

PRÉVENTION DES HYPOGLYCÉMIES CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1

R.P. RADERMECKER (1), B. JANDRAIN (2), N. PAQUOT (3), J.C. PHILIPS (1), E. CONTESSI (4), M. LAVIGNE (4), A.M. RINALDI (4), A.J. SCHEEN (5)

RÉSUMÉ : L'hypoglycémie est la complication métabolique la plus fréquente chez le patient diabétique de type 1. Elle est rarement dangereuse, mais altère la qualité de vie et entrave l'objectif ultime de la "normoglycémie". Bien qu'elle soit sans doute inévitable, il est possible d'en limiter le nombre et l'importance à la condition de respecter certaines recommandations élémentaires. Après avoir défini la notion d'hypoglycémie, nous ferons un bref rappel de sa physiopathologie et de ses causes principales chez le patient diabétique de type 1. Ensuite, nous aborderons les différents aspects de la prévention des hypoglycémies. Nous insisterons, plus particulièrement, sur l'indispensable révision de l'objectif glycémique chez les patients à haut risque, l'optimisation de l'insulinothérapie, l'utilisation appropriée de l'autosurveillance glycémique, l'importance des mesures diététiques, la gestion correcte de l'activité physique. Dans tous les cas, il ne fait aucun doute que l'éducation du patient diabétique de type 1 joue un rôle essentiel dans cette stratégie de prévention des hypoglycémies.

INTRODUCTION

L'hypoglycémie est un syndrome clinique et biologique consistant en un abaissement anormal de la concentration en glucose dans le sang qui s'exprime par diverses manifestations symptomatiques (1). Elle représente une cause importante de morbidité, en particulier d'hospitalisation, chez le patient diabétique de type 1 (2). Bien qu'elle soit fréquente, désagréable, impressionnante et anxiogène, ce qui altère significativement la qualité de vie du patient et de son entourage, elle est exceptionnellement dangereuse. L'hypoglycémie est le problème métabolique sévère le plus fréquent lors d'une insulinothérapie et il est admis que le risque hypoglycémique représente le principal frein à l'intensification de l'insulinothérapie et à l'obtention d'un excellent contrôle métabolique chez le patient diabétique de type 1 (3). Comme cela est clairement établi depuis le "Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT), une intensification du schéma insulinaire retarde la survenue des complications micro- et, dans une moindre mesure, macrovasculaires (4). Hélas, ce bénéfice se fait au prix d'une augmentation de la fréquence et de la sévérité des hypoglycémies. En effet, dans cette étude, l'incidence des hypoglycémies sévères était multipliée par trois dans le groupe bénéficiant du traitement intensif par rapport à celui sous traitement conventionnel.

(1) Assistant clinique, (2) Chef de clinique, (3) Agrégé, Chef de clinique associé, (4) Infirmière d'Education en Diabétologie, (5) Professeur, Chef de service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, Liège.

PREVENTION OF HYPOGLYCAEMIA IN TYPE 1 DIABETIC PATIENTS

SUMMARY : Hypoglycaemia is the most common metabolic disorder in type 1 diabetic patients. It is rarely dangerous, but significantly alters the quality of life and hinders the achievement of "normoglycaemia". Even if hypoglycaemia is impossible to be avoided, both its frequency and severity may be reduced if patients follow several practical recommendations. After having defined hypoglycaemia, we shall briefly describe its pathophysiology and its main causes in type 1 diabetic patients. Afterwards, the different approaches of prevention of hypoglycaemia will be discussed. We will particularly stress the need to revise the glycaemic target in high-risk patients, the role of optimising insulin therapy, the valuable help of blood glucose monitoring, the critical support of diet adjustments, and the appropriate management in case of physical activity. There is no doubt that patient's education plays a crucial role in such a strategy that aims at preventing severe hypoglycaemia in type 1 diabetic individuals.

