsi essentiel afin de réduire le risque de développer les complications chroniques micro et macro-vasculaires associées à la maladie (Section 1.3).

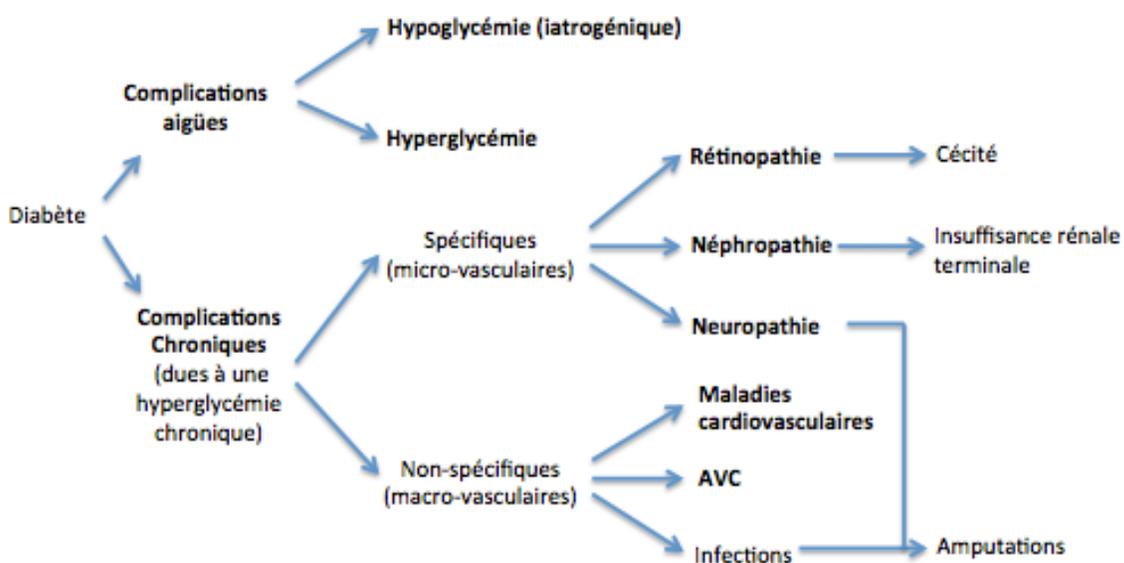


Figure 1. Complications aiguës et chroniques associées au diabète

1.3 Traitement et prise en charge

1.3.1 Évolution du traitement

La découverte de l'insuline en 1921 a permis de transformer le DbT1, originalement une maladie fatale, en maladie chronique grâce aux injections d'insuline exogène. Maintenant appelé «thérapie conventionnelle», le traitement consistait alors en une ou deux injections quotidiennes d'insuline ayant pour but de soulager les symptômes immédiats (33). Le traitement a ensuite beaucoup évolué avec, entre autres, l'apparition des outils de contrôle tels que les lecteurs de glycémie et le dosage de

l'hémoglobine glyquée (HbA1) (bio-marqueur qui permet d'estimer la moyenne des glycémies sur trois mois) dans les années 1970 (34).

Une des avancées les plus importantes en ce qui a trait au traitement du DbT1 demeure l'étude du *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) parue en 1993 (3) et son suivi observationnel; l'étude *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial* (EDIC) (35). Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée dont l'objectif était de comparer la thérapie conventionnelle et la thérapie intensive (Tableau I).

Tableau I. Caractéristiques de la thérapie conventionnelle et de la thérapie intensive dans l'étude du DCCT

Thérapie conventionnelle	Thérapie intensive
Nombre d'injections d'insuline par jour	
1 à 2	3 ou + ou pompe à insuline
Autocontrôle glycémique quotidien	
1 à 2	Minimum 4
Éducation	
<ul style="list-style-type: none"> • Diète • Exercice • Peu ou pas d'ajustement des doses d'insuline en dehors des visites médicales 	<ul style="list-style-type: none"> • Auto-ajustement des doses d'insuline en fonction de <ul style="list-style-type: none"> ○ autocontrôle glycémique ○ apports alimentaires ○ exercice anticipé
Suivi	
Aux 3 mois	À chaque mois, en plus de contacts téléphoniques pour ajuster le traitement
Objectifs du traitement	
Soulagement des symptômes <ul style="list-style-type: none"> • Pas de symptôme de glycosurie ou d'hyperglycémie • Pas de cétone • Croissance et développement normal • Poids idéal • Pas d'hypoglycémie sévère 	Optimisation du contrôle glycémique <ul style="list-style-type: none"> • Glycémies entre 3,9 et 6,7 mmol/L • Glycémie postprandiale < 10 mmol/L • Glycémie la nuit (3h00) > 3,6 mmol/L (mesurée une fois par semaine) • HbA1c < 6,05% (mesurée une fois par mois)

L'hypothèse était que de viser des glycémies le plus près possible de la normale avec une thérapie intensive réduirait les complications spécifiques du diabète (3). L'objectif primaire de l'étude était la prévention primaire et secondaire de la rétinopathie. L'effet d'une thérapie intensive sur le risque et l'évolution de la néphropathie, la neuropathie et les maladies cardiovasculaires a aussi été étudié en plus des effets secondaires (effets sur le poids et le risque d'hypoglycémie) et le coût des traitements. Au total, 1 441 patients atteints de DbT1 ont été recrutés de 1983 à 1989. Le suivi était prévu sur une période de 10 ans, mais a pu être interrompu après seulement six ans et demi suite aux avantages significatifs de la thérapie intensive par rapport à la thérapie conventionnelle (Tableau II). Le suivi observationnel de cette cohorte à plus long terme (étude EDIC) a aussi permis de démontrer l'évolution de l'HbA1c (Figure 2) et les bénéfices sur l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs (36) ainsi que sur la mortalité (37), faisant de la thérapie intensive, aussi appelée insulinothérapie intensive, le traitement préconisé pour le DbT1 (4).

Tableau II. Bénéfices et inconvénients de la thérapie intensive dans l'étude du DCCT

Bénéfices
Rétinopathie (33)
↓ 76% risque de survenue (prévention primaire)
↓ 54% risque de progression (intervention secondaire)
Néphropathie (33)
↓ 56% risque d'albuminurie
↓ 69% risque de survenue
Neuropathie (33)
↓ 57% risque de progression
Évènements cardiovasculaires (36)
↓ 42% risque de survenue (suivi observationnel)
Inconvénients
Poids (33)
↑ 33% risque embonpoint
Hypoglycémie (33)
↑ 3 fois risque d'épisode sévère (besoin de l'aide d'une tierce personne)
Coûts (38)
↑ 1,5 fois par patient/année

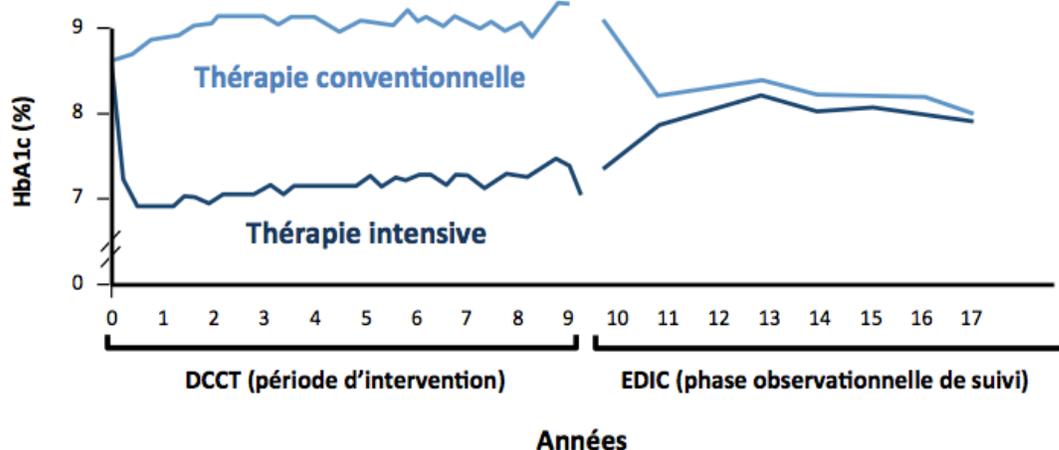


Figure 2. Évolution de l’HbA1c dans l’étude du DCCT et dans l’étude EDIC

1.3.2 Prise en charge

La prise en charge du DbT1, telle que dictée par les Lignes directrices canadiennes de l’Association Canadienne du Diabète (ACD) (4) est multidisciplinaire et comporte plusieurs aspects : **pharmacothérapie, autocontrôle des glycémies, reconnaissance et traitement des hypoglycémies, habitudes de vie (HDV)** (thérapie nutritionnelle et activité physique (AP)), soutien psychologique et la gestion des jours de maladie. Elle doit être centrée autour du patient et favoriser l’autogestion de la maladie (4).

Pharmacothérapie

La pharmacothérapie recommandée pour le traitement du DbT1 est l’insulinothérapie intensive, comparable à celle du DCCT (4). Normalement, l’homéostasie du glucose est régulée, entre autres, par la sécrétion d’insuline en deux modes par le pancréas: une sécrétion basale continue et une sécrétion stimulée par des facteurs exogènes (ex : alimentation). L’insulinothérapie intensive vise à mimer ces sécrétions physiologiques d’insuline afin de maintenir un contrôle glycémique optimal.

Comme le traitement, les insulines elles-mêmes ont beaucoup évoluées au cours des années. Il en existe plusieurs types qui se différencient selon leur rapidité et leur durée d’action (Tableau III).

Tableau III. Principaux types d'insuline utilisées au Canada dans le DbT1

Insulines	Délai d'action	Pic d'action	Durée
Insulines prandiales (bolus)			
Insulines analogues à action très rapide			
• Aspart (NovoRapid)	10–15 min	1-1,5 h	3-5 h
• Glulisine (Apidra)	10–15 min	1-1,5 h	3-5 h
• Lispro (Humalog)	10–15 min	1-2 h	3,5-4,75 h
Insulines humaines à action rapide			
• Régulière (Humulin-R)	30 min	2-3 h	6,5 h
• Régulière (Novolin ge-Toronto)			
Insulines basales			
Insulines à action intermédiaire			
• NPH (Humulin-N)	1-3 h	5-8 h	Jusqu'à 18 h
• NPH (Novolin ge-NPH)			
Insulines analogues à action prolongée			
• Detemir (Levemir)	90 min	N/A	Jusqu'à 24 h
• Glargine (Lantus)			
• Glargine U300 (Toujeo)	Jusqu'à 6 h		Jusqu'à 30 h

© Association Canadienne du Diabète

Les insulines basales ont une action lente et sont prévues pour imiter la sécrétion basale continue du pancréas. Quant aux insulines prandiales, elles ont une action beaucoup plus rapide et sont prévues pour répondre aux apports alimentaires. Les analogues de l'insuline ont été développés pour rendre l'action plus lente ou plus rapide grâce à des substitutions d'acides aminés qui modifient la stabilité des hexamères sous la peau. Les insulines analogues à action prolongée (pour la basale) et à action très rapide (pour les bolus) sont celles les plus couramment utilisées car elles sont associées à une réduction du risque d'hypoglycémie (4).

L'insuline peut être administrée par des injections quotidiennes multiples (MDI pour *Multiple Daily Injections*) ou par un système d'infusion continue d'insuline (CSII pour *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*; pompe à insuline) (Figure 3).

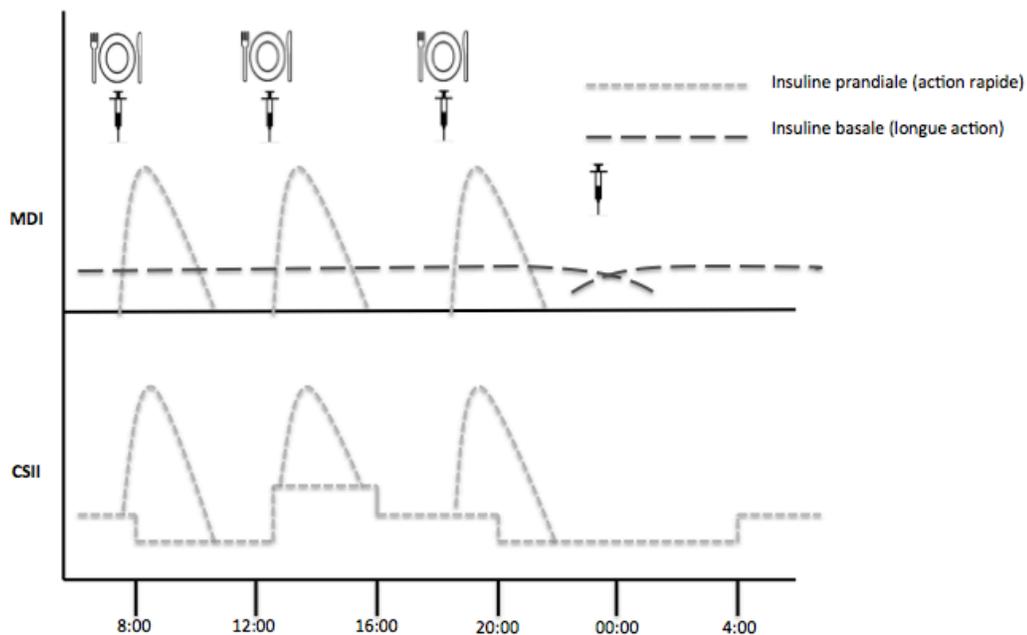


Figure 3. Les modes d'administration de l'insuline

© R. Rabasa-Lhoret, cours NUT 6027

Les patients traités par MDI s'injectent une dose d'insuline basale, généralement le soir, et des bolus d'insuline prandiale aux repas (selon des ratios insuline/glucides ou des doses fixes) grâce à des stylos injecteurs. Quant aux patients traités par CSII, ils portent en permanence un appareil externe (pompe à insuline) qui est muni d'un réservoir contenant de l'insuline prandiale et relié à un dispositif de perfusion permettant d'injecter l'insuline (39). L'injection d'insuline basale est ainsi plutôt remplacée par un débit de base continu d'insuline prandiale sur 24 heures (débit variable). Des bolus d'insuline prandiale sont administrés aux repas et aux collations (selon des ratios insuline/glucides) (4). Ce type de traitement vise à mieux imiter la sécrétion normale d'insuline du pancréas et est de plus en plus utilisé.

Autocontrôle des glycémies

Les patients atteints de DbT1 doivent également avoir un autocontrôle rigoureux des glycémies et prendre un minimum de trois mesures capillaires par jour afin d'atteindre les cibles glycémiques (Tableau IV) (4). De plus en plus de technologies font leur apparition sur le marché pour aider au contrôle de la glycémie. Parmi celles-ci, on retrouve les lecteurs de glucose en continu (CGMS pour

Continuous Glucose Monitoring System) (40). Un cathéter inséré dans le liquide interstitiel sous-cutané est relié à un capteur qui enregistre la glycémie à toutes les cinq minutes. Les données peuvent être envoyées directement à la pompe à insuline ou à un autre récepteur sur le patient.

Tableau IV. Cibles glycémiques, adapté des Lignes directrices de l'ACD (4)

Mesures	Cibles
À jeun	4,0 à 7,0 mmol/L
2 heures postprandial	≤ 10 mmol/L
HbA1c	≤ 7 %

L'atteinte des cibles glycémiques vise à réduire au minimum le risque de développer les complications chroniques associées au diabète (Section 1.2) (4). Un contrôle intensif de la glycémie augmente cependant le risque d'**hypoglycémie** (Chapitres 3 et 4) (3). La gestion de la glycémie doit donc être un équilibre entre les risques associés à l'hyperglycémie et ceux associés à hypoglycémie (Figure 4). Dans certains cas et pour répondre aux besoins spécifiques des patients, les cibles glycémiques peuvent être adaptées (Figure 5).

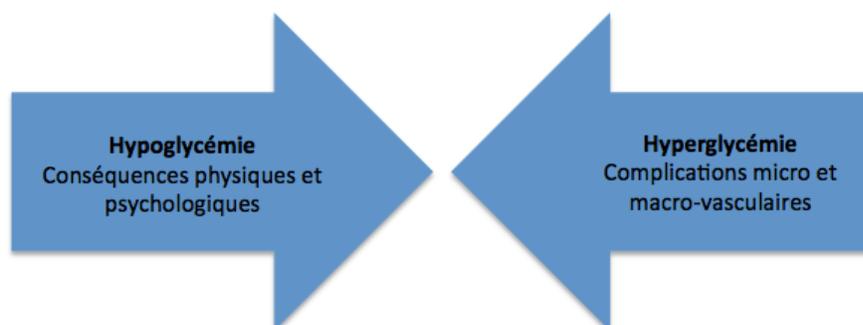


Figure 4. L'équilibre du contrôle glycémique dans le DbT1

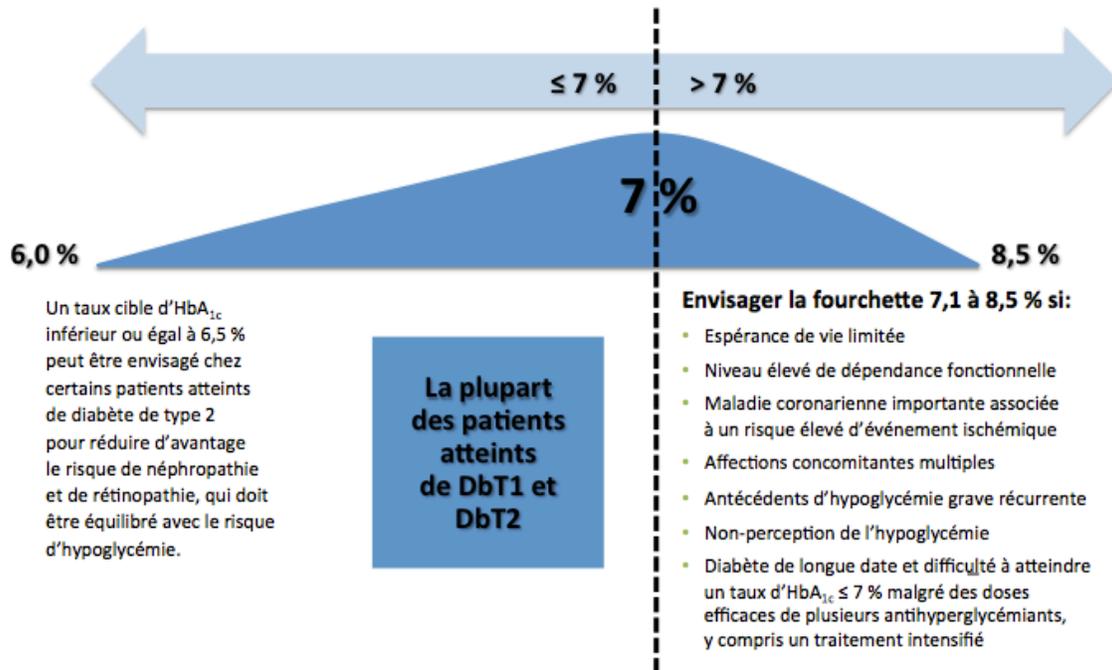


Figure 5. Personnaliser le taux cible d'HbA_{1c}

(DbT2 : diabète de type 2)

© Association Canadienne du Diabète

Habitudes de vie

La thérapie nutritionnelle est une composante intégrante de la prise en charge du DbT1. Son efficacité a été prouvée (4, 41-43) et elle permet de réduire l'HbA_{1c} de 1 à 2% (4). L'ACD mentionne que les patients atteints de diabète devraient recevoir un enseignement et bénéficier d'un suivi par un ou une nutritionniste. Le but est de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie, l'état nutritionnel ainsi que la santé et de prévenir ou traiter les complications immédiates et à long terme du diabète, lesquelles sont associées à des comorbidités. De façon générale, les patients atteints de diabète doivent avoir une diète équilibrée et suivre les conseils du *Guide alimentaire Canadien pour manger sainement* (44). Les besoins en énergie sont établis dans l'optique d'atteindre ou de maintenir un poids santé. La répartition recommandée de l'apport énergétique total provenant des macronutriments est la même que celle de la population en générale: 45 à 60% sous forme de glucides (10% maximum provenant des sucres ajoutés), 15 à 20% sous forme de protéines et 20 à 35% sous forme de lipides (7% maximum provenant des gras saturés). Il est cependant recommandé

aux patients atteints de diabète de consommer plus de fibres en raison des nombreux bénéfices démontrés, entre autres, sur la vidange gastrique et l'absorption du glucose. La recommandation quotidienne s'élève à 25 g chez les femmes et à 38 g chez les hommes. Depuis les dernières Lignes directrices en 2013, l'ACD recommande également de choisir des sources de glucides à faible indice glycémique afin d'optimiser le contrôle de la glycémie; les aliments avec un faible indice glycémique font moins varier la glycémie que les aliments avec un indice glycémique élevé. En plus de ces aspects, les patients atteints de DbT1 doivent s'assurer d'une adéquation entre la quantité de glucides consommés et les doses d'insuline administrées. Ainsi, il est recommandé de calculer les glucides consommés et d'ajuster les doses d'insuline en conséquence (selon des ratios établis) ou de consommer la même quantité et qualité de glucides à chaque repas (4).

L'ACD recommande également que les patients atteints de diabète pratiquent un minimum de 150 minutes d'AP aérobique d'intensité modérée à intense par semaine, sans passer plus de deux journées consécutives sans exercice. À cela, il est recommandé d'ajouter deux sessions d'exercice de résistance (4). Dans la population en générale, la pratique d'AP est associée à un risque réduit de morbidité et de mortalité (4, 45). Avant de débiter un programme d'exercice, les patients diabétiques doivent cependant consulter un médecin pour dépister les complications qui pourraient contre-indiquer la pratique d'AP et pour avoir des conseils sur l'ajustement des doses d'insuline. L'AP augmente l'utilisation du glucose par les muscles et réduit la résistance à l'insuline (46). Le risque d'hypoglycémie pendant et après l'AP doit donc être considéré et la consommation de glucides et/ou l'ajustement des doses d'insuline doivent être planifiés en tenant compte du type, de la durée et de l'intensité de l'AP (4).

1.3.3 Pancréas artificiel

Depuis les dernières années, une nouvelle perspective de traitement a vu le jour : le pancréas artificiel externe. Celui-ci est encore à l'étape d'élaboration et n'est pas disponible pour les patients. Le pancréas artificiel consiste en fait en une «pompe à insuline intelligente». Le patient porte deux dispositifs : un CGMS et une pompe à insuline. Un algorithme mathématique relié à la pompe détermine, en fonction des glycémies mesurées par le CGMS, des doses d'insuline à administrer (47). Ce système pourrait être comparé à une automobile comprenant uniquement un accélérateur; lorsque la glycémie monte, on appuie sur l'accélérateur (administration d'insuline) et lorsque la glycémie descend on relâche l'accélérateur graduellement ou complètement (diminution ou arrêt

d'administration d'insuline). Une version de pancréas artificiel à double hormone est également proposée. La pompe peut ainsi injecter soit de l'insuline ou du glucagon (une hormone hyperglycémiant) selon les besoins (48). Ce système pourrait être comparé à une automobile comprenant un accélérateur et un frein; lorsque la glycémie monte, on appuie sur l'accélérateur (administration d'insuline) et lorsque que celle-ci descend, on relâche également l'accélérateur (diminution ou arrêt d'administration d'insuline) et si cela ne suffit pas on appuie sur le frein (administration de glucagon).

CHAPITRE 2 : RISQUE CARDIO-MÉTABOLIQUE

2.1 Généralités et définitions

Le risque cardio-métabolique (RCM) est un regroupement général de facteurs traditionnels et émergents qui augmentent de façon importante le risque de MCV et de développement de diabète de type 2 (DbT2). Parmi les facteurs de risque traditionnels, on retrouve le tabac, une pression artérielle élevée et un taux de cholestérol LDL élevé. Quant aux facteurs de risque émergents, on fait référence à un taux de triglycérides (TG) élevé, un tour de taille élevé, une résistance à l'insuline, de l'inflammation et un taux de cholestérol HDL bas. Chacun de ces facteurs augmente le risque de morbidité et de mortalité. Le terme «RCM» est destiné à caractériser les facteurs de risque, et non à quantifier le risque en termes absolus ou relatifs (49).

Le syndrome métabolique (SM) représente pour sa part un sous-ensemble spécifique de facteurs du RCM et est associé à un risque accru de MCV et de DbT2. Ces facteurs spécifiques sont en lien avec l'obésité androïde, l'hypertension (HTA), un taux de TG élevé, un taux de cholestérol HDL bas et une hyperglycémie. Il existe plusieurs propositions de définitions pour le diagnostic du SM, les plus populaires étant celles de l'Organisation mondiale de la santé (WHO), du Programme national d'éducation sur le cholestérol (NCEP) et de la Fédération internationale du diabète (IDF). Récemment, une définition harmonisée a été proposée par l'IDF, l'Institut national du cœur, des poumons et du sang (NHLBI), l'Association américaine du cœur (AHA), la Fédération mondiale de la santé (WHF), la Société nationale de l'athérosclérose (IAS) et l'Association internationale pour l'étude de l'obésité (IASO) (49). Ces différentes définitions sont représentées dans le Tableau V.

Tableau V. Les différentes définitions pour le diagnostic du SM

	WHO(50)	NCEP(51)	IDF(52)	Définition harmonisée (53)
Critères diagnostiques	Présence diabète, hyperglycémie à jeun, intolérance au glucose ou résistance à l'insuline + ≥ 2 autres facteurs de risque	Présence ≥ 3 facteurs de risque	Présence obésité androïde + ≥ 2 autres facteurs de risque	Présence ≥ 3 facteurs de risque
Facteurs de risque :				
Hyperglycémie	Diabète, hyperglycémie à jeun, intolérance au glucose ou résistance à l'insuline	Glucose à jeun ≥ 5,6 mmol/L	Glucose à jeun ≥ 5,6 mmol/L (ou DbT2 diagnostiqué)	Glucose à jeun ≥ 5,6 mmol/L (ou traitement)
Pression artérielle	≥ 140/90 mm Hg	≥ 130/85 mm Hg	≥ 130/85 mm Hg (ou traitement ou HTA diagnostiquée)	≥ 130/85 mm Hg (ou traitement ou HTA diagnostiquée)
TG	≥ 1,7 mmol/L	≥ 1,7 mmol/L	≥ 1,7 mmol/L (ou traitement)	≥ 1,7 mmol/L (ou traitement)
Cholestérol HDL	< 0,9 mmol/L (♂) < 1,0 mmol/L (♀)	< 1,0 mmol/L (♂) < 1,3 mmol/L (♀)	< 1,0 mmol/L (♂) < 1,3 mmol/L (♀) (ou traitement)	< 1,0 mmol/L (♂) < 1,3 mmol/L (♀) (ou traitement)
Obésité androïde	Ratio taille/hanche : > 0,90 (♂) > 0,85 (♀)	Tour de taille : > 102 cm (♂) > 88 cm (♀)	Tour de taille : > 94 cm (♂) > 80 cm (♀) (ou valeurs spécifiques à l'ethnie)	Tour de taille : > 102 cm (♂) > 88 cm (♀) (ou valeurs spécifiques à l'ethnie)
Fonction rénale	Taux d'excrétion d'albumine : > 20 µg/min ou ratio albumine/créatinine ≥ 20 mg/g	N/A	N/A	N/A

Adapté de Cardiometabolic risk working group : Excutive committee. *Can J of Cardio*, 2011

2.2 Évolution des patients atteints de diabète de type 1

Le profil de RCM des patients atteints de DbT1 a beaucoup évolué dans les dernières années. Ils étaient auparavant reconnus pour leur minceur principalement en raison de leur état hyperglycémique chronique. Depuis l'adoption du traitement intensif (3), on observe, parallèlement à l'épidémie mondiale d'obésité, une augmentation de poids chez cette population : la prévalence de l'embonpoint a augmenté de 47% et le taux d'obésité de sept fois (5). À cela s'ajoute une détérioration du profil de RCM (5, 6) et près de 50% des patients atteints de DbT1 présentent désormais un SM, originalement associé au DbT2 (7). La coexistence du SM et du DbT1 est couramment appelée le double diabète (DD) (7, 8). Ce profil augmente significativement le risque de MCV (8) (Figure 6).

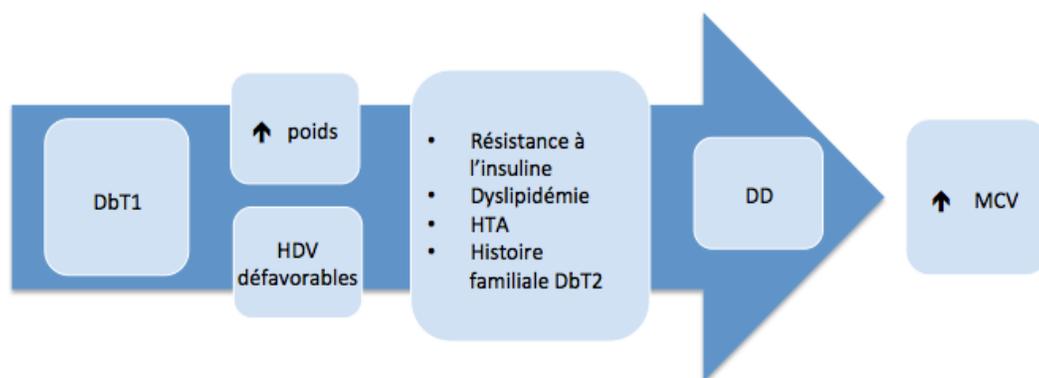


Figure 6. Évolution du profil de RCM des patients atteints de DbT1

Tel qu'énoncé précédemment, les recommandations en ce qui a trait aux HDV pour les patients atteints de DbT1 sont similaires à celles de la population en générale (Section 1.3.2). Cependant, ces patients rencontrent des difficultés spécifiques en lien avec l'adoption de saines HDV et seulement 11% suivent les recommandations (qualité alimentaire, AP, tabagisme) (11). La complexité du calcul des glucides et la difficulté d'accorder les doses d'insuline aux glucides consommés ont des impacts négatifs sur l'alimentation. Pour simplifier la tâche, les patients peuvent, par exemple, être portés à favoriser les aliments préparés puisque les informations nutritionnelles sont inscrites sur l'emballage. Ils peuvent aussi être tentés de simplement éviter les aliments glucidiques. La diète des patients avec DbT1 est ainsi généralement athérogénique (faible en glucides et riche en gras) (11, 12). Les

hypoglycémies ont également des impacts sur l'alimentation en mettant les patients dans des situations où ils sont fréquemment à risque d'avoir des apports caloriques excessifs: traitement des hypoglycémies et collations préventives. La peur des hypoglycémies accroît ce risque de surconsommation (13). Finalement, les hypoglycémies sont la principale barrière à la pratique d'AP chez les patients avec DbT1 (9) et ceux-ci ont donc tendance à être plus sédentaires que la population en général (10).

CHAPITRE 3 : LE FARDEAU DE L'HYPOGLYCÉMIE

3.1 Définition

L'hypoglycémie est une complication aiguë iatrogénique du DbT1 et représente la principale barrière au contrôle glycémique (15). Selon les Lignes directrices canadiennes de l'ACD, chez les patients diabétiques une hypoglycémie se définit comme 1) le développement de symptômes adrénergiques et/ou neuroglycopéniques (Tableau VI) 2) une glycémie < 4,0 mmol/L et 3) la résolution des symptômes par l'administration de glucides. On distingue la sévérité de l'hypoglycémie selon les manifestations cliniques (Tableau VII), la principale différence étant que lors d'une hypoglycémie sévère, l'aide d'une tierce personne est requise pour traiter (4). Le seuil de 4,0 mmol/L émit pour la définition de l'hypoglycémie est basé sur le fait que, chez des sujets sains, c'est la valeur autour de laquelle sont enclenchés les systèmes de contre-régulation physiologiques de la glycémie (Section 3.4). Ce seuil tient aussi compte de la marge d'erreur des appareils de mesure et laisse suffisamment de temps aux patients pour entreprendre des mesures correctives avant que la situation ne se détériore. Les patients peuvent cependant avoir une glycémie < 4,0 mmol/L et ne pas ressentir de symptômes (hypoglycémie asymptomatique) ou inversement avoir une glycémie \geq 4,0 mmol/L et ressentir des symptômes (18).

Tableau VI. Distinction entre les symptômes adrénergiques et neuroglycopéniques

Adrénérgiques	Neuroglycopéniques
<ul style="list-style-type: none">• Tremblements• Palpitations• Transpiration• Anxiété• Faim• Nausées• Picotements• Pâleur	<ul style="list-style-type: none">• Trouble de concentration• Confusion• Faiblesse• Somnolence• Vision embrouillée• Troubles de la parole• Maux de tête• Étourdissements

Tableau VII. Sévérité de l'hypoglycémie

Légère
<ul style="list-style-type: none">• Présence de symptômes adrénergiques• Le patient est capable de se prendre en charge lui-même
Modérée
<ul style="list-style-type: none">• Présence de symptômes adrénergiques et/ou neuroglycopéniques• Le patient est capable de se prendre en charge lui-même
Sévère
<ul style="list-style-type: none">• Le patient n'est pas capable de se prendre en charge lui-même• Peut-être accompagnée d'une perte de conscience• Glycémie généralement < 2,8 mmol/L

3.2 Fréquence

L'adoption du traitement intensif a réduit de façon très significative le risque de complications micro et macro-vasculaires des patients atteints de DbT1, mais a augmenté le risque d'hypoglycémie d'environ trois fois, particulièrement le risque d'hypoglycémie sévère (Figure 7) (3).

Les effets bénéfiques de l'insulinothérapie intensive dépassent les effets délétères engendrés par les épisodes d'hypoglycémie, mais ceux-ci demeurent un problème important dont il faut tenir compte. Les patients rapportent en moyenne deux épisodes d'hypoglycémie légers à modérés symptomatiques par semaine (15). Toutefois, ceux-ci souffriraient de plusieurs autres épisodes asymptomatiques. Des études utilisant des CGMS ont démontré que la fréquence moyenne des hypoglycémies était de 0,76 épisode/jour (54) et que les patients passent en moyenne 1,5 heures/jour en hypoglycémie (55). La nuit est le moment où le risque d'hypoglycémie asymptomatique est le plus grand (56, 57). Quant aux épisodes d'hypoglycémie sévères, ils surviennent en moyenne de 1,1 à 3,2 fois par patient/année (17). Ils sont plus fréquents avec un diabète plus ancien ou en cas de non-perception des symptômes d'hypoglycémie.

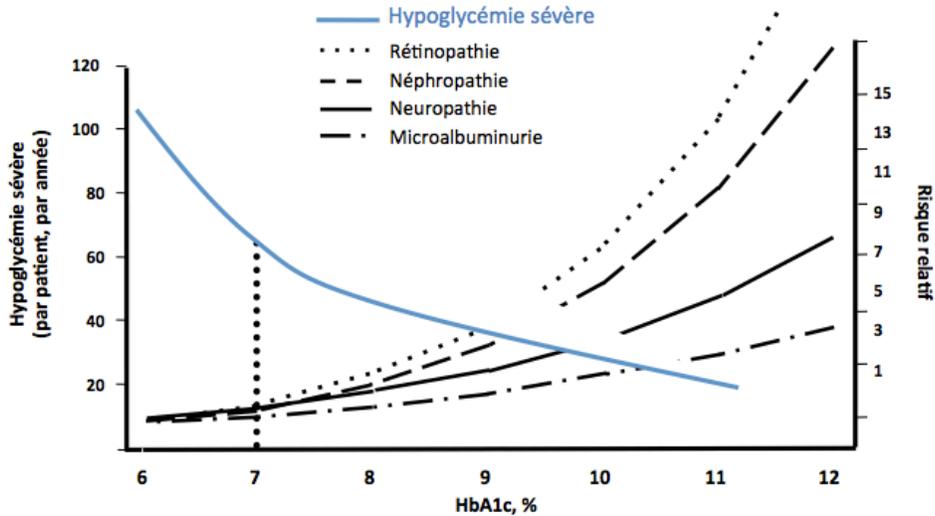


Figure 7. Progression du risque de complications associées au DbT1 (Analyse épidémiologique du DCCT) (35)

3.3 Contre-régulation physiologique

Le glucose est le principal carburant du cerveau ainsi que de plusieurs autres organes. Puisque les apports exogènes en glucose sont intermittents, le corps possède des mécanismes de défense pour contrer une baisse du glucose sanguin. L'équilibre glycémique est maintenu par la régulation dynamique de la production endogène de glucose par le foie et les reins ainsi que l'utilisation du glucose par les tissus (Tableau VIII). Chez des sujets sains, une baisse du glucose sanguin entraîne une diminution ou un arrêt de la production d'insuline par les cellules β du pancréas. Cette baisse de la sécrétion de l'insuline, de paire avec la baisse du glucose sanguin, a pour effet d'augmenter la production et la sécrétion du glucagon par les cellules α du pancréas. Le glucagon est la principale hormone hyperglycémiant. Par la suite, l'activation du système parasympathique, par l'axe sympathoadrénérique, et sympathique entraîne une augmentation de la production d'hormones ayant elles aussi un effet hyperglycémiant : épinéphrine, cortisol et hormone de croissance, puis l'apparition des symptômes adrénériques ($\approx 3,0 - 3,9$ mmol/L) et neuroglycopéniques ($\approx 2,8$ mmol/L) (15).

Tableau VIII. Réponses physiologiques à une baisse du glucose sanguin chez des sujets sains

Réponse	Seuil glycémique (mmol/L)	Effets physiologiques	Rôle dans la prévention ou la correction de l'hypoglycémie
↓ Insuline	4,4 – 4,7	↑ Production glucose par le foie et les reins (et ↓ utilisation glucose par les tissus)	1 ^{er} facteur de régulation du glucose, 1 ^{ère} défense contre l'hypoglycémie
↑ Glucagon	3,6 – 3,9	↑ Production glucose par le foie et les reins	1 ^{er} facteur de contre-régulation du glucose, 2 ^e défense contre l'hypoglycémie
↑ Épinéphrine	3,6 – 3,9	↑ Production glucose par le foie et les reins et ↓ utilisation glucose par les tissus	Facteur critique en absence de glucagon, 3 ^e défense contre l'hypoglycémie
↑ Cortisol et hormone de croissance	3,6 – 3,9	↑ Production glucose par le foie et les reins et ↓ utilisation glucose par les tissus	4 ^e défense contre l'hypoglycémie
Symptômes	2,8 – 3,1	↑ Glucose exogène	Comportement rapide de défense (ingestion de nourriture)
↓ Cognition	< 2,8	---	Compromet les comportements de défense

© Cryer, P. *Diabetes*, 2008

Chez les patients avec DbT1, ces mécanismes de défense sont altérés majoritairement en raison de la perte des cellules β du pancréas, qui semblent jouer un rôle majeur pour maintenir les cellules α fonctionnelles. L'hypoglycémie est causée par un excès relatif d'insuline exogène. Lorsque la glycémie descend sous les valeurs normales, l'insuline exogène en excès continue d'être absorbée et d'exercer son effet hypoglycémiant sur l'organisme, ce qui n'enclenche donc pas la sécrétion du glucagon et/ou minimise son effet (15). La réponse du glucagon à l'hypoglycémie peut d'ailleurs être inhibée très tôt dans la maladie (58). Les autres mécanismes de défense peuvent également être diminués ou absents (15). Une faible HbA1c, la pratique d'AP, le sommeil, l'âge, la durée du diabète et la neuropathie sont des facteurs qui peuvent contribuer à l'altération des défenses de l'organisme contre une baisse du glucose sanguin (59-61).

Des épisodes d'hypoglycémie répétés (fréquence et importance) affectent la réponse de l'axe sympathoadrénérique et de ce fait du système sympathique, réduisant ainsi le seuil à partir duquel les patients ressentent des symptômes d'hypoglycémie (Figure 8). Cette diminution de la perception

des symptômes d'hypoglycémie (*hypoglycemia unawareness*) (15) nuit au comportement de défense de l'organisme (ingestion de glucose) (18) et augmente le risque d'hypoglycémie sévère de six fois (62). Il s'agit d'un phénomène qui serait cependant réversible. En effet, des ajustements dans l'alimentation et les doses d'insuline afin d'enrayer, ou du moins de minimiser au maximum, les épisodes d'hypoglycémie aideraient les patients à retrouver la perception des symptômes d'hypoglycémie (plus de symptômes et/ou seuil de perception plus élevé) (63). Le défaut de la réponse de l'axe sympathoadrénargique nuit également à la réponse de l'épinéphrine et donc à la contre-régulation du glucose. Ce phénomène se nomme le défaut d'activation autonome associé aux hypoglycémies (*hypoglycemia-associated autonomic failure*) (Figure 8) (64). Ces phénomènes engendrent un cercle vicieux des épisodes d'hypoglycémie (Figure 8).

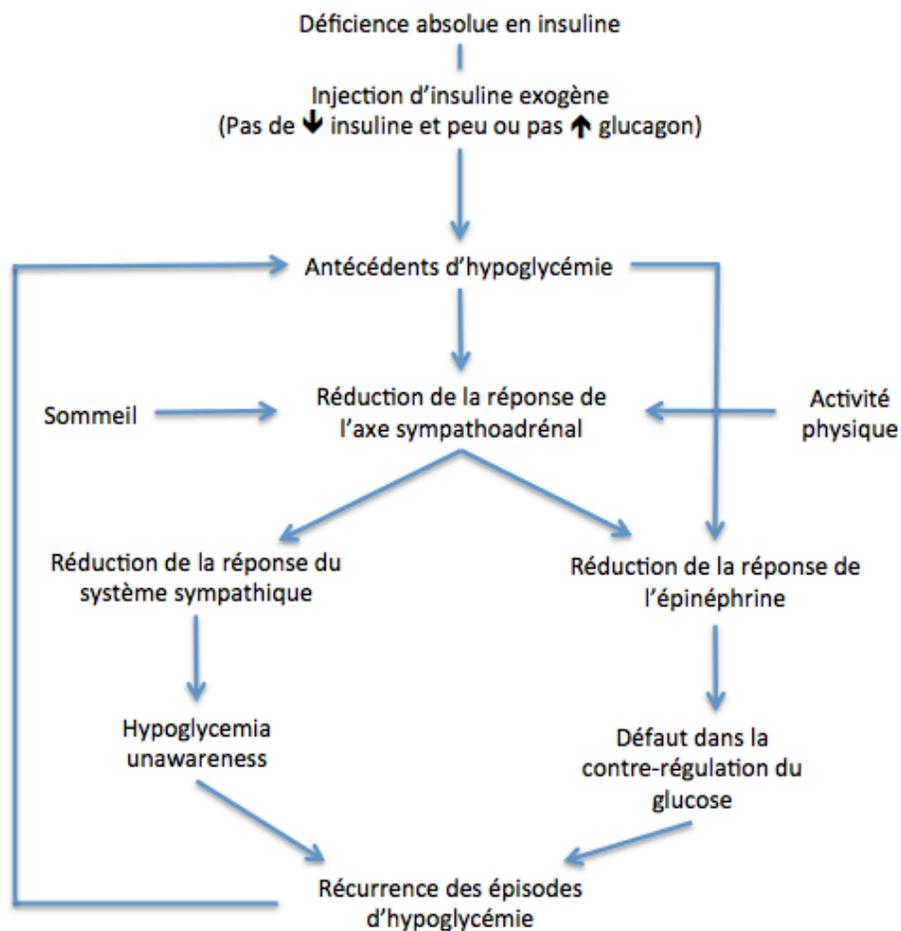


Figure 8. Hypoglycemia-associated autonomic failure

Adaptée de Cryer, P. *Diabetes*, 2008

3.4 Causes et conséquences

Causes

L'intensification du traitement, visant la réduction de l'HbA1c (4), a engendré une augmentation significative du risque d'hypoglycémie (3). Dans le DbT1, l'hypoglycémie est iatrogénique signifiant ainsi qu'elle est due à un excès relatif d'insuline par rapport aux besoins. Cette hyperinsulinémie peut survenir pour différentes raisons (18, 19):

- Administration d'une dose d'insuline trop grande comparativement à la quantité de glucides (calcul erroné de la quantité de glucides consommés ou de la dose d'insuline à administrer en fonction du ratio, dose d'insuline inappropriée; dose de correction trop importante);
- Diminution ou retard de l'ingestion de glucides (période de jeûne, repas sauté, nuit, absorption du glucose altéré; gastroparésie);
- Augmentation de l'utilisation du glucose (pendant et après une période d'AP, stress);
- Diminution de la production endogène de glucose (ingestion d'alcool);
- Augmentation de la sensibilité à l'insuline (perte de poids, AP);
- Diminution de la clairance de l'insuline par les reins (insuffisance rénale).