KEYWORDS : *Glucose monitoring - Hypoglycaemia - Insulin - Prevention - Type 1 diabetes*

Dans la population du DCCT, il existe une relation inverse hautement significative entre le risque d'hypoglycémies graves et le niveau de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et le risque apparaît particulièrement élevé lorsque le taux d'HbA_{1c} descend en dessous de 7,0 % (5).

Même si les hypoglycémies semblent être le prix à payer pour obtenir un bon contrôle du diabète et réduire la fréquence des complications à long terme, elles peuvent être prévenues ou, à tout le moins, limitées quant à leur nombre et/ou leur sévérité, à condition de prendre un certain nombre de précautions pratiques. Il est donc important de développer des stratégies pour limiter le risque d'hypoglycémie grave lors d'une insulinothérapie intensive et il ne fait aucun doute que l'éducation du patient joue un rôle primordial pour atteindre cet objectif (6).

DÉFINITION ET RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

L'hypoglycémie consiste en un abaissement anormal de la concentration en glucose dans le plasma, avec les manifestations cliniques qui en résultent. Celles que l'on peut attribuer avec certitude à une hypoglycémie, grâce au dosage simultané de la concentration plasmatique de glucose, sont diverses, protéiformes et surtout non pathognomoniques. Le critère de l'hypoglycémie ne peut donc être que biologique (7). Cependant, l'hypoglycémie grave est définie sur des critères cliniques : il s'agit d'une hypoglycémie nécessitant l'intervention d'une tierce per-

sonne pour aider le patient diabétique à se resucrer (glucides *per os*, glucose intraveineux ou glucagon intramusculaire) (8).

Les symptômes de l'hypoglycémie sont de deux types : d'une part, adrénérergiques ou neurovégétatifs, résultant de réactions neurohormonales d'adaptation et de contre-régulation; d'autre part, neuroglucopéniques, en relation avec la dysfonction cérébrale par carence en apport en glucose comme substrat énergétique (9, 10). Le glucostat cérébral, déclencheur des réactions neurosympathiques et de la contre-régulation hormonale, est situé dans l'hypothalamus ventromédian. Chez l'homme sain, les réactions de contre-régulation hormonales précèdent les symptômes adrénérergiques, eux-mêmes précédant les signes neuroglucopéniques. Les manifestations neurovégétatives sont secondaires à l'activation de la contre-régulation hormonale sympathoadrénérergique et à la stimulation du noyau bulbaire du pneumogastrique. Toutefois, il existe d'autres modifications hormonales importantes avec la libération dans le plasma de glucagon, d'hormone de croissance, d'ACTH et de cortisol pouvant intervenir dans la récupération de l'hypoglycémie (hormones dites de la contre-régulation) (11).

Le seuil du glucostat cérébral est d'autant plus bas que le traitement intensifié amène une normalisation du taux d'HbA_{1c} et expose le sujet à des hypoglycémies répétées, même légères. De ce fait, les réactions de contre-régulation sont retardées, en particulier la survenue des symptômes dysautonomiques. Ceux-ci sont particulièrement importants puisqu'ils permettent au sujet d'identifier l'hypoglycémie *incipiens* et d'entreprendre le comportement correctif consistant généralement en un resucrage oral. Par ailleurs, en complément de cette diminution du seuil du glucostat cérébral, s'installe, avec le temps, un déficit de sécrétion, spécifiquement en réponse à l'hypoglycémie, des deux principales hormones de contre-régulation : d'abord, le glucagon (déficit survenant souvent dès les premières années du diabète), puis les catécholamines (plus tardivement, surtout en présence d'une neuropathie autonome). Le sujet devient alors à haut risque, privé, d'une part, des symptômes d'alerte, et d'autre part, des hormones susceptibles de limiter l'ampleur et la durée de l'hypoglycémie (5).