Ces situations n'expliquent cependant qu'en partie le risque d'hypoglycémie (19). D'autres facteurs de risque compromettent les défenses physiologiques et comportementales de l'organisme face à une baisse du glucose sanguin (64). L'âge et la durée du diabète sont des facteurs importants pour moduler le risque; plus l'âge et la durée du diabète augmentent, plus le risque d'hypoglycémie s'accroît, principalement en raison de la baisse de la perception des symptômes d'hypoglycémie (hypoglycemia unawareness) (65). La petite enfance et l'adolescence sont également des périodes où le risque d'hypoglycémie est accru dû à la grande variabilité des apports alimentaires et de l'AP (4). Tel que discuté dans la Section 3.3, chez les patients avec DbT1, il se produit un cercle vicieux des épisodes d'hypoglycémie : des épisodes d'hypoglycémie répétés augmentent le risque de faire davantage d'épisodes, particulièrement des épisodes sévères, dû aux phénomènes d'*hypoglycemia unawareness* et d'*hypoglycemia-associated autonomic failure*.

Conséquences

L'hypoglycémie nuit à la stabilité glycémique et représente un réel fardeau pour les patients atteints de DbT1 en affectant leur vie à plusieurs niveaux (3, 4, 15, 66).

Les épisodes d'hypoglycémie ont des conséquences immédiates, telles que décrites par les symptômes du Tableau 5 (4). Ces symptômes peuvent conduire à d'autres conséquences sur le jugement, le comportement, les performances, le travail, les tâches physiques, la pratique d'AP, l'aptitude pour la conduite automobile entraînant ainsi des morbidités physiques et psychologiques (15, 66). Les épisodes d'hypoglycémie sévères quant à eux exacerbent ces conséquences et peuvent conduire à des chutes, des convulsions, au coma et même au décès s'ils ne sont pas traités (4). Ceci peut faire naître une importante peur de l'hypoglycémie chez les patients (et leur famille), les incitant à maintenir une glycémie au-dessus des cibles glycémiques (15, 66, 67) et donc à ne pas adhérer adéquatement à leur traitement (66). De façon générale, les patients craindraient davantage les épisodes d'hypoglycémie que les complications à long terme du DbT1 (68).

L'hypoglycémie a également des conséquences à long terme. Chaque épisode d'hypoglycémie augmente le risque de faire davantage d'épisodes d'hypoglycémie. Effectivement, tel que mentionné précédemment, un cercle vicieux des épisodes d'hypoglycémie peut s'installer par l'altération des défenses contre des futures baisses du glucose sanguin (64) et la diminution de la perception des symptômes (Section 3.3) (15). Aussi, un épisode d'hypoglycémie prive momentanément le cerveau de glucose, un carburant indispensable, causant une insuffisance cérébrale temporaire. À partir d'une glycémie de 2,8 à 3,1 mmol/L, il y a une limitation du transport du glucose vers le cerveau et donc du métabolisme du cerveau et de ses fonctions. C'est ce qui cause les symptômes neuroglycopéniques (15). Des épisodes répétés peuvent engendrer divers dommages d'ordre cognitifs chez les enfants (69). Chez les adultes, l'impact sur les fonctions cognitives des hypoglycémies n'est pas démontré et l'étude du DCCT se montre plutôt rassurante à ce sujet (70). Les hypoglycémies pourraient également avoir des conséquences sur la santé cardiovasculaire. Des évidences supportent une association entre les épisodes d'hypoglycémie sévères et le risque d'événements cardiovasculaires (20) et de mortalité (20, 71). Le risque de mortalité serait d'ailleurs 3,4 fois plus grand chez les patients atteints de diabète qui rapportent avoir eu des épisodes d'hypoglycémie sévères dans le passé (71). Cependant, même si l'hypoglycémie peut initier des phénomènes connus pour être présents aux phases précoces de

l'athérosclérose (inflammation et stress oxydatif) (72, 73), le lien de causalité entre les épisodes d'hypoglycémie et les MCV n'a pu être établi.

Considérant ces différents effets délétères, les épisodes d'hypoglycémie engendrent également des coûts importants, pour les patients et pour le système de santé. D'abord, les hypoglycémies affectent la productivité au travail des patients, représentant ainsi un fardeau personnel. De façon plus directe, elles engendrent davantage de dépenses de bandelettes, d'aiguilles, de nourriture et de déplacements. Considérant tous les aspects affectés, le coût d'un seul épisode d'hypoglycémie léger à modéré est estimé entre 165 et 448 US\$ (21). Les épisodes d'hypoglycémie sévères mènent fréquemment à l'utilisation des services d'urgence, des services de santé et certains requièrent parfois une hospitalisation, augmentant également le fardeau sur le système de santé (74).

3.5 Prévention

Les épisodes d'hypoglycémie sont causés principalement par un excès relatif d'insuline, lequel peut être occasionné par plusieurs situations, en plus d'autres facteurs qui augmentent le risque d'hypoglycémie (Section 3.4). La prévention des épisodes d'hypoglycémie inclut donc plusieurs aspects et commence avec de l'éducation par les professionnels de la santé auprès des patients sur les points suivants (4):

- Causes d'hypoglycémie;
- Reconnaissance des symptômes d'hypoglycémie;
- Connaissance des insulines (délai, pic et durée d'action);
- Ajustements des doses d'insulines selon
 - glucides consommés
 - glycémie au lever et pré-prandiale
 - pratique d'AP;
- Traitement des épisodes d'hypoglycémie

D'autres mesures peuvent être prises par les professionnels de la santé afin de prévenir les épisodes d'hypoglycémie (75):

- Surveillance plus intensive de la glycémie
 - glycémies capillaires

- utilisation d'un CGMS (76)
- Modification de la médication
 - utilisation d'insulines analogues (reconnues pour diminuer le risque d'hypoglycémie) (4)
 - utilisation de médicaments qui peuvent diminuer le risque d'hypoglycémie (inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (Acarbose et Voglibose) : ralentissement de la digestion et de l'absorption du glucose) (77)
- Enseignement pour l'ajustement dynamique et proactif des doses d'insuline
- Utilisation de la pompe à insuline (permet un ajustement plus précis des débits basaux, certaines avec fonction d'alerte et/ou arrêt de l'insuline du débit basal lorsque la glycémie descend sous un certain seuil) (4)
- Individualisation des cibles glycémiques (Section 1.3.2) (4, 78).

CHAPITRE 4 : LE TRAITEMENT DES ÉPISODES D'HYPOGLYCÉMIE

4.1 Lignes directrices canadiennes

Conformément aux recommandations émises par l'ACD, lorsqu'un épisode d'hypoglycémie léger à modéré survient, les patients doivent consommer 15 g de glucides (conseillé : comprimés ou solution de glucose ou sucrose, déconseillé : jus de fruits et gel de glucose), attendre 15 minutes puis mesurer leur glycémie de nouveau. Ces étapes doivent être répétées jusqu'à ce que la glycémie remonte ≥ 4 mmol/L (Figure 9).

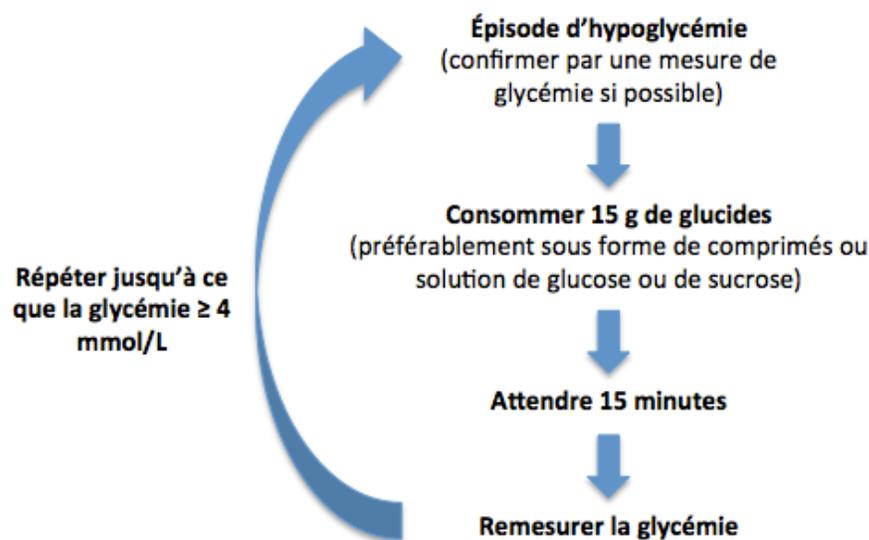


Figure 9. Protocole émis par l'ACD pour le traitement des hypoglycémies légères à modérées

Une fois l'hypoglycémie résolue, si un repas n'est pas prévu dans la prochaine heure, une collation, combinant 15 g de glucides et une source de protéines, devrait être consommée pour prévenir des épisodes d'hypoglycémie répétés. Pour un épisode d'hypoglycémie sévère, le protocole de traitement recommandé est le même, à l'exception de la première ingestion de glucides qui devrait être de 20 g. De plus, si la personne est inconsciente, une dose de glucagon ou du glucose intraveineux doit être administré et les services d'urgence doivent ensuite être contactés. Le but de ce protocole de traitement des épisodes d'hypoglycémie est de ramener la glycémie dans les valeurs normales le plus rapidement possible afin d'éliminer les symptômes et d'éviter le risque de blessures. L'ACD

mentionne l'importance de ne pas sur-traiter les épisodes d'hypoglycémie afin d'éviter les hyperglycémies de rebond et une prise de poids induite par la prise calorique excessive (4).

Les études investiguant le meilleur traitement pour les épisodes d'hypoglycémie datent des années 1980 et 1990. (22, 79). À l'époque, différentes recommandations étaient en vigueur et elles étaient basées davantage sur des habitudes que sur des données probantes. En 1984, une étude comparant l'efficacité de 20 g de glucose sous différentes formes d'aliments (comprimés de glucose, jus d'orange et lait entier) a démontré que les comprimés de glucose étaient plus efficaces en faisant monter la glycémie de 3,6 mmol/L en 45 minutes (79). Une autre étude, parue en 1990, a effectué le même processus en comparant cependant une ingestion de 15 g de glucides et plusieurs autres aliments (comprimés de glucose, comprimés de sucrose, solution de glucose, solution de sucrose, gel de glucose, fécule de maïs et jus d'orange). Les comprimés de glucose sont aussi ressortis comme étant les plus efficaces pour traiter les épisodes d'hypoglycémie, de même que les comprimés de sucrose et les solutions de glucose ou sucrose en faisant monter la glycémie de 2.1 mmol/L en 20 minutes (22). Les Lignes directrices sont ainsi principalement basées sur ces études en recommandant une ingestion de 15 g (épisode léger à modéré) ou 20 g (épisode sévère) de glucides sous forme de comprimés ou solution du glucose ou sucrose puis un temps d'attente de 15 minutes avant de prendre une autre mesure de glycémie et de traiter de nouveau au besoin (4). Ces études ont cependant été menées avant l'intensification du traitement, de l'apparition des nouvelles insulines et de la détérioration du profil de RCM des patients atteints de DbT1 et elles ne sont ainsi peut-être pas optimales dans le contexte de traitement actuel. Aussi, le choix du 15 g de glucides et du temps d'attente de 15 minutes semblent plutôt arbitraires et il existe très peu d'études de validation.

4.2 Ailleurs dans le monde

À travers le monde, bien que très similaires, différentes recommandations existent relatives à la définition et au traitement des épisodes d'hypoglycémie légers à modérés. La valeur seuil pour définir un épisode d'hypoglycémie est généralement de 4,0 mmol/L. Bien que tous s'entendent pour statuer que les glucides rapides représentent un choix plus efficace, les types d'aliments suggérés sont la composante qui varie le plus parmi les différentes recommandations. La quantité de glucides recommandée varie entre 15 et 20 g et le temps d'attente entre 15 et 20 minutes (Tableau IX).

Tableau IX. Définition et traitement des épisodes d’hypoglycémie légers à modérés ailleurs dans le monde

	Valeur seuil hypoglycémie (mmol/l)	Ingestion de glucides recommandée (g)	Types d’aliments recommandés	Temps d’attente (minutes)
• Canadian Diabetes Association (4)	< 4,0	15	Comprimés ou solution de glucose ou sucre	15
• Programme Cantonal du Diabète (Suisse) (80)	< 4,0	15	Sources de glucose	15
• American Diabetes Association (81)	< 4,0	15 à 20	Sources de glucose ou n’importe quelle source de glucides contenant du glucose	15
• Diabetes Australia (82)	< 4,0	15	Jelly Beans, boisson gazeuse, jus de fruits, sucre, miel ou comprimés de glucose	15
• Diabetes Society of Singapore (83)	< 4,0	15	Sucre, jus de fruits, boisson gazeuse, bonbons	15
• Diabetes UK (84)	< 4,0	15 à 20	Boissons sucrées, comprimées de glucose, Jelly Beans, jus de fruits, gel de glucose	15 à 20
• Danish Diabetes Association (85)	< 4,0	15-20 (anciennement 10 à 20)	Jus de fruits, boissons gazeuses, pain	Non spécifié

4.3 Adhérence des patients et autres propositions de traitements

Les recommandations pour le traitement des épisodes d’hypoglycémie légers à modérés ne semblent pas être bien suivies par les patients, particulièrement en ce qui a trait à la quantité de glucides. Effectivement, 37 à 44% des patients consommeraient trop de glucides pour traiter leurs épisodes d’hypoglycémie (14, 86-88) par rapport aux recommandations. Cependant, très peu d’études sur le

sujet sont disponibles et celles-ci sont principalement rétrospectives et conduites ailleurs qu'au Canada.

Quelques études ont tenté de valider les recommandations pour le traitement des épisodes d'hypoglycémie légers à modérés. Une première étude danoise a examiné l'effet d'un traitement d'hypoglycémie grâce à des journaux alimentaires et le port d'un CMGS pendant six jours chez 125 participants avec DbT1. Il est important de mentionner qu'au moment où l'étude a été réalisée les lignes directrices danoises indiquaient de consommer 10 à 20 g de glucides pour le traitement des épisodes d'hypoglycémie légers à modérés et que le seuil glycémique utilisé pour la définition d'un épisode d'hypoglycémie était de 3,5 mmol/L. Les auteurs ont constaté que 38% des patients sur-traitaient leurs épisodes d'hypoglycémie et que seulement 32% les traitaient adéquatement. De plus, en analysant les glycémies du CGMS suite au traitement d'hypoglycémie, ils ont conclu que consommer moins de 10 g de glucides n'était pas suffisant pour rétablir la glycémie et que plus de 20 g entraînait une hyperglycémie (glycémie > 10 mmol/L) dans les 60 minutes suivant le traitement dans 25% des cas (86). Une deuxième étude, réalisée cette fois-ci en Australie, a comparé quatre différents traitements d'hypoglycémie : 1) 15 g de glucides + 5 minutes d'attente, 2) 15 g de glucides + 10 minutes d'attente, 3) 20 g de glucides + 5 minutes d'attente et 4) 20 g de glucides + 10 minutes chez 92 participants avec DbT1 dont des hypoglycémies ont été mesurées de façon spontanée lors de rendez-vous médicaux prévus. Une fois de plus, le seuil glycémique utilisé pour la définition d'un épisode d'hypoglycémie était de 3,5 mmol/L. Le traitement étant ressorti comme le plus efficace est 20 g de glucides + 10 minutes d'attente puisque c'est le seul qui n'a pas nécessité un deuxième traitement. Le risque d'hyperglycémie de rebond n'a cependant pas été étudié (89). Finalement une troisième étude de la Nouvelle-Zélande a émis l'hypothèse qu'un protocole de traitement selon le poids était plus efficace qu'une recommandation universelle. Les auteurs ont ainsi testé deux différents traitements en chassé-croisé : 1) 0,2 g de glucide/kg de poids et 2) 0,3 g de glucide/kg de poids avec un traitement contrôle équivalent à la quantité de glucides la plus recommandée pour le traitement des hypoglycémies, soit 15 g. L'étude se faisait à la maison. Les 34 participants avec DbT1 recevaient 15 enveloppes numérotées de 1 à 15 et contenant chacune un traitement d'hypoglycémie. Lorsqu'un participant présentait son premier épisode d'hypoglycémie (glycémie < 4,0 mmol/L), il devait suivre les indications de l'enveloppe 1 sur le protocole à adopter. Pour le deuxième épisode, il prenait l'enveloppe 2, pour le troisième l'enveloppe 3 et ainsi de suite. Chaque participant testait donc cinq fois chaque traitement pour un total de 414 épisodes d'hypoglycémie. Pour chaque

épisode, les participants devaient noter le traitement et les glycémies mesurées, à l'aide d'un glucomètre fourni par l'étude, au moment du traitement puis 10 et 15 minutes après le traitement. Le protocole de traitement le plus efficace s'est avéré être une dose de 0,3 g de glucides/kg de poids + 10 minutes d'attente (90). Cependant, la glycémie n'a été évaluée que 60 minutes post-traitement.

En sommes, les épisodes d'hypoglycémie sont une complication aigüe iatrogénique du DbT1. Malgré les améliorations thérapeutiques récentes, l'HbA1c moyenne des patients reste autour de 8,2 à 8,4% (65) et les hypoglycémies demeurent un problème trop fréquent, représentant un réel fardeau pour les patients. Très peu d'études se sont intéressées au traitement des épisodes d'hypoglycémie. Ainsi, peu de données sont disponibles sur les habitudes des patients pour traiter ces épisodes et les conséquences potentielles de ces habitudes sur le profil de RCM. De plus, les Lignes directrices actuelles sont basées sur peu d'évidences et les quelques études sur le sujet n'émettent pas de conclusion claire quant à la validation des recommandations.

CHAPITRE 5 : HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS

Le présent mémoire est basé sur deux hypothèses distinctes en lien avec le traitement nutritionnel des épisodes d'hypoglycémie dans le DbT1. Afin de tenter de vérifier ces hypothèses, deux objectifs principaux ont été élaborés. Chaque objectif découle d'une problématique actuelle et comprend des sous-objectifs.

5.1 Hypothèses

1. La majorité des patients atteints de DbT1 sur-traitent leurs épisodes d'hypoglycémie par rapport aux Lignes directrices émises par l'ACD et ce sur-traitement est associé avec un profil de RCM détérioré.
2. La recommandation de traiter les épisodes d'hypoglycémie légers à modéré avec 15 g de glucides n'est pas appropriée pour toutes les situations.

5.2 Objectifs

5.2.1 Objectif 1

Les épisodes d'hypoglycémie représentent un réel fardeau pour les patients atteints de DbT1 et les mettent face à des situations favorisant la prise alimentaire. Des études antérieures suggèrent que les patients tendent à sur-traiter leurs épisodes d'hypoglycémie par rapport aux recommandations émises par l'ACD. Il existe cependant très peu de description prospective des habitudes des patients dans des conditions de vie réelles. Surtout, les effets potentiels de ce sur-traitement n'ont jamais été examinés dans un contexte où nous observons une détérioration du profil de RCM des patients atteints de DbT1.

Décrire les habitudes en ce qui a trait au traitement nutritionnel des épisodes d'hypoglycémie dans des conditions de vies réelles de patients atteints de DbT1 :

- a) Comparer les habitudes des patients aux Lignes directrices actuelles émises par l'ACD;
- b) Identifier les caractéristiques, entre autres du profil de RCM, des patients qui sur-traitent et les comparer à ceux qui traitent adéquatement.

5.2.2 Objectif 2

Les Lignes directrices de l'ACD en ce qui a trait au protocole de traitement à adopter en cas d'hypoglycémie légères à modérée sont basées principalement sur une seule étude datant d'avant l'intensification du traitement, de l'apparition des nouvelles insulines et des changements dans le profil de RCM des patients atteints de DbT1. Il existe cependant très peu d'études de validation descriptive dans un contexte thérapeutique moderne.

Explorer les excursions glycémiques suite à un traitement d'épisode d'hypoglycémie qui respecte les Lignes directrices de l'ACD (ingestion de 15 g de glucides) chez des patients atteints de DbT1 traités par pompe à insuline dans des situations contrôlées :

- a) Examiner les caractéristiques des patients qui sont associées avec l'efficacité du traitement;
- b) Examiner les évènements entourant l'épisode d'hypoglycémie qui sont associés avec l'efficacité du traitement.

5.3 Contribution de l'étudiante

L'atteinte des objectifs s'est faite par la réalisation de deux projets qui consistaient en des analyses secondaires de projets antérieurs. Pour ces deux projets, j'ai émis les questions de recherche et interprété les résultats. Pour le projet en lien avec l'objectif 1, j'ai élaboré et réalisé les analyses statistiques, aidée par Véronique Gingras. J'ai également rédigé un article original (Chapitre 7) soumis pour publication au *Canadian Journal of Diabetes*. Pour le projet en lien avec l'objectif 2, j'ai élaboré et réalisé les analyses statistiques, aidée par Mohamed Smaoui et Katherine Desjardins. J'ai également mis sur pied une cohorte de patients atteints de DbT1 en assurant la presque totalité de la coordination du projet : contribution à la rédaction du protocole, approbation éthique, recrutement, collecte de données et tenue de dossiers en plus de collaborer au développement et à l'initiation d'un projet d'intervention nutritionnel sur la diète méditerranéenne. Ces deux autres projets constitueront la base du travail de maîtrise de deux autres étudiants et visaient à me faire acquérir de l'expérience en lien avec toutes les étapes de la réalisation d'un projet de recherche clinique.

CHAPITRE 6 : MÉTHODOLOGIE

Afin de répondre adéquatement aux deux objectifs du présent mémoire, deux différents projets ont été menés (Sections 6,1 et 6,2).