ORIENTATION ÉTIOLOGIQUE

Les causes d'hypoglycémies chez le patient diabétique de type 1 sont multiples et doivent amener le praticien à une démarche étiologique

TABEAU I. INVENTAIRE DES CAUSES D'HYPOLYCYMIES CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1 PAR ORDRE DE FRÉQUENCE DÉCROISSANTE

- Repas ou collations insuffisants ou sautés
- Exercice physique non programmé ou avec mauvaise adaptation des doses d'insuline et des apports glucidiques supplémentaires
- Repas insuffisamment glucidiques, souvent par méconnaissance des règles d'équivalence glucidique
- Erreurs dans la réalisation de l'injection d'insuline
- Injection dans des zones de lipodystrophies
- Repas trop retardés par rapport à l'injection
- Schéma insulinaire comportant trop d'insuline (ultra-) rapide (pas plus de 50 % de la dose totale et, le soir, pas plus de 30 % de la dose vespérale)
- Objectifs glycémiques trop ambitieux par rapport à la prise en charge globale : le fractionnement des injections et la multiplication des autocontrôles glycémiques doivent en être le corollaire
- Adaptation des doses trop brutale, voire inappropriée, avec suppléments d'insuline rapide intempestifs, notamment au coucher
- Autres erreurs éducatives : méconnaissance des symptômes, pratique d'un resucrage insuffisant ou trop tardif
- Prise de médicaments ou de substances potentialisant les hypoglycémies : IEC, bêta-bloquants non cardiosélectifs, alcool,...
- Autres causes organiques : gastroparésie, neuropathie autonome, insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance surrénalienne

logique lui permettant, d'abord, d'évoquer les causes les plus fréquentes avant d'envisager les causes plus rares. Pour ce faire, nous conseillons d'établir, pour tout patient présentant des hypoglycémies inexpliquées, une "check-list" des causes d'hypoglycémies (tableau I). Nous ne reviendrons pas en détail sur ces causes, mais nous aborderons les conduites à tenir afin de prévenir la survenue d'hypoglycémies chez le patient diabétique de type 1.

PRÉVENTION DES HYPOLYCYMIES

La prévention des hypoglycémies, en particulier des accidents graves, chez le patient diabétique de type 1 représente une problématique complexe qui fait appel à différentes approches, chacune importante en tant que telle, mais aussi très complémentaires (tableau II).

I. RÉVISION DE L'OBJECTIF GLYCÉMIQUE CHEZ LE PATIENT À RISQUE

L'objectif glycémique doit être fixé de manière réfléchie et tenir compte de nombreux paramètres. Il conviendra de déterminer une fourchette de valeurs glycémiques à atteindre avant les repas, après les repas, ainsi qu'au coucher. L'objectif glycémique doit d'abord être fixé en fonction de l'effet escompté sur la prévention et la progression des complications (par

TABLEAU II. STRATÉGIES DE PRÉVENTION DES HYPOGLYCÉMIES GRAVES CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 1

- 1) *Révision des objectifs glycémiques chez les patients à risque*
 - Dépister les sujets à haut risque
 - Autoriser un niveau plus élevé d'HbA_{1c}
 - Essayer de récupérer la perception de l'hypoglycémie
- 2) *Optimaliser l'insulinothérapie*
 - Schéma insulinaire (classique, basal-bolus)
 - Intérêt des analogues de l'insuline (ultra-rapide, insuline superbasale)
 - Adaptation des doses d'insuline (rétrospective, instantanée, insulinothérapie fonctionnelle)
 - Techniques d'injection (matériel, sites sous-cutanés)
- 3) *Utilisation optimale de l'autosurveillance glycémique*
 - Authentification de l'hypoglycémie
 - Notion de cinétique glycémique (monitoring continu)
 - Intégration des valeurs glycémiques pour ajuster doses d'insuline et/ou apports alimentaires
- 4) *Mesures diététiques*
 - Fractionnement de l'alimentation
 - Répartition des nutriments
 - Notion d'index glycémique
- 5) *Gestion de l'activité physique*
 - Stratégies avant, pendant, après l'exercice
 - Ajustement des doses d'insuline
 - Compensation par des glucides
- 6) *Importance de l'éducation*
 - Equipe multidisciplinaire
 - Savoir et savoir-faire du patient
 - Education de l'entourage

exemple, objectif plus strict pour une maculopathie que pour une rétinopathie préproliférative). Par ailleurs, nombreuses sont les situations où l'on doit tenir compte du contexte global tels l'âge, l'espérance de vie, l'autonomie du patient, l'entourage immédiat, ... Ainsi, on peut comprendre aisément un objectif glycémique de confort (hyperglycémie modérée chronique de "sécurité") limitant le risque d'hypoglycémie chez un patient âgé vivant seul et dépourvu de risque de complications à court terme. Il convient donc de tenir compte de tous les paramètres pour fixer l'objectif glycémique adéquat plutôt que de viser systématiquement la normoglycémie chez tous les patients avec les risques hypoglycémiques que cela engendre inévitablement.

La non-perception des hypoglycémies ("hypoglycaemia unawareness") est devenue une problématique de tout premier ordre en diabétologie. Cette évolution s'explique par la recherche de plus en plus intense de la normoglycémie pour éviter les complications tardives et par le vieillissement progressif des patients diabétiques qui doivent faire face à une durée

d'évolution de la maladie de plus en plus longue. Le cerveau joue un rôle-clé dans cette problématique (12). Diverses études ont clairement démontré que les patients diabétiques qui avaient perdu leur perception de l'hypoglycémie pouvaient récupérer celle-ci à condition d'autoriser une certaine élévation de la glycémie moyenne et de mettre ces patients à l'abri des hypoglycémies (valeurs de l'autosurveillance glycémique maintenues au-dessus de 3 mmol/l ou 54 mg/dl) pendant une certaine période (12). Cette stratégie peut s'avérer très utile en pratique pour certains patients, même si l'on attend avec intérêt de nouvelles approches dans ce domaine particulièrement difficile (3).

II. OPTIMALISATION DE L'INSULINOTHÉRAPIE

1) Schéma insulinaire

Le choix du schéma d'insulinothérapie est primordial dans la prévention des hypoglycémies, mais il doit tenir compte du style de vie du patient (13). L'intérêt d'utiliser des insulines distinctes pour couvrir chacune des périodes de la journée ne fait plus de doute. Le schéma classique a longtemps utilisé une injection d'insuline avant le repas du matin et du soir, soit un mélange *extemporané* d'insulines intermédiaire et rapide, soit un mélange commercial d'insulines prémixées. Ce schéma expose souvent le patient diabétique à une alternance d'hyper- et d'hypoglycémies, en raison de périodes où deux types d'insuline agissent simultanément et d'autres périodes où le patient est plutôt à découvert de l'action des insulines. Ainsi, il est fréquent d'observer une hyperglycémie immédiatement après le petit déjeuner suivie d'un risque d'hypoglycémie fin de matinée, une propension à l'hypoglycémie en milieu d'après-midi avec échappement hyperglycémique en fin d'après-midi, une hyperglycémie juste après le repas du soir, mais avec un risque hypoglycémique entre 1 et 4 heures du matin suivi d'une hyperglycémie de fin de nuit (hyperglycémie de l'aube). En pratique, ce schéma ne pourra être maintenu que si le mode de vie du patient le permet. Un patient s'alimentant à horaire fixe, avec prise de collations, et dont l'activité physique journalière est relativement reproductible pourra bénéficier de ce schéma sans doute plus rigide sur le plan des horaires, mais apparemment moins contraignant quant au nombre d'injections d'insuline par jour (éventuellement, on pourra ajouter une insuline supplémentaire à action rapide ou ultra-rapide à midi).