Pour répondre à l'objectif 1 et à ses sous-objectifs (**projet 1**), des analyses secondaires ont été réalisées à partir de données d'une cohorte de 124 patients recrutés de 2011 à 2013 pour un projet sur les hypoglycémies nocturnes (Facteurs associés aux hypoglycémies nocturnes chez les adultes diabétiques de type 1 : CHANT-1). Cette étude avait pour but d'investiguer les facteurs qui sont associés aux hypoglycémies nocturnes chez des adultes atteints de DbT1 (16). Nous disposions d'informations sur les épisodes d'hypoglycémie, leur traitement et sur le profil de RCM des participants, ce qui nous a permis de décrire en détails les habitudes des patients pour le traitement nutritionnel des épisodes d'hypoglycémie, de les comparer aux recommandations actuelles et de voir leurs effets sur le profil de RCM.

Pour répondre à l'objectif 2 et à ses sous-objectifs (**projet 2**), des analyses secondaires ont été réalisées à partir de données de 57 patients recrutés de 2011 à 2014 pour trois différentes études de notre programme sur le pancréas artificiel (Closed-Loop ASSESSment study 01, 03 et 05 : CLASS01, CLASS03 et CLASS05). Ces études avaient pour but de comparer le traitement usuel par pompe à insuline (bras d'intervention contrôle) au pancréas artificiel à simple hormone (insuline) et/ou au pancréas artificiel à double hormone (insuline et glucagon) dans différentes situations chez des adultes et des adolescents atteints de DbT1 (48, 91, 92). En utilisant les données issues des bras d'intervention contrôle, nous disposions d'épisodes d'hypoglycémie pour lesquels le traitement était standardisé et les glycémies disponibles aux 5 minutes, ce qui nous a permis d'explorer les excursions glycémiques suite au traitement et d'examiner les éléments affectant l'efficacité du traitement.

Tous les participants ont signé le formulaire de consentement de la bio-banque, donnant ainsi leur permission à ce que leurs données soient utilisées pour des analyses secondaires une fois l'étude principale complétée.

6.1 Projet 1

6.1.1 Design de l'étude et participants

Ce projet repose sur les analyses secondaires d'une étude transversale observationnelle incluant 124 patients adultes atteints de DbT1 recrutés de 2011 à 2013 pour une étude dont le but principal était d'investiguer les facteurs qui sont associés avec les hypoglycémies nocturnes (11, 16). Le recrutement des participants s'est fait par le biais des visites médicales de routine à l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM) et grâce à des annonces diffusées sur les réseaux sociaux et dans le magazine *Plein Soleil* de l'association *Diabète Québec*. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont représentés par le Tableau X.

Avant de débiter l'étude, tous les participants ont donné leur consentement écrit et l'étude avait préalablement été approuvée par le comité d'éthique de l'IRCM et celui du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM).

Tableau X. Critères d'inclusion et d'exclusion pour l'étude CHANT-1

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none">• Âge \geq 18 ans• DbT1 diagnostiqué depuis \geq 6 mois• Insulinothérapie intensive (MDI ou CSII)	<ul style="list-style-type: none">• Grossesse en cours• Un épisode d'hypoglycémie sévère au cours des trois derniers mois ou \geq trois épisodes sévères au cours de la dernière année• Incapacité mentale ou barrière linguistique importante affectant la capacité à donner un consentement éclairé

6.1.2 Collecte de données

La collecte de données a été faite selon des méthodes standardisées et s'échelonnait sur deux visites à l'IRCM fixées à environ une semaine d'intervalle chacune. La visite 1 comprenait les éléments suivants :

- Poids (kg)
- Taille (m)
- Tour de taille (cm)
- Pression artérielle (mmHg)
- Explication journal alimentaire et journal de glycémies et doses d'insuline de 72 heures

Le poids était mesuré au 0,1 kg près en utilisant une balance calibrée. Les participants portaient des vêtements légers et les souliers étaient retirés. La taille était mesurée au 0,1 cm près en utilisant un stadiomètre. À partir du poids et de la taille, l'indice de masse corporel (IMC) a été calculé (kg/m^2). Le tour de taille était mesuré au 0,1 mm près dans une position debout, au dessus de la crête de l'os iliaque en utilisant un ruban à mesurer. La pression artérielle était mesurée trois fois (la moyenne des trois mesures était utilisée pour les analyses) en position assise, suivant une période de repos de cinq minutes en utilisant un sphygmomanomètre. Il était également demandé aux participants de compléter un journal alimentaire et un journal de glycémies et de doses d'insuline durant 72 heures. Des instructions étaient données par une nutritionniste certifiée sur la façon adéquate de compléter ces journaux. Afin d'assurer une similarité et une concordance relative à la durée de la collecte de données entre les participants, seules les deux journées complètes (48 heures) ont été utilisées pour les analyses. Il était mentionné aux participants de conserver leurs habitudes de vie et de ne rien changer à leur médication pendant la complétion des journaux.

Quant à la visite 2, elle comprenait les éléments suivants :

- Prise de sang à jeun (HbA1c et bilan lipidique)
- Questionnaires
- Retour du journal alimentaire et du journal de glycémies et de doses d'insuline de 72 heures

La prise de sang était réalisée par une infirmière et permettait de mesurer l'HbA1c et le bilan lipidique. Quatre questionnaires étaient complétés par les patients : 1) questionnaire socio-

démographique, 2) questionnaire sur la fréquence usuelle des hypoglycémies (épisodes légers à modéré et sévères), 3) questionnaire *Clarke* sur la perception des épisodes d'hypoglycémie par les participants, les classant comme *aware*, *unaware* ou *reduced awareness* (93) et 4) *Hypoglycemic Fear Survey* (questionnaire incluant le *behaviour subscale* et le *worry subscale*) pour quantifier le degré de peur des hypoglycémies des participants (94). Les journaux alimentaires et de glycémies et de doses d'insuline étaient révisés par une nutritionniste certifiée avec les participants. Les journaux alimentaires étaient analysés en utilisant le logiciel *Food Processor SQL (version 10.8, 2011, ESHA Research, Salem, OR)* avec le *Fichier Canadien des aliments 2007*. Si nécessaire, l'information nutritionnelle des étiquettes de valeurs nutritives était ajoutée à la base de données. Une deuxième nutritionniste révisait toutes les analyses de journaux alimentaires. Les éventuelles différences entre les deux analyses ont été résolues par consensus.

Finalement, à la première ou à la deuxième visite, dépendamment de la disponibilité, un endocrinologue rencontrait les participants afin de vérifier l'historique médical, les complications associées au DbT1 (hypoglycémies, complications micro et macro-vasculaires) et l'utilisation de médicaments anti-hypertenseur et hypolipémiants.

6.1.3 Définition des épisodes d'hypoglycémie et de leur traitement

Les participants devaient compléter un journal alimentaire et un journal de glycémies et de doses d'insuline pendant 72 heures. Il leur était demandé de documenter tous les épisodes d'hypoglycémie, définis comme une glycémie < 4 mmol/L, selon les informations suivantes : la valeur de la glycémie, l'heure et la présence ou l'absence de symptômes (oui ou non). Considérant le fait que certains patients rapportent et traitent des symptômes d'hypoglycémie avec une valeur de glycémie ≥ 4 mmol/L et que nous désirions étudier le traitement, une glycémie entre 4,0 et 5,0 mmol/L avec la présence de symptômes et d'un traitement était aussi considérée comme un épisode d'hypoglycémie pour les analyses. Les caractéristiques suivantes des épisodes d'hypoglycémie étaient extraites des journaux : glycémie mesurée, présence ou absence de symptômes, temps entre la mesure de la glycémie et le traitement (ou le repas dans certains cas) et les apports nutritionnels du traitement (aliments et quantités). Un traitement *adéquat* était considéré comme une ingestion de glucides entre 10 et 20 g (4). Moins de 10 g était considéré comme un *sous-traitement* et plus de 20 g comme un *sur-traitement*. Aucun apport alimentaire dans les 15 minutes suivant la mesure de la glycémie était considéré comme *aucun traitement*. Étant donné que l'objectif était de comparer le traitement à

la recommandation de consommer 15 g de glucides, seulement le premier traitement était considéré et tous les traitements subséquents étaient considérés comme un autre épisode d'hypoglycémie.

6.1.4 Analyses statistiques

Des analyses descriptives (moyenne et écart-type pour les variables continues et pourcentage pour les variables catégorielles) ont été réalisées pour les caractéristiques des participants (Table 1 du manuscrit) ainsi que les caractéristiques des épisodes d'hypoglycémie (Tables 2 et 3 du manuscrit). Les différences entre les participants en fonction de leur traitement d'hypoglycémie (traitement adéquat et sur-traitement) ont été examinées avec des tests de T et des tests de chi carré (Table 4 du manuscrit). Toutes les variables continues ont été examinées selon une distribution normale et les variables asymétriques ont été transformées en Log de 10. L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel *Statistical Package for Social Sciences 20.0* (SPSS, Inc., Chicago, IL) et le seuil de signification a été défini par $p \leq 0,05$.

6.2 Projet 2

6.2.1 Design de l'étude et participants

Ce projet repose sur les analyses secondaires de trois études interventionnelles, randomisées en chassé-croisé comprenant au total 57 participants recrutés de 2011 à 2014 dont le but principal était de comparer le traitement usuel par pompe à insuline au pancréas artificiel à simple hormone (insuline) et/ou au pancréas artificiel à double hormone (insuline et glucagon) dans différentes situations chez des adultes et des adolescents avec DbT1. Les objectifs spécifiques des trois études étaient les suivants :

CLASS01

Comparer l'efficacité du pancréas artificiel à double hormone (insuline et glucagon) et le traitement usuel par pompe à insuline dans la régulation de la glycémie durant une période de 15h chez des adultes avec DbT1 (n= 15).

CLASS03

Comparer l'efficacité du pancréas artificiel à simple hormone (insuline), le pancréas artificiel à double hormone (insuline et glucagon) et le traitement usuel par pompe à insuline durant une période de 24 heures chez des adultes (n=20) et des adolescents (n=10) avec DbT1.

CLASS05

Comparer l'efficacité du pancréas artificiel à double hormone (insuline et glucagon) et le traitement usuel par pompe à insuline pour simplifier le calcul des glucides sur une période de 14 heures chez des adultes avec DbT1 (n= 12).

Le recrutement des participants s'est fait par le biais des visites médicales de routine à l'IRCM. Avant de débiter les études, tous les participants ont donné leur consentement écrit et les études avaient préalablement été approuvées par le comité d'éthique de l'IRCM.

Le tableau XI résume les critères d'inclusion et d'exclusion de chacune des études.

Tableau XI. Critères d'inclusion et d'exclusion spécifiques et communs pour les études CLASS01, 03 et 05

CLASS 01	CLASS 03	CLASS 05
Critères d'inclusion spécifiques :		
HbA1c ≤ 10%	HbA1c ≤ 12%	HbA1c ≤ 12%
Âge ≥ 18 et ≤ 65 ans	Âge ≥ 12 ans	Âge ≥ 18 ans
Critères d'inclusion communs :		
DbT1 diagnostiqué depuis ≥ 1 an		
Traités par CSII depuis ≥ 3 mois		
Critères d'exclusion spécifiques :		
Une blessure récente, un problème musculaire, l'utilisation d'un médicament, un désordre médical ou une maladie qui selon l'investigateur pourrait nuire à l'exécution de la période d'exercice	Une blessure récente, un problème musculaire, l'utilisation d'un médicament, un désordre médical ou une maladie qui selon l'investigateur pourrait nuire à l'exécution de la période d'exercice	Médication qui pourraient affecter l'interprétation des résultats à cause de leurs effets connus sur la vidange gastrique : Motilium®, Prandase®, Victoza®, Byetta® et Symlin®
Un changement anticipé dans les habitudes concernant la pratique d'AP	Un changement anticipé dans les habitudes concernant la pratique d'AP	Habitudes alimentaires inhabituelles
Utilisation de glucocorticoïdes	Utilisation de glucocorticoïdes	Incapacité à compter les glucides
Critères d'exclusion communs :		
Neuropathie, rétinopathie ou néphropathie ayant une signification clinique selon l'investigateur		
Évènement cardio-vasculaire ou chirurgie cardiaque dans les derniers 6 mois		
Une grossesse en cours		
Un épisode d'hypoglycémie sévère dans les deux dernières semaines		
Allergie connue ou suspectée aux aliments servis aux repas pendant l'intervention		
Autre condition médicale sérieuse qui selon l'investigateur pourrait nuire à la participation à l'étude		
Une incapacité à suivre les recommandations de l'équipe de recherche		

6.2.2 Intervention

Les trois études ont été réalisées à l'IRCM. Une visite d'admission précédait les visites d'intervention.

Cette visite comprenait les éléments suivants :

- Vérification des critères d'inclusion et d'exclusion
- Poids (kg)
- Taille (m)
- Prise de sang (HbA1c)
- Visite médicale (historique médical)

Le poids était mesuré au 0,1 kg près en utilisant une balance calibrée. Les participants portaient des vêtements légers et les souliers étaient retirés. La taille était mesurée au 0,1 cm près en utilisant un stadiomètre. À partir du poids et de la taille, l'indice de masse corporel (IMC) a été calculé (kg/m^2). La prise de sang était réalisée par une infirmière et permettait de mesurer l'HbA1c, si aucune mesure n'était disponible depuis le dernier mois. La visite médicale se faisait avec un endocrinologue. Suite à cette visite d'admission, la randomisation avait lieu afin de déterminer dans quel ordre se feraient les visites d'intervention. Durant toute la durée des interventions, des échantillons de 2 à 4 ml de sang étaient prélevés à environ toutes les 20 à 30 minutes afin de mesurer le glucose dans la plasma. Les valeurs étaient mesurées grâce au système *YSI 2300 STAT Plus Analyzer (YSI Life Science, Yellow Springs, OH, USA)*

Pour chacune des études, les participants réalisaient tous les bras d'intervention. Les études comprenaient toutes un bras d'intervention contrôle durant lequel les participants utilisaient leur traitement usuel par pompe à insuline. L'insuline Aspart (Novorapid, Novo Nordisk) était l'insuline utilisée. **Uniquement les données des épisodes d'hypoglycémie issues des bras d'intervention contrôle ont servies aux analyses de ce projet.**

Les visites d'intervention des différentes études CLASS se déroulaient selon les schémas des Figures 10, 11 et 12.

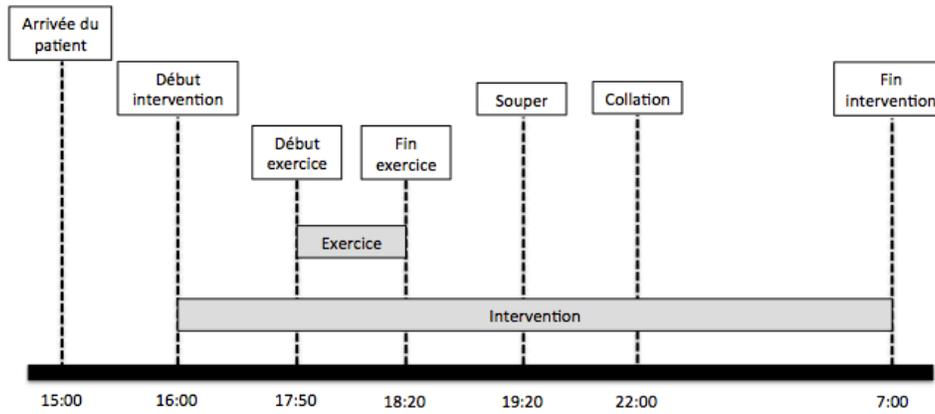


Figure 10. Déroulement de l'intervention de l'étude **CLASS 01**
 (si glycémie < 6,0 mmol/L avant l'AP une collation était donnée)

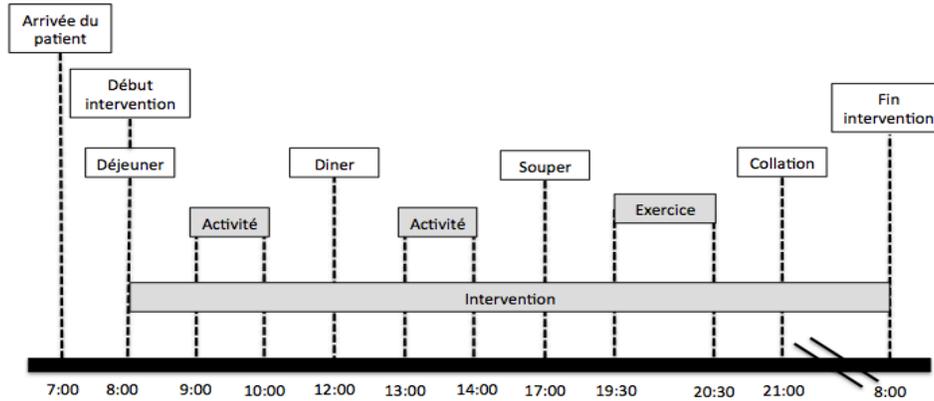


Figure 11. Déroulement de l'intervention de l'étude **CLASS 03**
 (tous les participants recevaient une collation avant l'AP)

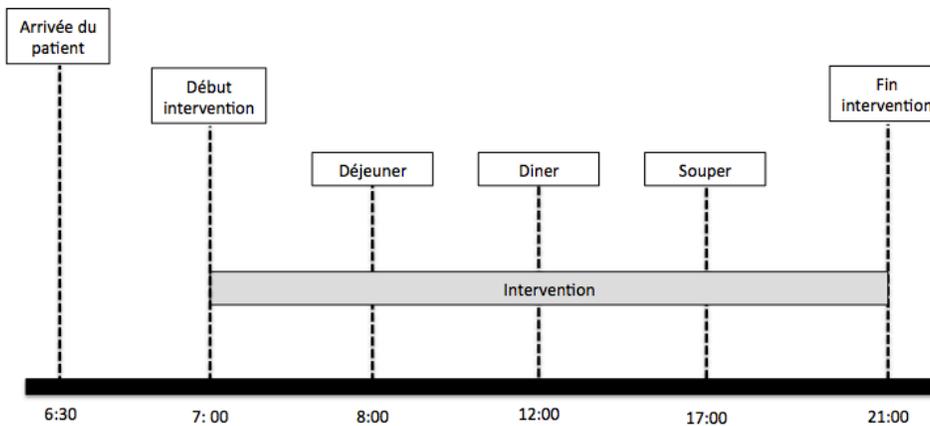


Figure 12. Déroulement de l'intervention de l'étude **CLASS 05**

6.2.3 Définition des épisodes d'hypoglycémie et de leur traitement

Un épisode d'hypoglycémie était considéré comme une glycémie < 3,3 mmol/L avec symptômes ou une glycémie < 3,0 mmol/L sans symptôme. Les épisodes d'hypoglycémie étaient tous traités de la même façon, soit par 15 g de glucose en comprimés ou en solution, conformément aux recommandations de l'ACD. Suivant cette première ingestion de glucose, un temps d'attente de 15 minutes était laissé avant de remesurer la glycémie. Si après ce délai la glycémie était encore < 3,3 ou 3,0 mmol/L (dépendamment du seuil utilisé pour prendre la décision de traiter), un autre 15 g de glucose était administré.

Ces valeurs seuil pour le traitement des épisodes d'hypoglycémie étaient établies pour les besoins des études. Un des objectifs principaux était le pourcentage du temps où la glycémie était < 4,0 mmol/L afin de vérifier si le risque d'hypoglycémie était réduit par l'utilisation du ou des versions du pancréas artificiel testée(s). Si ce seuil de 4 mmol/L avait été utilisé, les données auraient ainsi été biaisées.

6.2.4 Analyses statistiques

Comme la glycémie était mesurée à toutes les 20 à 30 minutes durant les interventions, une interpolation linéaire des valeurs de glucose plasmatique a d'abord été effectuée afin d'estimer les données des glycémies sur une échelle de temps à la minute près. Ces résultats étaient enregistrés dans un fichier CSV. Un deuxième fichier CSV contenant les numéros d'identification des participants et les temps des épisodes d'hypoglycémie a ensuite été produit. Ces deux fichiers ont été importés dans un program en JAVA afin de performer des calculs automatisés des valeurs de glucose à des intervalles de 5 minutes. Le programme a aussi estimé le temps nécessaire pour que la glycémie remonte ≥ 4 mmol/L pour chaque épisode d'hypoglycémie.

Les données descriptives sont présentées en moyenne \pm écart-type pour les variables continues et en pourcentage pour les variables catégorielles. Les analyses effectuées sont des régressions logistiques linéaires avec un modèle d'équations d'estimation généralisées (*generalized estimating equation, GEE*) pour tenir compte des mesures répétées (même participant qui a fait plusieurs épisodes d'hypoglycémie lors d'une même intervention et participants qui se répètent entre les études CLASS). Les résultats des analyses sont exprimés en rapport de cotes (OR pour *Odds Ratio*) et intervalle de confiance (IC) à 95%. La variable d'intérêt dépendante est le temps nécessaire pour que la glycémie

remonte $\geq 4,0$ mmol/L (transformée en log de 10 afin de rendre la distribution normale). Les variables indépendantes étudiées sont l'IMC, la durée du DbT1, l'HbA1c, la dose totale d'insuline (TDD pour *Total Daily Dose*) et le ratio de la dose d'insuline basale totale (TDB pour *Total Dose Basal*) par rapport à la TDD en unité d'insuline par kg (ui/kg), le temps depuis le derniers repas et la pratique d'AP dans les 3 dernières heures (oui/non). Les variables confondantes étudiées sont l'étude CLASS, afin de s'assurer que le fait de mixer les données des études CLASS01, 03 et 05 ne biaise pas les résultats, et le sexe. Des analyses univariées et multivariées ont été effectuées. Une valeur de $p < 0,05$ a été considéré comme statistiquement significative. Le logiciel R a été utilisé pour toutes les analyses statistiques (R Core Team, v.2. 15.2, Autriche).

CHAPITRE 7 : RÉSULTATS

Les résultats du présent mémoire sont présentés de façon mixte et de manière distincte pour les deux projets menés (Sections 7.1 et 7.2).

Les résultats du projet 1 sont présentés par article :

HYPOGLYCEMIA TREATMENT BY ADULTS PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES : AN OBSERVATIONAL STUDY.

Article soumis pour publication en Janvier 2016 au *Canadian Journal of Diabetes*.

Ces résultats ont été présentés par affiche au congrès de Diabète Québec en 2014 et 2015, à la Journée de la recherche de l'IRCM en 2015 et au congrès de la Société québécoise de lipidologie, métabolisme et nutrition en 2015. Ils ont également été présentés par oralement à la Journée de la recherche en nutrition en 2015 et 2016 et à la réunion annuelle du Centre de recherches cliniques du Québec en 2014.

Les résultats du projet 2 sont présentés de manière traditionnelle.

Ces résultats ont été présentés oralement à la Journée de la recherche en nutrition 2016.

7.1 Projet 1

Article intitulé « HYPOGLYCEMIA TREATMENT BY ADULTS PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES : AN OBSERVATIONAL STUDY »

Par **Valérie Savard*** Véronique Gingras*, Catherine Leroux, Amélie Bertrand, Katherine Desjardins, Hortensia Mircescu et Rémi Rabasa-Lhoret

*contribution égale

Contribution des co-auteurs:

Valérie Savard et Véronique Gingras ont émis l'hypothèse de recherche, élaboré les analyses statistiques et réalisé les analyses statistiques. Valérie Savard a interprété les résultats obtenus et fait la rédaction de la première version de l'article, aidée par Véronique Gingras. Catherine Leroux et Amélie Bertrand ont participé à l'élaboration de l'hypothèse de recherche. Catherine Leroux et Katherine Desjardins ont fait la collecte de données auprès des participants. Rémi Rabasa-Lhoret a supervisé le projet. Tous les auteurs ont révisé l'article.

Cet article fait état des habitudes des patients relatives au traitement nutritionnel des hypoglycémies dans des conditions de vie réelles et examine les différences entre les patients qui sur-traitent vs ceux qui traitent adéquatement selon différentes caractéristiques, entre autres, du profil de RCM.

HYPOGLYCEMIA TREATMENT BY ADULT PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES, AN OBSERVATIONAL STUDY

Running head: *Hypoglycemia treatment in type 1 diabetes*

Valérie Savard, RD^{1,2,*}, Véronique Gingras, RD, MSc^{1,2} *, Catherine Leroux, RD, MSc^{1,2}, Amélie Bertrand, RD, MSc², Katherine Desjardins, RD, MSc¹, Hortensia Mircescu, MD^{1,4}, Rémi Rabasa-Lhoret, MD, PhD¹⁻⁴

(* : equal contribution)

¹Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Montreal, QC, Canada;

²Department of nutrition, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada;

³Montreal Diabetes Research Center (MDRC), Montreal, QC, Canada;

⁴Division of Endocrinology, Department of Medicine of the Université de Montréal Hospital Center, Montreal, QC, Canada

Corresponding author:

Rémi Rabasa-Lhoret, MD, PhD

Endocrinologist, Assistant professor

Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM)

110 avenue des Pins Ouest

Montréal (Québec) H2W 1R7

Telephone: (514) 987-5500 ext : 5762

Fax: (514) 987-5670

Word count: 3191

ABSTRACT

OBJECTIVE: 1) To characterize the nutritional treatment of hypoglycemia among adult patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and 2) to compare the characteristics of participants who follow the recommendations to those who do not.

METHODS: A total of 121 adults with T1DM were included in this cross-sectional analysis. Participants completed a food record and a glycemia and insulin doses logbook to collect data on mild to moderate hypoglycemic events (glycemia <4.0 mmol/L or 4.0 to 5.0 mmol/L with symptoms) and their treatment over a 2-day period. Participants were identified as overcorrecting if they consumed, within 15 minutes from the episode, >20g of carbohydrates for correction. A self-administered questionnaire on fear of hypoglycemia was completed and cardiometabolic profile variables were measured (glycated hemoglobin, blood pressure, lipid profile, and body mass index).

RESULTS: Ninety-four participants (78%) reported at least one hypoglycemic event, for a total of 271 events (2.2±2.1 episodes per patient). Of these events, 64% were treated within 15 minutes and they were mostly treated with fruit juice and sweet beverages (39%) or mixed snacks (29%). Average carbohydrate intake for treatment was 32 ± 24g. Seventy-three percent of participants overtreated their episodes. They were significantly younger and had a greater fear of hypoglycemia than those who treated adequately. No difference was observed for cardiometabolic variables.

CONCLUSION: The majority of patients in our cohort overtreated their hypoglycemic episodes. These results suggest that hypoglycemia correction education needs to be reinforced.

KEYWORDS: Type 1 diabetes, hypoglycaemia, treatment, carbohydrates

INTRODUCTION

Intensive insulin therapy (IIT) is the recommended treatment for type 1 diabetes mellitus (T1DM) and it is associated with a significantly reduced risk of microvascular complications, cardiovascular events, and mortality (1-3). Achieving recommended glycemic targets (4) is however associated with an approximately 3-fold increased frequency of mild to moderate as well as severe hypoglycemia (1-5). Hypoglycemia is a major barrier to achieve glycemic targets (4). Hypoglycemia is defined as a blood glucose level <4.0 mmol/L, which can be accompanied by adrenergic and/or neuroglycopenic symptoms (e.g. sweating, trembling, confusion, etc.), and is resolved with the intake of glucose (6). An episode is considered severe when the patient is requiring the assistance of another person to undertake recovery treatment (6).

According to the Canadian Clinical Practice Guidelines, when a hypoglycemic episode occurs in adults, 15g of carbohydrates, preferably as glucose or sucrose tablets or solutions, is recommended to be ingested (4). After 15 minutes, glycemia should be re-tested and if the hypoglycemic state persists, an additional 15g of carbohydrates should be ingested, and so on, until recovery of normoglycemia (glycemia ≥ 4.0 mmol/L). The objective of this protocol is to normalize glycemia promptly while avoiding overtreatment which could potentially lead to rebound hyperglycemia and weight gain through excessive calorie and carbohydrate intake (4). Few studies have investigated the proportion of patients with T1DM who adhere to guidelines for hypoglycemia treatment using mostly retrospective questionnaires (7-9). These studies indicate that only 15 to 38% of patients with T1DM follow the guidelines for hypoglycemia treatment. Patients were more likely to consume more than the recommended amount of carbohydrates to treat their hypoglycemia episode. However, to our knowledge, no report describes how patients treat their hypoglycemia episodes in real-life conditions and if differences (e.g. medical history, anthropometric or cardiometabolic) exist between patients who treat adequately and patients who overtreat. In addition, as hypoglycemic events are frequent (10), they could lead to significant caloric intake and thus contribute to the rising proportion of T1DM patients who are overweight or obese which could be associated with a more unfavorable cardiometabolic risk factors profile (11).

The purpose of the present study was 1) to characterize the treatment, in terms of quantity of carbohydrate intake and type of food ingested, of mild to moderate hypoglycemia among adult patients with T1DM in real-life conditions and 2) compare the characteristics, including the

cardiometabolic profile, of participants who adequately treat their hypoglycemia episodes to those that do not. We hypothesized that a large proportion of participants overtreat their hypoglycemic episodes and that overtreatment is associated with a deteriorated cardiometabolic profile.

METHODOLOGY

Study design and subjects

This is a secondary analysis of a cross-sectional observational study that included 124 adults with T1DM recruited between 2011 and 2013 for which the main objective was to investigate factors associated with nocturnal hypoglycemia (10-11). All participants were recruited during routine medical visit or through advertisement from the provincial diabetes association (*Diabète Québec*). Inclusion criteria were: age ≥ 18 years, T1DM diagnosis ≥ 6 months, and treatment with multiple daily injections using rapid and basal insulin analogs or continuous subcutaneous insulin infusion. Ongoing pregnancy and one episode of severe hypoglycemia (requiring assistance for treatment) during the previous 3 months or ≥ 3 episodes in the previous year were exclusion criteria. Prior to testing, all participants provided written consent and the study was approved by the ethic review boards of the *Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM)* and the *Montreal University Hospital Center (CHUM)*.

Data collection

Participants were tested at the *IRCM* clinic during two visits scheduled approximately one week apart. The visits included measurement of the cardiometabolic risk factors: blood pressure using an automatic sphygmomanometer following a 5-minute rest period (blood pressure was measured three times and the mean value was used for analysis), glycated haemoglobin (A1C), lipid profile, and waist circumference measured to the nearest 0.1 cm in standing subjects at the top of the iliac crest. Visit 1 also included measurement of body weight in light clothing without shoes to the nearest 0.1 kg using a calibrated balance and height to the nearest millimetre using a stadiometer. Body mass index (BMI) was calculated (kg/m^2). Subjects were also asked to complete a 72-hour food record while completing a glycemia and insulin doses logbook. Instructions from a registered dietician were given on how to complete these documents. To ensure similar duration of full data collection in all participants, only two complete days (48-hour) were used in this analysis. Participants were instructed to maintain their usual therapeutic, nutritional and physical activity habits. Data on sociodemographic status and usual hypoglycemia frequency (low to moderate and severe episodes) were collected with a self-administered questionnaire. Perception of hypoglycemia symptoms was assessed with the Clarke method questionnaire which allowed classifying patients as aware or unaware and reduced awareness (12). The *Hypoglycemic Fear Survey* was self-administered to quantify fear of

hypoglycemia including the behaviour subscale and the worry subscale (13). At visit 2, participants brought the glycemia and insulin doses logbook and back the food record. A registered dietician reviewed the food record with participants analyzed using the Food Processor SQL (version 10.8, 2011, ESHA Research, Salem, OR) with the 2007 Canadian Nutrient File. If necessary, food label information was added to the database. A second registered dietician reviewed all the food record entry and any differences were resolved by consensus. Average caloric and macronutrient intakes were derived for these food records. At visit 1 or 2, depending on the availability, an endocrinologist recorded medical history, diabetes-related complications, macrovascular events, defined as any documented cardiovascular diseases (e.g. myocardial infarction, cerebrovascular accident or peripheral arterial disease) and use of antihypertensive and lipid lowering medication.

Hypoglycemic episodes

Patients were advised to document hypoglycemic episodes, defined as glycemia <4.0 mmol, in the glycemia and insulin doses logbook, and to note glycemia value, time, and presence or absence of symptoms (yes or no). Since some patients reported and treated hypoglycemic symptoms with glycemia higher than 4,0 mmol/L, symptomatic ``hypoglycemia`` (glycemia value up to 5.0 mmol/L) was also included in this analysis. The following characteristics of hypoglycemia treatment were extracted from the glycemia and insulin doses logbook and food record; measured glycemia, presence of symptoms, time lapse before correction or meal intake, and nutritional intakes for hypoglycemia correction. The latter includes food intake, food group, and nutritional composition. Participants were considered as having treated their hypoglycemia episode if they ate a snack within 15 minutes. They were considered as having made a proper treatment if they ingested 10-20g of carbohydrates (4, 14, 15). If they ingested less than 10g they were considered as having made an undertreatment and more than 20g an overtreatment. No food intake within 15 minutes was considered as untreated hypoglycemia. Only the initial treatment was considered.

Statistical analyses

Descriptive statistics (mean and standard deviation (SD) for continuous variables or percentage for categorical variables) were computed for participants' characteristics (Table 1) as well as hypoglycemia treatment characteristics (Table 2 and Table 3). Differences between participants according to their hypoglycemia treatment (proper treatment or overtreatment) were examined with T-tests or Chi-square (Table 4). All continuous study variables were examined for normality of

distribution prior to analysis and skewed variables were log-10 transformed. All statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) and statistical significance was defined as $p \leq 0.05$.

RESULTS

Participants' characteristics are presented in Table 1. Three participants were excluded because their food record was incomplete. Participants (n=121, 52% women; 48% men) were 43.9±12.6 years old with a mean BMI of 26.0±4.4. Mean diabetes duration was 22.3±12.7 years and mean A1C was 8.0 ± 1.1% (64 ± 12 mmol/mol). A majority of participants were treated with multiple daily injections (68%) rather than continuous subcutaneous insulin infusion (32%). Participants were also mostly Caucasian (94%), in domestic partnership (66%), with a post-secondary degree (75%) and with a family income >50,000 Canadian dollars (69%). Fifty-two percent and 36% of participants had hypertension and dyslipidemia, respectively. Forty-five percent of participants presented at least one microvascular complication (retinopathy, neuropathy and/or nephropathy) and 4% presented a history of macrovascular event.

A total of 94 participants (78%) reported at least one episode of hypoglycemia over 48-hour, for a total of 271 episodes. Among patients who reported hypoglycemic episodes, the average number of episodes was 2.9 ± 2.0 [1 – 9] for the 48-hour data collection. Participants with ≥1 hypoglycemic episode had a lower A1C (7.8 vs. 8.9%; p=0.001) and a lower fear of hypoglycemia score (total score of 59 vs. 64; p=0.03) than participants who presented no hypoglycemic event during the 48-hour data collection (data not shown). Table 2 shows the characteristics of hypoglycemia correction by participants. The average glycemia during episodes was 3.2 ± 0.5 mmol/L [range 1.0 – 4.4 mmol/L]. Participants reported having hypoglycemia associated symptoms on 177 out of 211 occasions (data is missing for 60 episodes). Participants reported having corrected 173 of the 271 hypoglycemia (64%) within 15 minutes. For a majority of the 98 non-treated hypoglycemic episodes (67%), a meal was taken within 60 minutes. Hypoglycemic episodes were mostly corrected with fruit juice or sweet beverages (39%), with a mixed snack (29%), with concentrated glucose (10%) or with sweets (10%).

Dietary characteristics of hypoglycemia correction were then examined (Table 3). For one hypoglycemia correction, participants consumed on average, 188 ± 147 kcal, 32 ± 24g of carbohydrates, and ≤5g of other macronutrients (dietary fibres, proteins, total and saturated fat). Participants tended to correct each of their hypoglycemic events quite similarly (mean SD for carbohydrates consumption for correction within participants is 7.9g). Each hypoglycemia correction contributed on average to 9 ± 8 % of total daily caloric intake, 13 ± 10 % of carbohydrate intake and 5 to 8% of intake for other macronutrients.

Finally, we examined the characteristics of participants according to their average hypoglycemia correction (proper treatment defined as 10 to 20g of CHO, or overtreatment defined as >20g of CHO). Data was compiled for participants who corrected at least one of their hypoglycemic episodes (n=80). Participants who overtreated their hypoglycemic episodes (73%) were younger (41.0 ± 13.1 vs 47.2 ± 12.0 years old; $p=0.05$) and had a greater fear of hypoglycemia (worry subscale score 37 ± 10 vs. 32 ± 7 ; $p=0.04$, and total score 65 ± 13 vs. 59 ± 10 ; $p=0.03$). No other difference, including for the cardiometabolic profile, was observed between the two groups. In addition, no difference was observed between patients treated with multiple daily injections or continuous subcutaneous insulin infusion for hypoglycemia frequency or treatment ($p>0.05$).

DISCUSSION

The main findings of this study are that: 1) Hypoglycemia episodes remain extremely frequent; 2) The mean carbohydrate intake to treat mild to moderate hypoglycemia was twice the recommended amount; 3) Nearly two-third of patients overtreated these episodes 4) Participants who are overtreating are younger and present greater fear of hypoglycemia; and 5) Finally overtreatment is not associated with greater body weight or adverse cardiometabolic characteristics.

With a mean A1C similar to the one observed in larger cohorts (16), we observed a high frequency of hypoglycemic episodes with 78% of participants reporting at least one episode for an average of 1.45 per day. Despite the fact that, for the objective of our research, we considered glycemia between 4.0 and 5.0 mmol/L with symptoms as a hypoglycemic episode, it seems that our average number of episodes is higher than what can be found in the literature. For example the DCCT study reported an average of 2 non-severe hypoglycemic episodes per week in the intensively treated group (17). However, this number seems to be under-estimated, particularly because of asymptomatic episodes. Studies using continuous glycemia monitoring system demonstrate that patients with T1DM experience 0,76 hypoglycemic episode per day (18) and that they spent an average of 1,5 hours per day in hypoglycemia (19). Thus hypoglycemic episodes and treatment remains extremely frequent in patients with T1DM.

This study also confirms that a large proportion of patients with T1DM do not follow recommendations for treatment of hypoglycemia episodes. A majority of participants (73%) overtreat (>20g of carbohydrates) with a mean carbohydrate intake of 32 ± 24 g. Other studies using mostly retrospective data collection have investigated adherence to guidelines for self-treatment of hypoglycemia and reported rates of overtreatment ranging from 15 to 37% (7-9, 20). Only one study reported more frequent undertreatment (47.5%) rather than overtreatment with highest rates of undertreatment in older patients (21). Each hypoglycemia treatment contained an average of 188 ± 147 kcal, corresponding to almost 10% of total daily energy intakes. Since participants reported 1,45 hypoglycemic episodes per day, this correspond to 272 kcal ingested daily only for hypoglycemia treatment, a significant contribution to dietary intakes. Despite this important contribution to overall caloric intake no difference for weight and cardiometabolic variables was observed in the present study. However, long-term effects of overtreatment on body weight require further investigations. Whether participants adjusted their subsequent meal energy intake to compensate or not was not be

examined in the present study. Aside from the calories, the effect of this over-treatment in terms of the amount of carbohydrates would also be pertinent to investigate. Over-treating a hypoglycemia episode could lead to rebound hyperglycemia and thus adversely affect glycemic control (4). This could have consequences on metabolic profile and on the risk of complications. For example, rebound hyperglycemia can worsen endothelial function and increases oxidative stress and inflammation caused by hypoglycemia (22). Since no difference was found in A1c between participants who over-treat vs those who treat adequately, the effect of over-treatment on glycemic control doesn't seem to be major, but more investigations are needed.

Underlying factors associated with overtreatment of hypoglycemia also need to be investigated. Our results demonstrate that patients who overtreat are younger but, interestingly, overtreatment was not associated with T1DM duration. By interviewing patients with T1DM, Lawton and al. reported that those with poor knowledge of hypoglycemia treatment tend to over-treat their episodes (23). They also highlighted several hypoglycemia-associated behaviours leading patients to overtreat a hypoglycemic episode including panic, disorientation, and insatiable hunger sensations (23). Participants in their study also reported perceiving a chance to indulge when a hypoglycemia occurred and thus overtreating with sweets. Previous studies also showed that patients who fear hypoglycemia tend to treat earlier and with higher amount of carbohydrates (24). Similarly, Leiter A and al. demonstrate that following a hypoglycemia episode, one of the most frequent lifestyle change in patients with T1DM is the consumption of additional food (25), suggesting that fear of hypoglycemia could impact management and dietary treatment behaviour. Our results also suggest that fear of hypoglycemia is associated with overtreatment of hypoglycemia. This could be linked to the fact that acute and immediate consequences of hypoglycemia are often more salient to patients than long term complications of high glycemic levels. Frequency of hypoglycemia in the past has also been demonstrated to influence management of diabetes, including treatment of hypoglycemia episodes (24), which has not been observed in our study. Healthcare professionals need to be aware of these different underlying factors and integrate into their regular practice questioning and education about hypoglycemia treatment. Available data suggests that healthcare professionals are infrequently asking questions about these episodes. Leiter et al. found that only 15% of patients talk about the frequency of hypoglycemia episodes during their medical visit, and that concordance between frequencies of mild to moderate hypoglycemia episodes reported by patients versus

clinicians is weak (5). Healthcare professionals might thus underestimate frequency of hypoglycemia episodes and underlying problems.

On the other hand, these observations raise the possibility that the actual guidelines may not always be appropriate. Guidelines are based on a 1990 study, before intensive insulin treatment, in control conditions that demonstrate that fifteen grams of carbohydrates increase approximately 2.1 mmol/L in 20 minutes (26). Guidelines were established to provide adequate and safe correction for most patients in most situations; however the factors affecting this recommendation are numerous and thus a “one-size fits all” recommendation is unlikely to address all factors involved into hypoglycemia management (27). Multiple factors could lead patients to respond differently to hypoglycemia treatment or to intentionally modify their treatment such as; hypoglycemia unawareness, timing of last insulin injection and, for patients using insulin pumps, insulin on board, as well as timing of previous and next meal or snack, recent or planned physical activity, stress, available carbohydrate, gastroparesis, alcohol intake, etc. Research is needed to assess if better treatment strategies and individualized counselling should be developed.

The main strength of this study is the detailed characterization of hypoglycemia correction, including the complete nutritional content as well as food choices. In addition, this study is the first, to our knowledge, to assess hypoglycemia correction in real-life conditions rather than with retrospective questionnaires. Finally the fact that hypoglycemia treatment was not the main objective of this study might have limited the impact of data collection on patients’ behaviours. The present study also has limitations. The studied population was homogenous, the sample size and length of data collection remain limited and our results should be confirmed in larger and more diverse cohorts. In addition important debate remain about the threshold that should be used for the definition of hypoglycemia and more stringent definition needs to be established for clinical trial. As we aimed to investigate usual patients treatment, we included participants reporting treating hypoglycemia up to 5.0 mmol/L if they reported symptoms compatible with an hypoglycemic event. Such definition is in line with patients real-life habits.

CONCLUSION

In conclusion, these results show that patients with T1DM still present a high frequency of non-severe hypoglycemia episodes and that a vast majority of patients overtreat such episodes. Carbohydrate and energy intake from hypoglycemia treatment can represent an important proportion of total daily intakes. The underlying reasons for and consequences of this overcorrection need to be investigated. The present results identify a need for research about hypoglycemia treatment as well as education among patients with T1DM.

ACKNOWLEDGMENTS

This work represents secondary analysis of a cohort study funded by a grant from *Diabète Québec* as well as the J.A. deSève chair awarded to RRL. RRL and VG are research scholar of FRQ-S (*Fonds de Recherche du Québec en Santé*). VS holds the IRCM-Staub-Matthay scholarship. We thank all the participants of this study. We would also like to express our gratitude to *Diabète Québec* for their help with the recruitment and to Maryse Lefebvre, registered dietician, for her contribution to the analyses of the food records.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

RRL, VG, CL and VS designed the analysis. VG and VS conducted the statistical analysis and interpretation of data and drafted the article. RRL, CL, AB, KD and HM contributed to data acquisition and critically reviewed the article.

REFERENCES

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The New England journal of medicine*. 1993;329(14):977-986.
2. Writing Group for the DERG, Orchard TJ, Nathan DM, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2015;313(1):45-53.
3. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2005;353(25):2643-2653.
4. Association CD. 2013 Clinical Practice Guidelines for the prevention and the Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes*. 2013.
5. Leiter LA, Yale J, Chiasson J, Harris SB, Kleinstiver P, Sauriol L. Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management. *Can J Diabetes*. 2005;29(3):186-192.
6. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes care*. 2013;36(5):1384-1395.
7. Banck-Petersen P, Larsen T, Pedersen-Bjergaard U, Due-Andersen R, Høi-Hansen T, Thorsteinsson B. Adherence to guidelines for self-treatment of mild hypoglycaemia in type 1 diabetes. *European Diabetes Nursing*. 2007;4(1):18-22.
8. Larsen T, Banck-petersen P, Due-andersen R, Høi-Hansen T, Pedersen-bjergaard U, Thorsteinsson B. Effect of carbohydrate treatment on mild symptomatic hypoglycaemia, assessed by continuous glucose monitoring. *European Diabetes Nursing*. 2006;3(3):143-146.

9. Sally A Vindedziz BM, Jill L Sherriff, Satvnder S Dhaliwal, Kim G Stanton. Food selection for treatment of hypoglycaemia in insulin-treated diabetes: what happens in real life? *Practical Diabetes*. 2012;29(7):271-274.
10. Desjardins K, Brazeau AS, Strychar I, Leroux C, Gingras V, Rabasa-Lhoret R. Association between post-dinner dietary intakes and nocturnal hypoglycemic risk in adult patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(3):420-427.
11. Leroux C, Gingras V, Desjardins K, et al. In adult patients with type 1 diabetes healthy lifestyle associates with a better cardiometabolic profile. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2015;25(5):444-451.
12. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes care*. 1995;18(4):517-522.
13. Cox DJ, Irvine A, Gonder-Frederick L, Nowacek G, Butterfield J. Fear of hypoglycemia: quantification, validation, and utilization. *Diabetes care*. 1987;10(5):617-621.
14. Association CD. Clinical Practices Guidelines for the Prevention and the Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes*. 2013;37.
15. Association AD. Clinical Practice Guidelines. *Diabetes care*. 2015;38.
16. Miller KM, Foster NC, Beck RW, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes care*. 2015;38(6):971-978.
17. DCCT T. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The New England journal of medicine*. 1993;329(14):977-986.
18. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2011;34(4):795-800.

19. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study G, Beck RW, Hirsch IB, et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(8):1378-1383.
20. Lawton J, Rankin D, Cooke D, Elliott J, Amiel S, Heller S. Self-treating hypoglycaemia: a longitudinal qualitative investigation of the experiences and views of people with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2013;30(2):209-215.
21. Sommerfield AJ, Ewing FM, Strachan MW, Deary IJ, Aitken G, Frier BM. Self-treatment of mild symptomatic hypoglycaemia by people with insulin-treated diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2003;20(8):686-687.
22. Ceriello A, Novials A, Ortega E, et al. Evidence that hyperglycemia after recovery from hypoglycemia worsens endothelial function and increases oxidative stress and inflammation in healthy control subjects and subjects with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2012;61(11):2993-2997.
23. Lawton J, Rankin D, Cooke DD, et al. Self-treating hypoglycaemia: a longitudinal qualitative investigation of the experiences and views of people with Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2013;30(2):209-215.
24. Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, Christensen T, Clauson P, Gonder-Frederick L. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient education and counseling*. 2007;68(1):10-15.
25. Lawrence ALY, J.F.; Chiasson, J.L.; Stewart, B.H.; Kleinstiver, P.; Sauriol, L. Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management. *Canadian Journal Of Diabetes*. 2005;29(3):186-192.
26. 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(3):589-593.
27. McTavish L, Krebs JD, Weatherall M, Wiltshire E. Weight-based hypoglycaemia treatment protocol for adults with Type 1 diabetes: a randomized crossover clinical trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2015;32(9):1143-1148.

TABLE 1. Participants' characteristics (n=121)¹

Characteristics	Mean ± SD or n (%)
Age, years	43.9 ± 12.6
Body mass index (BMI), kg/m ²	26.0 ± 4.4
Sex, n (%)	
Men	58 (48)
Women	63 (52)
Arterial pressure, mmHg	
Systolic	115 ± 13
Diastolic	70 ± 8
Presence of hypertension ² , n (%)	63 (52)
Lipid profile	
LDL (mmol/L)	2.3 ± 0.7
HDL (mmol/L)	1.6 ± 0.4
Presence of dyslipidemia ² , n (%)	43 (36)
Diabetes duration, years	22.3 ± 12.7
A1C, %	8.0 ± 1.1
mmol/mol	64 ± 12
Insulin treatment, n (%)	
Multiple daily injections	82 (68)
Insulin pump	39 (32)
Usual self-monitoring of blood glucose, n per day	4.8 ± 2.5
Presence of diabetes-related complications, n (%)	
Microvascular	54 (5)
Macrovascular	5(4)
Ethnicity, n (%)	
Caucasian	108 (94)
Other	7 (6)
Marital status, n (%)	
Single	41 (34)
Domestic partnership	80 (66)
Education level, n (%)	
High school	29 (25)
Post-secondary graduate	88 (75)
Household income ³ , n (%)	
< 20000\$	9 (7)
20000-50000\$	28 (23)
>50000\$	83 (69)
Hypoglycemic events reported in the previous 2 weeks, n	7.5 ± 9.0
Severe hypoglycemic events reported in the previous year, n	0.2 ± 0.5

Fear of hypoglycemia, score ⁴	
Behavior subscale	28 ± 5
Worry subscale	35 ± 9
Total score	63 ± 12
Perception of hypoglycemia ⁵	
Aware	83 (70)
Reduced awareness / unaware	36 (30)

¹Available data for arterial pressure (n=119), lipid profile (n=115), self-monitoring of blood glucose (n=119), ethnicity (n=115), education (n=117), income (n=120), hypoglycemic events (n=117), severe hypoglycemia (n=119) and perception of hypoglycemia (n=119); ²Presence of hypertension and dyslipidemia were determined from the medical history and examination by the endocrinologist; hypertension was defined as blood pressure ≥130/80 or medication and dyslipidemia was defined as abnormal lipid values or medication; ³Average household income after income taxes in 2011 according to Statistics Canada equals to 79,600 CAN\$; ⁴Examined with the *Hypoglycemic Fear Survey*(94), behavior subscale from 0 to 50 and worry subscale from 0 to 85; ⁵Examined with the *Clarke method*(93)

TABLE 2. Characteristics of hypoglycemia treatments (total n=271)

	Mean ± SD or n (%) of hypoglycemic episodes
Glycemia during episode, mmol/L	3.2 ± 0.5
Presence of symptoms*	
Yes	177 (84)
No	34 (16)
Hypoglycemia treated within 15 minutes	
Yes	173 (64)
No	98 (36)
Reason for not treated hypoglycemia	
Snack intake > 15 minutes	6 (6)
Meal intake < 60 minutes	66 (67)
Unknown	26 (27)
Food categories for correction	
Fruit juice or sweet beverages	67 (39)
Mixed snack ¹	50 (29)
Sweets ²	18 (10)
Concentrated glucose ³	17 (10)
Milk and alternatives	9 (5)
Whole fruits	6 (3)
Other ⁴	7 (4)

¹Includes 2 or more of the food categories; ²Includes baked goods, candy bars, ice cream and granola bars; ³Includes glucose tablets, refined sugar, glucose gel and honey; ⁴Includes vegetables, grain products, meat and salty snacks

*Available data for presence of symptoms (n=211)

TABLE 3. Dietary characteristics of hypoglycemia treatment (n=173)

Nutrients	Average intake for treatment	Daily intake from participants	Average contribution (%) of one hypoglycemia treatment to daily intakes
Energy, kcal	188 ± 147	2194 ± 298	9 ± 8
Carbohydrates, g	32 ± 24	269 ± 81	13 ± 10
Dietary fibres, g	3 ± 8	24 ± 8	8 ± 14
Proteins, g	4 ± 4	91 ± 25	5 ± 7
Total fat, g	5 ± 8	82 ± 28	7 ± 10
Saturated fat, g	2 ± 3	26 ± 10	7 ± 11

TABLE 4. Characteristics of participants with adequate treatment vs participants with overtreatment of their hypoglycemia episode (n=80)

Characteristics	Adequate treatment ($\leq 20\text{g}$ of CHO) n=22	Overtreatment ($>20\text{g}$ of CHO) n=58	P value ¹
Age, years	47.2 \pm 12.0	41.0 \pm 13.1	0.05
Body mass index (BMI), kg/m ²	25.6 \pm 3.8	25.2 \pm 4.4	0.74
Sex, n (%)			
Men	8 (23)	27 (77)	0.46
Women	14 (31)	31 (69)	
Arterial pressure			
Systolic	113.6 \pm 2.6	112.1 \pm 1.7	0.64
Diastolic	70.2 \pm 1.6	69.2 \pm 1.2	0.63
Lipid profile			
LDL (mmol/L)	2.3 \pm 0.1	2.2 \pm 0.1	0.73
HDL (mmol/L)	1.7 \pm 0.1	1.7 \pm 0.1	0.76
Diabetes duration, years	23.9 \pm 12.9	22.4 \pm 11.8	0.62
A1C, %	7.7 \pm 0.9	7.8 \pm 1.0	0.73
mmol/mol	61 \pm 9.8	62 \pm 10.9	
Insulin treatment, n (%)			
Multiple daily injections	17 (30)	40 (70)	0.59
Insulin pump	5 (22)	18 (78)	
Usual self-monitoring of blood glucose, n per day	4.8 \pm 2.8	5.1 \pm 2.6	0.78
Presence of diabetes-related complications, n (%)			
Microvascular	9 (41)	26 (45)	0.80
Macrovascular	1 (5)	1 (2)	0.48
Hypoglycemic events reported in the previous 2 weeks, n	6.5 \pm 4.6	8.2 \pm 8.2	0.39
Severe hypoglycemic events reported in the previous year, n	0.2 \pm 0.5	0.2 \pm 0.4	0.83
Fear of hypoglycemia, score ²			
Behavior subscale	26 \pm 5	28 \pm 5	0.09
Worry subscale	32 \pm 7	37 \pm 10	0.04
Total score	59 \pm 10	65 \pm 13	0.03
Perception of hypoglycemia ³			
Aware			
Reduced awareness	16 (29)	39 (71)	0.58

unaware	5 (21)	19 (79)
---------	--------	---------

¹P value from T-tests for continuous variables and Chi-square test for categorical variables; ²Examined with the *Hypoglycemic Fear Survey* (94), behavior subscale from 0 to 50 and worry subscale from 0 to 85; ³Examined with the *Clarke method*(93)

7.2 Projet 2

Participants

Les caractéristiques des participants sont décrites dans le Tableau XII. Du total de 57 participants inclus dans les études CLASS01, 03 et 05, 34 ont fait au moins un épisode d'hypoglycémie durant le bras d'intervention contrôle (traitement usuel par pompe à insuline), selon la définition émise pour les besoins de l'étude (glycémie < 3,0 mmol/L ou < 3,3 mmol/L avec symptômes) et ont donc été inclus dans les analyses (n=34, homme : 65%, femme : 35%).

Tableau XII. Caractéristiques des participants (n=34)

Caractéristiques	Moyenne ± écart-type
Sexe, M/F	22/12
Âge, années	38,8 ± 17,2
Poids, kg	82,86 ± 17,72
IMC, kg/m ²	25,01 ± 4,53
Durée du DbT1, années	22,29 ± 13,45
HbA1c, %	7,72 ± 0,83
TDD, ui/kg	0,66 ± 0,16
TDB, %	0,44 ± 0,11

Épisodes d'hypoglycémie

Le tableau XIII représente la répartition des participants et des épisodes d'hypoglycémie au travers les études CLASS01, 03 et 05. Dans l'étude CLASS01, 7 participants (47%) ont fait au moins 1 épisode d'hypoglycémie, pour une moyenne de 0,80/patient. Dans l'étude CLASS03, 22 participants (73%) ont fait au moins 1 épisode d'hypoglycémie, pour une moyenne de 1,77/patient. Finalement, dans l'étude CLASS05, 5 participants (42%) ont fait au moins 1 épisode d'hypoglycémie, pour une moyenne de 0,50/patient.

Tableau XIII. Répartition des participants et des épisodes d’hypoglycémie au travers les études CLASS01, 03 et 05

Étude CLASS (durée)	Participants		Épisodes d’hypoglycémie		
	Nombre	avec ≥ 1 épisodes d’hypoglycémie	Nombre	Moyenne /participants	Moyenne /participants avec au moins ≥ 1 épisode d’hypoglycémie
01 (15 h)	15	7 (47%)	12	0,8	1,7
03 (24 h)	30	22 (73%)	53	1,8	2,4
05 (14 h)	12	5 (42%)	6	0,5	1,2

La figure 13 démontre le pourcentage des épisodes ayant atteint le seuil de 4,0 mmol/L en 15, 20 ou 30 minutes suite à une ingestion de 15 g de glucides. Parmi les 71 épisodes total, seulement 14 (20%) sont remontés ≥ 4,0 mmol/L en 15 minutes, 11 (15%) ont pris 20 minutes, 16 (23%) ont pris 30 minutes et 18 (25%) ne sont pas remontés ≥ 4,0 mmol/L à l’intérieur de l’heure suivant l’épisode (11 épisodes (15%) ont nécessité un deuxième traitement parce que la glycémie n’avait pas remontée ≥ 3,0 ou 3,3 mmol/L après 15 minutes).

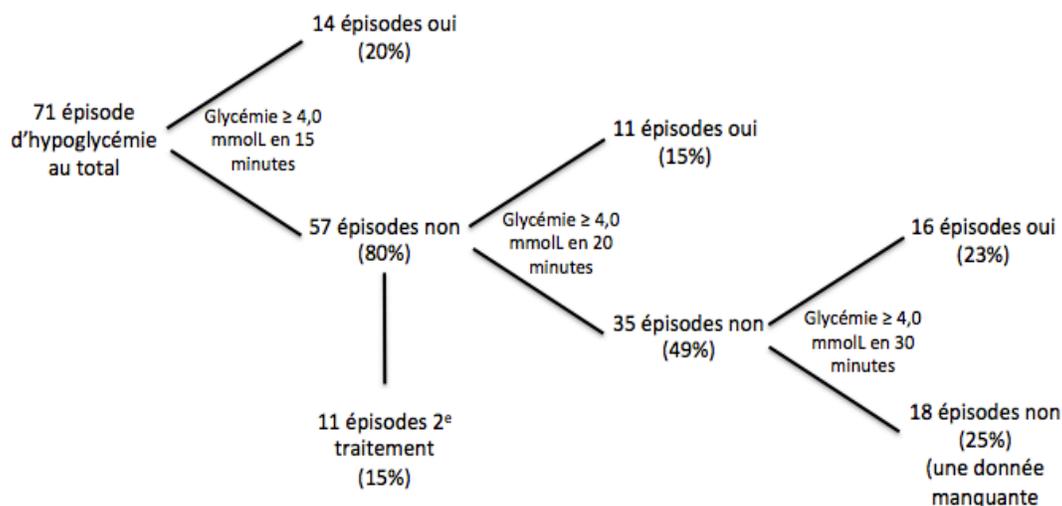


Figure 13. Pourcentage des épisodes ayant atteint le seuil de 4,0 mmol/L en 15, 20 ou 30 minutes suite à une ingestion de 15 g de glucides

La figure 14 démontre la courbe des glycémies moyennes dans les 60 minutes avant et après l'épisode d'hypoglycémie. Le temps moyen requis pour que la glycémie remonte $\geq 4,0$ mmol/L suite à une ingestion de 15 g de glucides était de 24 ± 12 minutes. L'augmentation moyenne de la glycémie était de 0,68 mmol/L en 15 minutes, 0,97 mmol/L en 20 minutes et 1,6 mmol/L en 30 minutes.

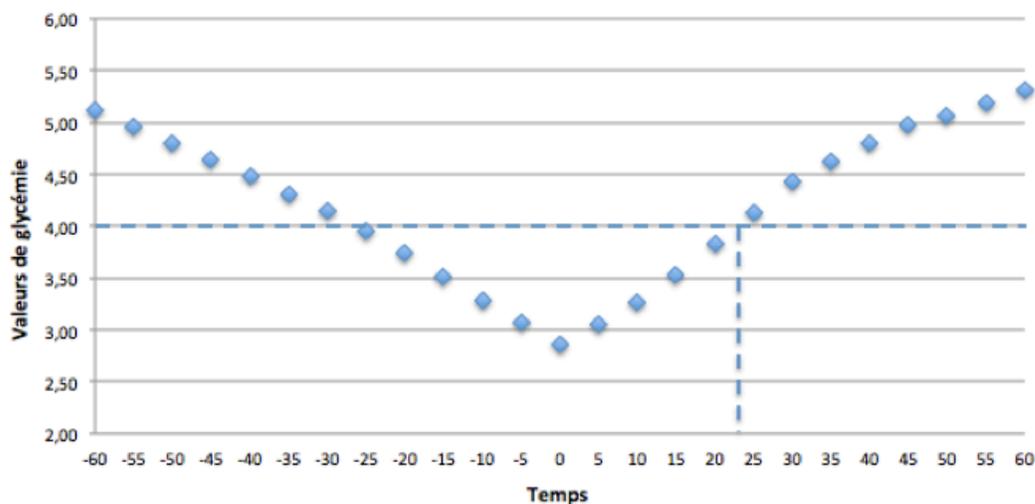


Figure 14. Courbe des glycémies 60 minutes avant et après l'épisode d'hypoglycémie

Facteurs influençant l'efficacité du traitement

Le tableau XIV démontre les caractéristiques des participants ainsi que les événements entourant les épisodes d'hypoglycémie et leurs associations avec l'efficacité du traitement, exprimée par le temps nécessaire pour que la glycémie remonte $\geq 4,0$ mmol/L (plus le temps est long, moins l'efficacité du traitement est bonne). Les différentes études CLASS n'ayant aucun effet sur les résultats, il est possible de combiner les données. Dans le modèle statistique univarié, il y a une tendance proportionnelle entre la TDD et le temps pour que la glycémie remonte $\geq 4,0$ mmol/L ($p=0,097$). C'est cependant le ratio TDB/TDD qui semble avoir le plus grand impact sur le temps pour récupérer d'une hypoglycémie; plus le taux de base contribue à la TDD, plus le temps nécessaire pour que la glycémie remonte $\geq 4,0$ mmol/L s'allonge ($p=0,009$). Le temps depuis le dernier repas et l'AP semble aussi être associé avec l'efficacité du traitement. Plus le temps depuis le dernier repas augmente, plus le temps pour récupérer d'une hypoglycémie augmente aussi ($p=0,002$). La pratique d'AP dans les 3 dernières heures semble quant à elle être associée à l'efficacité du traitement ($p=0,002$).

Dans le modèle multivarié, il y a toujours cette même tendance proportionnelle entre la TDD et le temps pour récupérer de l'hypoglycémie et le ratio TDB/TDD reste très significatif ($p=0,002$). L'effet du temps depuis le dernier repas est encore significatif, contrairement à la pratique d'AP dans les 3 dernières heures, montrant qu'il y a un effet confondant entre ces deux variables.

Dans les deux modèles, l'IMC, la durée du DbT1 et l'HbA1c n'ont aucun effet sur le temps nécessaire pour que la glycémie remonte $\geq 4,0$ mmol/L. Le sexe est significatif dans le modèle multivarié et non dans le modèle univarié, mais ceci est probablement causé par le fait que les deux sexes n'étaient pas également représentés (65% hommes).

Tableau XIV. Impact des caractéristiques des participants et des événements entourant les épisodes d'hypoglycémie sur le temps nécessaire pour que la glycémie remonte $\geq 4,0$ mmol/L

	Modèle univarié ¹		Modèle multivarié ²	
	OR [95% IC]	Valeur de p	OR ajusté [95% IC]	Valeur de p
Étude CLASS	1,1207 [0,08949 – 1,4035]	0,321	---	---
Sexe (M)	1,0538 [0,9165 – 1,2117]	0,462	1,1430 [1,0068 – 1,2976]	0,039*
IMC	0,09995 [0,9890 – 1,0101]	0,923	0,9943 [0,9854 – 1,0034]	0,220
Durée DbT1	1,0024 [0,9982 – 1,0067]	0,261	1,0027 [0,9987 – 1,0068]	0,183
HbA1c	1,0136 [0,9556 – 1,0751]	0,623	1,0425 [0,9673 – 1,1234]	0,276
TDD (ui/kg)	0,7507 [0,5351 – 1,0532]	0,097	0,7473 [0,5364 – 1,0412]	0,085
TDB/TDD (ui/kg)	1,6923 [1,1431 – 2,5055]	0,009*	1,7273 [1,2241 – 2,24374]	0,002*
Temps depuis dernier repas	1,0005 [1,0002- 1,0008]	0,002*	1,005 [1,0002 – 1,0008]	0,002*
AP dans les 3 dernières heures	0,8597 [0,7824 – 0,9445]	0,002*	0,9263 [0,8348 – 1,0279]	0,149

¹ Modèle univarié GEE

² Modèle multivarié GEE ajusté

* $p < 0,05$

(OR : Odd ratio (Rapport de cote), IC : Intervalle de confiance)

Puisque le moment du dernier repas et la pratique d'AP sont connus pour avoir un impact sur la glycémie et qu'ils peuvent interagir ensemble, une variable factorielle a été créée pour explorer l'association entre les trois situations suivantes, par rapport à la situation de référence (pas de repas, ni d'AP dans les 3 dernières heures) : 1) repas dans les 3 dernières heures, mais pas d'AP, 2) AP dans les 3 dernières heures, mais pas de repas et 3) repas et AP dans les 3 dernières heures sur l'efficacité du traitement. Ceci indique que la prise d'un repas ou la pratique d'AP dans les 3 dernières heures précédant un épisode d'hypoglycémie semblent diminuer le temps requis pour récupérer de l'hypoglycémie. La situation 3 n'est pas interprétable étant donné qu'elle ne contenait qu'un seul épisode d'hypoglycémie.

Tableau XV. Comparaison de 3 différentes situations par rapport à une situation sans repas ni AP dans les 3 heures précédant un épisode d'hypoglycémie sur le temps nécessaire pour que la glycémie remonte $\geq 4,0$ mmol/L

	OR [95% IC]	Valeur de p
Situation 1 : Repas dans les 3 dernières heures	0,8289 [0,7141 – 0,9621]	0,014*
Situation 2 : AP dans les 3 dernières heures	0,7906 [0,6949 – 0,8995]	0,0004*
Situation 3 : repas et AP dans les 3 dernières heures	0,9584 [0,8899 – 1,0323]	0,262

*p<0,05

(OR : Odd ratio (Rapport de cote), IC : Intervalle de confiance)

CHAPITRE 8 : DISCUSSION

L'insulinothérapie intensive, visant un meilleur contrôle de la glycémie, a permis d'améliorer grandement la qualité et l'espérance de vie des patients avec DbT1 en diminuant significativement le risque de complications chroniques associées au diabète. Un des effets secondaires de la diminution de l'HbA1c est cependant l'augmentation du risque d'hypoglycémie. L'hypoglycémie représente un réel fardeau pour les patients en affectant plusieurs aspects de leur vie de façon presque quotidienne. Les patients semblent sur-traiter leurs épisodes d'hypoglycémie par rapport au protocole de traitement recommandé par l'ACD. Alors que le profil de RCM des patients avec DbT1 s'est considérablement détérioré dans les dernières décennies, aucune étude n'a évalué l'impact de ce sur-traitement sur les composantes du risque RCM. Ainsi, notre objectif était de décrire de façon détaillée et prospective les habitudes des patients avec DbT1 dans des conditions de vie réelles en ce qui concerne le traitement nutritionnel des épisodes d'hypoglycémie afin de les comparer aux recommandations actuelles et d'examiner les différences entre les patients qui traitent adéquatement vs ceux qui sur-traitent, en termes de caractéristiques du profil de RCM (Projet 1). Dans un deuxième temps, étant donné le peu d'études de validation du protocole de traitement des épisodes d'hypoglycémie recommandé par l'ACD, nous avons aussi voulu explorer les excursions glycémiques suite à un traitement d'hypoglycémie qui respecte les recommandations actuelles et examiner les caractéristiques des patients et les événements entourant l'hypoglycémie qui affectent l'efficacité du traitement (Projet 2).

Les travaux effectués dans le cadre du projet 1 démontrent que chez des patients avec DbT1:

- 1) les épisodes d'hypoglycémie demeurent extrêmement fréquents avec une moyenne de 1,45 épisodes/jour;
- 2) le deux tiers des patients sur-traitent leurs épisodes d'hypoglycémie en consommant le double de la quantité de glucides recommandée;
- 3) ce sur-traitement est associé avec un plus jeune âge et une peur des hypoglycémies plus importante, mais n'est pas associé avec un profil de RCM plus défavorable.

Les travaux effectués dans le cadre du projet 2 démontrent que chez des patients avec DbT1 traités par pompe à insuline:

- 1) le 15 de glucides recommandé pour le traitement des épisodes d'hypoglycémie semble avoir un effet plus modeste que ce qui a été démontré dans le passé;
- 2) le délai de 15 minutes serait parfois insuffisant pour ramener la glycémie au-dessus de 4,0 mmol/L;
- 3) le ratio TDB/TDD, le temps depuis le dernier repas et probablement la pratique d'AP sont les éléments qui semblent le plus affecter l'efficacité d'un traitement d'hypoglycémie.

Fréquence des épisodes d'hypoglycémie

Ces projets ont permis de démontrer l'importance de la fréquence des épisodes d'hypoglycémie légers à modérés chez les patients avec DbT1. Nous avons obtenu avec les analyses secondaires de l'étude CHANT-1 que les patients font en moyenne 1,45 épisodes d'hypoglycémie/jour. Ce chiffre ne tient cependant pas compte des épisodes asymptomatiques. Dans les analyses secondaires des projets CLASS, la moyenne des épisodes d'hypoglycémie était de 0,80 épisode/patient pour CLASS01 (15h), 1,80 épisodes/patient pour CLASS03 (24h) et 0,50 épisode/patient pour CLASS05 (14h). Malgré des différences au niveau des seuils utilisés pour la définition de l'hypoglycémie et des unités de mesure utilisés pour décrire le nombre d'hypoglycémie, ces chiffres semblent plus élevés que ceux observés dans d'autres cohortes malgré une HbA1c moyenne comparable (65) : l'étude du DCCT rapporte une moyenne de deux épisodes par semaine par patient (3). Pour les analyses de CHANT-1, un épisode d'hypoglycémie était défini comme une glycémie < 4,0 mmol/L, telle que défini par l'ACD, ou une glycémie < 5,0 mmol/L avec présence de symptômes et traitement afin de refléter une situation clinique fréquemment observée. La fréquence des épisodes d'hypoglycémie réelle a ainsi pu être sur-estimée. Toutefois, pour les analyses des études CLASS les seuils utilisés étaient plus bas que ce qui est normalement considéré comme une hypoglycémie : glycémie < 3,0 mmol/L ou < 3,3 mmol/L avec présence de symptômes et dans ce cas-ci la fréquence est certainement sous-estimée. De plus, dans les études CLASS la teneur en glucides des repas fournis aux patients leur était mentionnée afin qu'ils ajustent leurs doses d'insuline en conséquence, ce qui, théoriquement, aurait pu réduire le risque d'hypoglycémie dû à une erreur de calcul des glucides. Inversement, les participants auraient aussi pu avoir le désir de prouver à l'équipe médicale leur capacité à gérer leur

diabète et ainsi être plus agressifs qu'à l'habitude avec leurs doses d'insuline, majorant par le fait même leur risque d'hypoglycémie.

La définition de l'hypoglycémie dans le diabète est sujette à controverse et le débat quant au seuil qui devrait être utilisé persiste (106). Cette disparité est particulièrement présente dans les études cliniques sur les hypoglycémies, affectant ainsi la fréquence des épisodes (107) et rendant les études difficiles à comparer entre elles. Comme mentionné dans la Section 3.1, un groupe de travail de l'Association américaine du diabète défend le seuil de 4,0 mmol/L en se basant sur le fait que c'est le seuil autour duquel sont enclenchés les phénomènes de contre-régulation physiologiques du glucose (Section 3.3) chez un sujet sain (68). Le problème est cependant de définir si c'est réellement à ce seuil qu'il se produit des conséquences importantes pour les patients. Certains auteurs suggèrent plutôt de favoriser un seuil plus bas (3,5 mmol/L) en mentionnant que c'est autour de cette valeur que les mécanismes de contre-régulation sont les plus importants (106). Certaines études utilisent d'ailleurs ce seuil (86, 89). Il y a aussi un manque de conformité quant aux méthodes utilisées pour mesurer la glycémie : CGMS, glucomètre vs glucose plasmatique (106). Pour l'instant, le choix du seuil et de la méthode de mesure dépend des objectifs de l'étude, comme il a été le cas pour les projets du présent mémoire.

Habitudes des patients pour le traitement des épisodes d'hypoglycémie

Les résultats obtenus grâce aux analyses secondaires de l'étude CHANT-1 ont permis de décrire en détails les habitudes des patients avec DbT1 en ce qui a trait au traitement nutritionnel initial des épisodes d'hypoglycémie. La majorité des patients (73%) sur-traitent leurs épisodes avec un apport moyen en glucides de 32 ± 24 g, soit le double de la quantité recommandée. Ces données vont dans le même sens que les quelques études antérieures sur le sujet, une seule ayant démontré une tendance pour le sous-traitement chez des personnes âgées uniquement (103). Les types d'aliments recommandés pour traiter ne semblent généralement pas être respectés non plus avec seulement 10% des épisodes d'hypoglycémie traités avec des sources de glucose concentrées (Figure 15). La teneur moyenne en énergie d'un traitement d'hypoglycémie était de 188 ± 147 kcals, ce qui représente, pour la moyenne de 1,45 épisodes d'hypoglycémie/jour, 272 kcals (9 ± 8 % de l'énergie totale) consommées uniquement pour le traitement des épisodes d'hypoglycémie. Un tel apport répété, de façon quasi-quotidienne pour la majorité des patients, pourrait avoir un impact non seulement sur la prise calorique, mais aussi sur les aspects qualitatifs de l'alimentation.

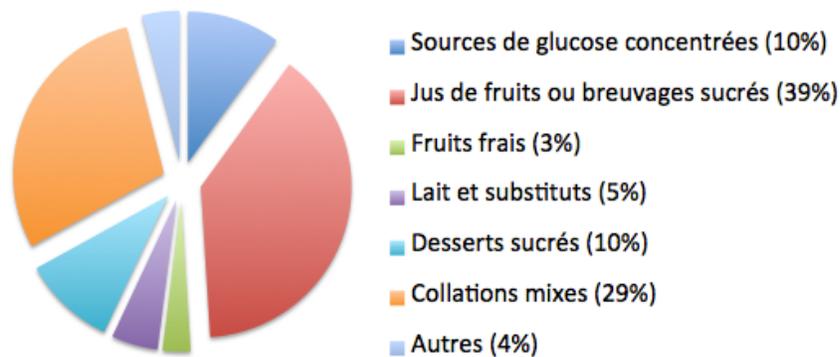


Figure 15. Types d'aliments utilisés pour le traitement des épisodes d'hypoglycémie

Les collations mixtes correspondent à l'utilisation de plus d'une catégorie d'aliments

Causes du sur-traitement des épisodes d'hypoglycémie

Il est important d'identifier les raisons sous-jacentes aux habitudes des patients avec DbT1 en ce qui a trait au traitement des épisodes d'hypoglycémie. Les résultats du projet 1 suggèrent que la peur des hypoglycémies pourrait être une raison les poussant à consommer plus que la quantité de glucides recommandée. Il a d'ailleurs déjà été démontré que pour plusieurs patients les conséquences immédiates d'un épisode d'hypoglycémie sont plus parlantes que les conséquences possibles à long terme d'une hyperglycémie (13, 68, 105). D'autres études ont permis d'identifier différents facteurs associés au sur-traitement de l'hypoglycémie :

- Faibles connaissances sur le traitement des épisodes d'hypoglycémie : suggère une lacune au niveau de l'éducation (88);
- Panique, désorientation, faim insoutenable : rend difficile la tâche de se limiter au 15 g de glucides recommandé (88);
- Hypoglycémie perçue comme une occasion de manger des aliments sucrés : incite à consommer plus d'aliments (88);
- Fréquence des épisodes d'hypoglycémie dans le passé : augmenterait la peur des hypoglycémies (105).

Ceci semble indiquer que le sujet des hypoglycémies, particulièrement le traitement de celles-ci, gagnerait à être plus abordé par les professionnels de la santé avec leurs patients. Ce domaine représente donc probablement une opportunité pour développer des programmes d'éducation.

Impacts du sur-traitement des épisodes d'hypoglycémie

Malgré la grande proportion des apports caloriques totaux provenant du traitement des hypoglycémies et contrairement à l'hypothèse émise pour le projet 1, aucune différence n'a été observée de façon transversale entre le profil de RCM et l'HbA1c des patients avec DbT1 qui sur-traitent vs ceux qui traitent adéquatement. Cette observation n'exclue cependant pas le fait que le sur-traitement pourrait entraîner des conséquences à long terme.

Ces résultats suscitent plusieurs questions. D'abord, il est possible que les patients compensent la prise calorique associée au traitement des épisodes d'hypoglycémie à d'autres moments de la journée, par exemple avec une consommation de calories moindre au prochain repas. Les deux journées de collecte de données dont nous disposons ne nous ont pas permis de vérifier cet aspect. Ensuite, nous n'avons pas examiné si ce sur-traitement produisait des hyperglycémies de rebond. Sur-traiter un épisode d'hypoglycémie peut mener à une élévation trop importante de la glycémie (4), ce qui exacerberait les effets néfastes (inflammation, dysfonction endothéliale) engendrés par l'hypoglycémie (104). L'absence d'association entre le fait sur-traiter et la valeur de l'HbA1c, tout en considérant qu'il s'agit d'une moyenne, pourrait par contre suggérer une faible incidence des hyperglycémies de rebond. D'ailleurs comme cité précédemment, une étude utilisant des CGMS a observé une hyperglycémie de rebond dans seulement 25% des cas lorsque les patients traitaient avec > 20 g de glucides (86). Aussi, comme les protéines, et particulièrement les lipides, peuvent ralentir l'absorption des glucides (108), en consommer pour traiter une hypoglycémie pourrait nuire à l'efficacité du traitement et potentiellement augmenter le temps nécessaire pour récupérer de l'hypoglycémie, en plus d'augmenter les calories totales du traitement. Il serait ainsi pertinent d'évaluer les impacts de cette addition de macronutriments au traitement. Finalement, ces résultats nous ont amenés à nous interroger sur les Lignes directrices actuelles relatives au traitement de l'hypoglycémie. Tel qu'abordé précédemment, elles ont été élaborées il y a plusieurs décennies, alors que le contexte de traitement était très différent et plusieurs facteurs peuvent influencer la façon dont les patients répondent à un traitement d'hypoglycémie. Cette dernière interrogation relative aux résultats des analyses des données de CHANT-1 a d'ailleurs mené aux hypothèses du projet 2.

Efficacité du traitement des épisodes d'hypoglycémie

Les résultats obtenus grâce aux analyses secondaires des études CLASS ont permis d'explorer les excursions glycémiques suite à un traitement d'hypoglycémie qui respecte les Lignes directrices de l'ACD. La consommation de 15 g de glucides semble avoir un effet plus modeste que ce qui a été démontré précédemment. L'étude sur laquelle sont principalement basées les Lignes directrices rapportait une augmentation moyenne de la glycémie de 2,1 mmol/L en 20 minutes (22), alors que nos résultats démontrent plutôt une augmentation de 0,97 mmol/L en 20 minutes (0,68 mmol/L en 15 minutes). Il est possible que la quantité de glucides utilisée par les patients pour traiter une hypoglycémie observée dans le projet 1 reflète l'expérience de ceux-ci qui pourraient avoir identifié l'effet insuffisant d'un 15 g de glucides dans de nombreuses situations. Nos résultats indiquent aussi que le temps d'attente de 15 minutes suggéré serait parfois insuffisant pour ramener la glycémie au-dessus de 4,0 mmol/L en consommant 15 g de glucides : du total des 71 épisodes d'hypoglycémie analysés, 20% ont pris 15 minutes, 15% ont pris 20 minutes et 23% ont pris 30 minutes pour remonter au-dessus de 4,0 mmol/L (25% n'ont pas remonté à l'intérieur de 60 minutes et 15% ont nécessité un 2^e traitement). Le temps moyen nécessaire pour récupérer de l'hypoglycémie était de 24 ± 12 minutes. Pour les patients étudiés (adultes et adolescents traités par pompe à insuline), la combinaison de 15 g de glucides + temps d'attente de 15 minutes ne semble ainsi pas optimale pour un traitement efficace des épisodes d'hypoglycémie. Il est cependant difficile d'émettre d'autres suggestions de traitement sans plus d'études. D'abord, il faudrait voir si consommer une plus grande quantité de glucides ferait réellement augmenter la glycémie plus rapidement ou si celle-ci remonterait simplement plus haut en plus longtemps. De plus, les hypoglycémies étant un des aspects du DbT1 qui engendrent plusieurs craintes chez les patients, leur demander d'attendre plus que 15 minutes afin de re-traiter pourrait causer davantage d'anxiété chez eux. L'objectif de traiter un épisode en moins de 15 minutes est certainement important pour les patients, cependant la façon d'y arriver en minimisant le risque d'hyperglycémie rebond reste à être établie.

Facteurs affectant l'efficacité du traitement des épisodes d'hypoglycémie

Nos résultats identifient aussi certains facteurs comme ayant un impact sur l'efficacité du traitement des épisodes d'hypoglycémie, exprimée dans le cadre de notre projet en le temps nécessaire pour que la glycémie remonte $> 4,0$ mmol/L :

Ratio TDB/TDD

C'est le facteur qui semble avoir le plus d'impact sur l'efficacité du traitement : plus le ratio est grand (donc plus la proportion d'insuline pour les débit basaux est importante), plus le temps pour récupérer d'un épisode d'hypoglycémie est long. C'est d'ailleurs cette association qui pourrait expliquer que nous obtenons une augmentation moyenne de la glycémie de 0,97 mmol/L comparativement à 2,1 mmol/L en 20 minutes, comme l'étude citée par les Lignes directrices en diabète. Cette dernière étude a été réalisée sur 41 participants traités par insuline depuis moins de 40 jours. Les participants recevaient leur dernière dose insuline à action intermédiaire à 18 :00 la veille du test et étaient testés le matin suite à un jeûne de 12 heures en l'absence de leurs injections d'insuline usuelles (une dose minimale contrôlée d'insuline à action rapide était administrée afin d'engendrer une hypoglycémie). Les participants avaient ainsi moins d'insuline basale en circulation que ce qu'on observe habituellement chez les patients avec DbT1, en particulier chez les patients traités par pompe à l'insuline. Le fait que le temps nécessaire pour récupérer d'une hypoglycémie soit significativement associé au ratio TDB/TDD en ui/kg et non à l'IMC suggère aussi qu'il s'agit d'un effet davantage dû à la sensibilité à l'insuline et non au poids.

Prise de repas

Nos résultats suggèrent que plus les patients s'éloignent de leur dernier repas, plus il est difficile de faire remonter la glycémie au-dessus du seuil de 4,0 mmol/L. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que, près du repas, des glucides venant de l'alimentation sont encore disponibles, tandis qu'à distance du repas, les réserves de glucides disponibles s'épuisent et l'action de l'insuline basale est toujours présente affectant ainsi à la fois la production hépatique de glucose (inhibée par l'insuline), l'utilisation périphérique de glucose (stimulée par l'insuline) et finalement la sécrétion du glucagon (inhibée par l'insuline) (Section 3.3).

Pratique d'AP

La pratique d'AP dans les 3 heures précédant l'épisode d'hypoglycémie semble améliorer l'efficacité du traitement. Dans l'interprétation de ce résultat, il est cependant important de rappeler que les patients recevaient une collation contenant de 15 à 30 g de glucides avant la période d'AP (CLASS01 : collation fournie si glycémie < 6,0 mmol/L et CLASS03 : collation fournie à tous les patients). Ceci suggère ainsi que si une collation est prise de manière préventive avant la pratique d'AP, l'AP en soit ne semble pas affecter le temps nécessaire pour récupérer d'un épisode d'hypoglycémie,

possiblement à cause des glucides encore disponibles ou une possible augmentation de la vitesse d'absorption des glucides engendrée par l'exercice. En l'absence de collation préventive, on pourrait cependant supposer que l'efficacité du traitement aurait été moindre en raison de l'augmentation de la sensibilité à l'insuline engendrée par l'exercice (4). Cela reste à être étudié plus profondément.

Forces et limites des projets

Projet 1

La principale force de ce projet est la description détaillée du traitement nutritionnel des épisodes d'hypoglycémie des patients avec DbT1, non seulement en termes de quantité de glucides, mais également en termes de quantité de tous les macronutriments, du type d'aliment(s) utilisé(s) et de la proportion du traitement par rapport aux apports totaux quotidiens. Cette description s'est faite de manière prospective et non par le biais de questionnaires, ce qui a augmenté la validité des résultats. De plus, le fait que l'objectif initial de l'étude n'était pas le traitement des épisodes d'hypoglycémie a pu limiter le biais de désirabilité des participants. Ce projet comporte aussi certaines limites. D'abord, la population étudiée était très homogène et comprenait principalement des gens éduqués et bénéficiant d'un suivi médical régulier. Il serait pertinent de refaire le même exercice, mais auprès d'une population plus hétérogène afin d'avoir des données plus représentatives de la population en générale. La durée de l'étude (48 heures) représente aussi une limite. Une durée plus longue aurait également donné des résultats plus représentatifs. Aussi, comme mentionné, les seuils choisis pour la définition des épisodes d'hypoglycémie ont pu sur-estimer le nombre réel d'épisodes. Cependant, comme nous désirions étudier le traitement nutritionnel des épisodes d'hypoglycémie, nous avons inclus tous les traitements faits pour des glycémies jusqu'à 5 mmol/L s'ils étaient accompagnés de symptômes compatibles avec une hypoglycémie. La définition utilisée est en accord avec les habitudes des patients dans la vie réelle, mais les épisodes d'hypoglycémie ont besoin d'une définition plus stricte dans le cadre d'études cliniques. Enfin le devis transversal permet d'identifier des associations mais ne permet pas d'établir de relation causale même si, par exemple, le lien entre sur-traitement et peur des hypoglycémies est très logique.

Projet 2

La principale force de ce projet est les conditions contrôlées dans lesquelles les données ont été recueillies. Effectivement, la pratique d'AP et l'alimentation étaient contrôlés durant les études et similaires entre les participants. Aussi, tous les épisodes d'hypoglycémie étaient traités de la même

façon selon les Lignes directrices émises par l'ACD. Nous disposions également de mesures précises du glucose plasmatique. Le projet comporte aussi des limites. Encore une fois, la population étudiée était homogène, aussi en ce qui a trait au traitement du DbT1 (tous traités par pompe à insuline). Cette dernière limite était cependant nécessaire comme les études avaient pour but original de comparer l'efficacité du pancréas artificiel à la pompe à insuline. Beaucoup de patients choisissent maintenant cette modalité thérapeutique qui offre beaucoup de flexibilité en augmentant toutefois significativement les coûts de traitement. La durée des études était dans ce cas-ci aussi une limite; nous ne disposions que de 14 à 24 heures de collecte de données. De plus, les seuils utilisés pour la définition des épisodes d'hypoglycémie étaient certainement plus bas que ce que les patients utilisent normalement. Ainsi, en dehors du cadre des études, ils auraient peut-être traité leurs épisodes d'hypoglycémie de façon plus précoce. Cependant, les seuils utilisés restent des valeurs d'hypoglycémie fréquemment expérimentés par les patients et nous ont permis de mieux décrire l'effet d'un traitement de 15 g de glucides sur la glycémie, soit la quantité de glucides recommandée par l'ACD.

CHAPITRE 9 : IMPLICATIONS CLINIQUES

À la lumière de ces résultats, le message global à retenir par les professionnels de la santé est que la gestion des hypoglycémies est complexe et s'ajoute aux multiples difficultés rencontrées par les patients atteints de DbT1. La fréquence élevée des épisodes d'hypoglycémie malgré les thérapies actuelles démontre l'importance de s'attarder au problème et nos données suggèrent un grand besoin d'éducation. Cependant, il semble que ce soit un sujet sous-abordé lors des visites médicales. Des données suggèrent que les professionnels de la santé posent peu de questions à leurs patients à propos des épisodes d'hypoglycémie. Aussi, seulement 15% des patients parlent de la fréquence de leurs épisodes légers à modérés et la concordance entre la fréquence rapportée par les patients vs celle rapportée par leurs cliniciens est faible (13).

L'élément le plus important reste la prévention afin de minimiser le risque d'hypoglycémie (Section 3.5). Ensuite, de l'éducation est nécessaire quant au traitement des épisodes d'hypoglycémie. Pour ce faire, les professionnels de la santé doivent garder en tête que les habitudes des patients atteints de DbT1 ne correspondent généralement pas aux recommandations actuelles (en termes de quantité de glucides et de type d'aliments utilisés), ce qui est peut-être relié à la peur qu'ils ressentent face à l'hypoglycémie. Différents facteurs entrent en ligne de compte dans la prise de décision relative au traitement et plusieurs questions devraient ainsi être posées aux patients sur :

- La personnalité et le degré d'éducation et de connaissances vis-à-vis du diabète
- La fréquence des épisodes d'hypoglycémie et les antécédents possible d'hypoglycémies sévères;
- La perception des symptômes de l'hypoglycémie;
- Le ou les moyens(s) utilisé(s) pour traiter les épisodes d'hypoglycémie;
- Les raisons derrière le ou les moyens(s) utilisé(s) pour traiter les épisodes d'hypoglycémie.

Il est aussi important de considérer que les patients n'ont peut-être pas toujours tort en consommant plus de 15 g de glucides pour traiter un épisode d'hypoglycémie, cette quantité semblant fréquemment insuffisante pour ramener la glycémie au-dessus du seuil de 4,0 mmol/L, particulièrement dans le cas d'un ratio TDB/TDD élevé et à distance des repas. De plus, le projet 1

suggère une absence de conséquence délétère majeure dû au sur-traitement, qu'il conviendrait néanmoins de confirmer avec d'autres études sur le sujet.

Malgré les lacunes potentielles des recommandations actuelles relatives au traitement des hypoglycémies ainsi que l'absence d'association de façon transversale entre le fait de sur-traiter les hypoglycémies et un profil de RCM plus défavorable, cette tendance au sur-traitement ne doit pas être banalisée, étant donné que les effets à long terme n'ont pas été établis. De plus, la quantité de glucides recommandée est discutable, mais la recommandation de traiter avec des comprimés ou solution de glucose ou sucrose semble quant à elle toujours d'actualité.

Enfin il semble peu probable qu'une recommandation unique (15g de glucides) puisse permettre de traiter des épisodes survenant dans des conditions variables (par exemple à distance ou non du repas), pour des valeurs de glycémie variables et chez des patients présentant des conditions médicales, incluant un seuil de perception des symptômes d'hypoglycémie, très variables. Le peu d'études sur le sujet rend ardu de statuer sur ce qui représenterait une meilleure option de recommandation pour le traitement de l'hypoglycémie. Par contre, il semblerait que les Lignes directrices pourraient être plus souples et que la quantité de glucides à consommer pourrait être augmentée dans plusieurs cas, particulièrement dans un contexte où les patients ont toujours de l'insuline basale en circulation.

CHAPITRE 10 : PERSPECTIVES DE RECHERCHE

Très peu d'études se sont intéressées au traitement nutritionnel des épisodes d'hypoglycémie dans le DbT1. La première étape est d'identifier les pratiques actuelles des patients. Bien que le présent mémoire offre une description détaillée du traitement nutritionnel initial des épisodes d'hypoglycémie par les patients atteints de DbT1, d'autres éléments mériteraient d'être investigués afin d'offrir une meilleure compréhension globale des habitudes et répondre aux interrogations suivantes: survenue d'hyperglycémie de rebond, compensation des calories prises pour le traitement des hypoglycémies, raisons derrière le choix du traitement, actions prises suite au traitement initial et effets à long terme des habitudes. Les recommandations actuelles relatives au traitement de l'hypoglycémie mériteraient aussi davantage d'études de validation afin d'identifier les lacunes précises de celles-ci. Il serait pertinent de vérifier leurs effets sur une plus grande population comprenant des patients traités par pompe à insuline et par MDI (avec les insulines actuellement les plus utilisées).

En fonction des résultats obtenus dans le cadre d'études observationnelles, des études d'intervention devraient être menées afin de tester d'autres options de protocole de traitement. Différentes combinaisons de quantités de glucides et de délais avant de re-traiter devraient être expérimentées. La quantité de 15 g de glucides recommandée semblant avoir un effet plus modeste et plus lent que ce qui a été démontré dans le passé, il serait pertinent de vérifier la vitesse d'augmentation moyenne de la glycémie avec une plus grande ingestion de glucides. Des recommandations en fonction de la valeur de la glycémie pourraient aussi être envisagées. Par exemple, une hypoglycémie $< 3,0$ mmol/L demanderait plus de glucides pour traiter qu'une hypoglycémie $\geq 3,0$ mmol/L. Certains points devraient être considérés lors des études sur le traitement des épisodes d'hypoglycémie. D'abord, il est primordial d'être conforme quant au choix du seuil d'hypoglycémie utilisé. Aussi, malgré que certaines considérations éthiques devraient être adressées, mener ces tests dans des conditions de vies réelles les rendraient plus transposables à la pratique clinique. Finalement, le glucagon pourrait aussi être envisagé comme perspective de traitement pour les hypoglycémies légères à modérées. Le glucagon intra-musculaire est déjà utilisé pour les hypoglycémies sévères avec perte de conscience mais une version en poudre nasale est présentement sous études cliniques et semble être une avenue prometteuse pour le traitement des épisodes d'hypoglycémie légères à modérés (109).

CHAPITRE 11 : CONCLUSION

En conclusion, l'hypoglycémie demeure un problème fréquent et important chez les patients atteints de DbT1 et peu d'études se sont attardées au traitement de celle-ci. Le présent mémoire offre une description détaillée des habitudes des patients en ce qui a trait au traitement nutritionnel initial des épisodes d'hypoglycémie en démontrant qu'ils consomment plus que la quantité de glucides recommandée par l'ACD. Ce sur-traitement n'est cependant pas lié à un poids ou à un HbA1 plus élevés ni à un profil de RCM plus défavorable. Ces observations nous ont amenés à nous interroger sur les recommandations actuelles, lesquelles sont basées principalement sur une étude datant de plusieurs années et ayant été très peu validée. Nous avons ainsi exploré les excursions glycémiques suite à un traitement d'hypoglycémie qui respectent les recommandations. Nos résultats démontrent que la quantité de glucides recommandée pour traiter un épisode d'hypoglycémie semble fréquemment insuffisante.

Beaucoup d'éducation reste à faire sur les épisodes d'hypoglycémie, particulièrement pour les prévenir. Les raisons sous-jacentes à la tendance au sur-traitement mériteraient d'être investiguées, tout comme les recommandations actuelles qui devraient être davantage validées afin d'émettre des recommandations plus appropriées au contexte de traitement actuel et plus souples pour les patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. The DPG. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabetic Medicine*. 2006;23(8):857-66.
2. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *The New England journal of medicine*. 1986;314(21):1360-8.
3. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The New England journal of medicine*. 1993;329(14):977-86.
4. Canadian Diabetes Association. 2013 Clinical Practice Guidelines for the prevention and the Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes*. 2013.
5. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(4):398-404.
6. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *Diabetes Control and Complications Trial*. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1998;280(2):140-6.
7. Thorn LM, Forsblom C, Waden J, Saraheimo M, Tolonen N, Hietala K, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease, mortality, and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(5):950-2.
8. Cleland SJ. Cardiovascular risk in double diabetes mellitus--when two worlds collide. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(8):476-85.
9. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2008;31(11):2108-9.

10. Brazeau AS, Leroux C, Mircescu H, Rabasa-Lhoret R. Physical activity level and body composition among adults with type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2012;29(11):e402-8.
11. Leroux C, Gingras V, Desjardins K, Brazeau AS, Ott-Braschi S, Strychar I, et al. In adult patients with type 1 diabetes healthy lifestyle associates with a better cardiometabolic profile. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2015;25(5):444-51.
12. Snell-Bergeon JK, Chartier-Logan C, Maahs DM, Ogden LG, Hokanson JE, Kinney GL, et al. Adults with type 1 diabetes eat a high-fat atherogenic diet that is associated with coronary artery calcium. *Diabetologia*. 2009;52(5):801-9.
13. Lawrence ALY, J.F.; Chiasson, J.L.; Stewart, B.H.; Kleinstiver, P.; Sauriol, L. Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management. *Canadian Journal Of Diabetes*. 2005;29(3):186-92.
14. Banck-Petersen P, Larsen T, Pedersen-Bjergaard U, Due-Andersen R, Høi-Hansen T, Thorsteinsson B. Adherence to guidelines for self-treatment of mild hypoglycaemia in type 1 diabetes. *European Diabetes Nursing*. 2007;4(1):18-22.
15. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008;57(12):3169-76.
16. Desjardins K, Brazeau AS, Strychar I, Leroux C, Gingras V, Rabasa-Lhoret R. Association between post-dinner dietary intakes and nocturnal hypoglycemic risk in adult patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(3):420-7.
17. Group UKHS. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50(6):1140-7.
18. Cryer PE. Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):641-54.
19. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Am J Med*. 1991;90(4):450-9.

20. Paty BW. The Role of Hypoglycemia in Cardiovascular Outcomes in Diabetes. *Can J Diabetes*. 2015;39 Suppl 5:S155-9.
21. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health*. 2011;14(5):665-71.
22. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, Pudar H, Dhunpath I, Letanoux M, 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(3):589-93.
23. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52(6):1553-78.
24. Agence de la santé publique du Canada. Le diabète au Canada: Perspectives de santé publique sur les faits et les chiffres. 2011.
25. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. All-cause mortality rates in patients with type 1 diabetes mellitus compared with a non-diabetic population from the UK general practice research database, 1992-1999. *Diabetologia*. 2006;49(4):660-6.
26. Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ, Narayan KM, Cowie CC. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med*. 2007;147(3):149-55.
27. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes care*. 2003;26(1):226-9.
28. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Diabetic nephropathy. *Diabetes care*. 2003;26 Suppl 1:S94-8.
29. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM, American Diabetes A. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes care*. 2003;26 Suppl 1:S78-9.
30. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes care*. 2006;29(4):798-804.

31. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB, Sr., et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;292(20):2495-9.
32. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(6):760-5.
33. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. *Diabetes*. 1986;35(5):530-45.
34. Diabète Québec. Le traitement du diabète, de 1921 à aujourd'hui 2014 [page consultée le 27 février 2016]. Available from: <http://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/histoire-du-diabete/le-traitement-du-diabete-de-1921-a-aujourd'hui>.
35. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes care*. 1999;22(1):99-111.
36. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2005;353(25):2643-53.
37. Writing Group for the DERG, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2015;313(1):45-53.
38. Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1996;276(17):1409-15.
39. Santé Canada. Pompe à insuline 2012 [page consultée le 09 avril 2016]. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/med/pumps-insulin-pompes-fra.php - a2>.

40. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of Sensor-Augmented Insulin-Pump Therapy in Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(4):311-20.
41. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2008;31 Suppl 1:S61-78.
42. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes care*. 2014;37 Suppl 1:S120-43.
43. Franz MJ, Boucher JL, Evert AB. Evidence-based diabetes nutrition therapy recommendations are effective: the key is individualization. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:65-72.
44. Santé Canada. Guide alimentaire canadien 2011 [cited page consultée le 29 février 2016]. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/food-guide-aliment/index-fra.php>.
45. Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp F, et al. Impact of Physical Activity on Glycemic Control and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Type 1 Diabetes: A Cross-sectional Multicenter Study of 18,028 Patients. *Diabetes care*. 2015;38(8):1536-43.
46. Diabète Québec. Vivre avec le diabète - Les précautions 2014 [cited page consultée le 29 février 2016]. Available from: <http://www.diabete.qc.ca/fr/vivre-avec-le-diabete/activite-physique/conseils/activite-physique-les-precautions>.
47. Russell SJ. Progress of artificial pancreas devices towards clinical use: the first outpatient studies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(2):106-11.
48. Haidar A, Legault L, Messier V, Mitre TM, Leroux C, Rabasa-Lhoret R. Comparison of dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, and conventional insulin pump therapy for glycaemic control in patients with type 1 diabetes: an open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(1):17-26.

49. Cardiometabolic Risk Working Group: Executive C, Leiter LA, Fitchett DH, Gilbert RE, Gupta M, Mancini GB, et al. Cardiometabolic risk in Canada: a detailed analysis and position paper by the cardiometabolic risk working group. *The Canadian journal of cardiology*. 2011;27(2):e1-e33.
50. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15(7):539-53.
51. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
52. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation 2006 Page consultée le 27 mars 2016. Available from: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf.
53. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
54. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2011;34(4):795-800.
55. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study G, Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, Tamborlane WV, Bode BW, et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(8):1378-83.
56. Raju B, Arbelaez AM, Breckenridge SM, Cryer PE. Nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes: an assessment of preventive bedtime treatments. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2087-92.
57. Ahmet A, Dagenais S, Barrowman NJ, Collins CJ, Lawson ML. Prevalence of nocturnal hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes: a pilot study using continuous glucose monitoring. *J Pediatr*. 2011;159(2):297-302 e1.

58. Siafarikas A, Johnston RJ, Bulsara MK, O'Leary P, Jones TW, Davis EA. Early loss of the glucagon response to hypoglycemia in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(8):1757-62.
59. Davis SN, Shavers C, Mosqueda-Garcia R, Costa F. Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans. *Diabetes*. 1997;46(8):1328-35.
60. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes*. 2005;54(12):3592-601.
61. Davis SN, Mann S, Galassetti P, Neill RA, Tate D, Ertl AC, et al. Effects of differing durations of antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in normal humans. *Diabetes*. 2000;49(11):1897-903.
62. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2008;25(4):501-4.
63. Mitrakou A, Fanelli C, Veneman T, Perriello G, Calderone S, Platanisiotis D, et al. Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinomas. *The New England journal of medicine*. 1993;329(12):834-9.
64. Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia. *J Clin Invest*. 1993;91(3):819-28.
65. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes care*. 2015;38(6):971-8.
66. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2008;24(2):87-92.

67. Leiter LA, Yale J, Chiasson J, Harris SB, Kleinstiver P, Sauriol L. Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management. *Can J Diabetes*. 2005;29(3):186-92.
68. Workgroup on Hypoglycemia ADA. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes care*. 2005;28(5):1245-9.
69. Asvold BO, Sand T, Hestad KA, Bjorgaas MR. Quantitative EEG in type 1 diabetic adults with childhood exposure to severe hypoglycaemia: a 16 year follow-up study. *Diabetologia*. 2011;54(9):2404-8.
70. Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Study Research G, Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *The New England journal of medicine*. 2007;356(18):1842-52.
71. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes care*. 2012;35(9):1897-901.
72. Gimenez M, Gilabert R, Monteagudo J, Alonso A, Casamitjana R, Pare C, et al. Repeated episodes of hypoglycemia as a potential aggravating factor for preclinical atherosclerosis in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2011;34(1):198-203.
73. Gogitidze Joy N, Hedrington MS, Briscoe VJ, Tate DB, Ertl AC, Davis SN. Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes care*. 2010;33(7):1529-35.
74. Heller SR, Frier BM, Herslov ML, Gundgaard J, Gough SC. Severe hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes: impact on healthcare resources. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2016;33(4):471-7.
75. Dagogo-Jack S. Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: pathophysiology and prevention. *Treat Endocrinol*. 2004;3(2):91-103.

76. Ruedy KJ, Tamborlane WV. The landmark JDRF continuous glucose monitoring randomized trials: a look back at the accumulated evidence. *J Cardiovasc Transl Res.* 2012;5(4):380-7.
77. Garg V. Noninsulin pharmacological management of type 1 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(Suppl 1):S5-S11.
78. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, Pampanelli S, Di Vincenzo A, Modarelli F, 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(11):1683-9.
79. Brodows RG, Williams C, Amatruda JM. Treatment of insulin reactions in diabetics. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 1984;252(24):3378-81.
80. Programme Cantonal du Diabète. Recommandations pour la pratique clinique - Prévention et prise en charge de l'hypoglycémie 2012 [page consultée le 10 avril 2016]. Available from: http://recodiab.ch/9_RPC_hypoglycemie_04.2015.pdf.
81. 5. Glycemic Targets. *Diabetes care.* 2016;39 Suppl 1:S39-46.
82. Diabetes Australia. Hypoglycemia 2016 [page consultée le 03 avril 2016]. Available from: <https://www.diabetesaustralia.com.au/hypoglycaemia>.
83. Diabets Society of Singapore. Diabetes and Hypoglycemia 2010 [page consultée le 03 avril 2016]. Available from: <http://www.diabetes.org.sg/resources/0111-hypo.pdf>.
84. Diabetes UK. Hypos and hypers 2016 [page consultée le 03 avril 2016]. Available from: <https://www.diabetes.org.uk/Guide-to-diabetes/Complications/Hypos-Hypers/>.
85. Danish Diabetes Association. Lavt blodsukker 2015 [Page consultée le 9 avril 2016]. Available from: <http://www.diabetes.dk/diabetes-1/fakta-om-diabetes-1/din-krop-og-diabetes-1/blodsukker/lavt-blodsukker.aspx>.

86. Larsen T, Banck-petersen P, Due-andersen R, Høi-Hansen T, Pedersen-bjergaard U, Thorsteinsson B. Effect of carbohydrate treatment on mild symptomatic hypoglycaemia, assessed by continuous glucose monitoring. *European Diabetes Nursing*. 2006;3(3):143-6.
87. Vindedzis SM, B; Sherriff, JL; Dhaliwal, SS; Stanton KG. Food selection for treatment of hypoglycaemia in insulin-treated diabetes: what happens in real life? *Practical Diabetes*. 2012;29(7):271-4.
88. Lawton J, Rankin D, Cooke DD, Elliott J, Amiel S, Heller S, et al. Self-treating hypoglycaemia: a longitudinal qualitative investigation of the experiences and views of people with Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2013;30(2):209-15.
89. Vindedzis S, Marsh B, Sherriff J, Dhaliwal S, Stanton K. Dietary treatment of hypoglycaemia: should the Australian recommendation be increased? *Intern Med J*. 2012;42(7):830-3.
90. McTavish L, Krebs JD, Weatherall M, Wiltshire E. Weight-based hypoglycaemia treatment protocol for adults with Type 1 diabetes: a randomized crossover clinical trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2015;32(9):1143-8.
91. Haidar A, Legault L, Dallaire M, Alkhateeb A, Coriati A, Messier V, et al. Glucose-responsive insulin and glucagon delivery (dual-hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial. *CMAJ*. 2013;185(4):297-305.
92. Gingras V, Rabasa-Lhoret R, Messier V, Ladouceur M, Legault L, Haidar A. Efficacy of dual-hormone artificial pancreas to alleviate the carbohydrate-counting burden of type 1 diabetes: A randomized crossover trial. *Diabetes Metab*. 2016;42(1):47-54.
93. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes care*. 1995;18(4):517-22.
94. Cox DJ, Irvine A, Gonder-Frederick L, Nowacek G, Butterfield J. Fear of hypoglycemia: quantification, validation, and utilization. *Diabetes care*. 1987;10(5):617-21.

95. Association CD. Clinical Practices Guidelines for the Prevention and the Management of Diabetes in Canada. Canadian Journal of Diabetes. 2013;37.
96. 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. 2013;36(5):1384-95.
97. Association CD. Clinical Practice Guidelines. Canadian Diabetes Association. 2013.
98. Sally A Vindedziz BM, Jill L Sherriff, Satvnder S Dhaliwal, Kim G Stanton. Food selection for treatment of hypoglycaemia in insulin-treated diabetes: what happens in real life? Practical Diabetes. 2012;29(7):271-4.
99. Association AD. Clinical Practice Guidelines. Diabetes care. 2015;38.
100. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. Diabetes care. 2015;38(6):971-8.
101. DCCT T. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The New England journal of medicine. 1993;329(14):977-86.
102. Lawton J, Rankin D, Cooke D, Elliott J, Amiel S, Heller S. Self-treating hypoglycaemia: a longitudinal qualitative investigation of the experiences and views of people with Type 1 diabetes. Diabetic Medicine. 2013;30(2):209-15.
103. Sommerfield AJ, Ewing FM, Strachan MW, Deary IJ, Aitken G, Frier BM. Self-treatment of mild symptomatic hypoglycaemia by people with insulin-treated diabetes. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2003;20(8):686-7.
104. Ceriello A, Novials A, Ortega E, La Sala L, Pujadas G, Testa R, et al. Evidence that hyperglycemia after recovery from hypoglycemia worsens endothelial function and increases oxidative stress and inflammation in healthy control subjects and subjects with type 1 diabetes. Diabetes. 2012;61(11):2993-7.

105. Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, Christensen T, Clauson P, Gonder-Frederick L. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient education and counseling*. 2007;68(1):10-5.
106. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? *Diabetologia*. 2009;52(1):31-4.
107. Swinnen SG, Mullins P, Miller M, Hoekstra JB, Holleman F. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. *Diabetologia*. 2009;52(1):38-41.
108. Gillespie SJ, Kulkarni KD, Daly AE. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *J Am Diet Assoc*. 1998;98(8):897-905.
109. Sherr JL, Ruedy KJ, Foster NC, Piche CA, Dulude H, Rickels MR, et al. Glucagon Nasal Powder: A Promising Alternative to Intramuscular Glucagon in Youth With Type 1 Diabetes. *Diabetes care*. 2016.