A l'inverse, un patient dont les activités de repas et d'exercice physique sont variables d'un

jour à l'autre bénéficiera d'un traitement plus souple en terme d'horaire, mais plus contraignant en terme de nombres d'injections. C'est particulièrement le cas des sujets jeunes chez lesquels il convient, par ailleurs, d'obtenir le meilleur contrôle glycémique possible pour éviter la survenue de complications à terme. Ce type de patient devra idéalement recourir à un schéma basal-prandial associant une insuline à action intermédiaire (généralement au coucher, parfois également au lever, à midi et /ou au repas du soir) et des insulines à action rapide ou ultra-rapide à chaque repas. Bien qu'il semble actuellement impossible de déterminer, pour un patient donné, le schéma d'insulinothérapie permettant le meilleur compromis entre la moyenne glycémique (évaluée par le taux d'HbA_{1c}) et la stabilité glycémique (évitant les pics et les creux glycémiques), certaines insulines ou schémas peuvent être choisis préférentiellement en fonction des caractéristiques individuelles des patients.

Dans certains cas particuliers, en cas d'échec du traitement basal-bolus par multi-injections quotidiennes d'insuline, le recours à une pompe portable à perfusion continue sous-cutanée d'insuline pourra être proposé. Cette modalité d'insulinothérapie n'utilise plus qu'une seule sorte d'insuline (à action rapide ou ultra-rapide), délivrée en continu (débit de base) avec des suppléments pré-prandiaux (bolus), ce qui mime la physiologie tout en évitant le recours à des insulines à action retard dont le profil cinétique est plus aléatoire (14). Il a été montré que ce traitement sophistiqué permet de réduire l'incidence et la sévérité des hypoglycémies graves chez les sujets à risque (15).

2) Intérêt des analogues de l'insuline

L'utilisation des analogues ultrarapides (insuline lispro, Humalog®; insuline aspart, Novorapid®) offre l'avantage de mieux mimer la réponse insulinaire postprandiale physiologique grâce à un délai d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que les insulines rapides conventionnelles (16). Cette cinétique permet de ne plus avoir besoin de délai entre l'injection et le repas, ce qui procure une meilleure flexibilité et une meilleure adhésion au traitement. Grâce à ce profil pharmacocinétique favorable, ces insulines permettent un meilleur contrôle glycémique postprandial tout en limitant les hypoglycémies à distance du repas (17). Une étude récente suggère que l'utilisation de ces analogues rapides pourrait être particulièrement utile chez les patients diabétiques de type 1 à haut risque d'hypoglycémie sévère en raison de

la perte des signes d'alarme neurovégétatifs (18). L'absence de délai évite également la possibilité de survenue d'événements inattendus de la vie quotidienne (coup de téléphone, interlocuteur inopiné, impératif plus long que prévu, ...) pendant l'intervalle libre entre l'injection d'insuline et le début du repas, événements connus pour retarder la prise alimentaire et donc accroître le risque de survenue d'hypoglycémies préprandiales. Ces analogues peuvent parfois aussi être injectés juste après le repas, ce qui peut représenter un avantage chez les sujets à l'appétit capricieux et donc difficilement prévisible (par exemple, chez les sujets âgés vivant à domicile ou en maison de repos).

En ce qui concerne les insulines à action intermédiaire, lente ou ultra-lente, censées couvrir les besoins de base, les formes actuellement utilisées présentent l'inconvénient d'une couverture imparfaite des 24 heures et d'une reproductibilité intra-individuelle relativement faible. C'est le cas, notamment, des insulines-zinc, de moins en moins employées en clinique. L'insuline la plus utilisée dans cette indication, l'insuline NPH (Humuline NPH®; Insulatard®) a également un profil imparfait de par une action trop incisive, avec un pic entre 4 et 8 heures, et un effet diminuant fortement au-delà de la 12-15^{ème} heure. Bientôt sera mise sur le marché une insuline à action véritablement basale, couvrant les 24 heures de façon plus reproductible : l'insuline glargine (Lantus®) (19). Les essais cliniques montrent que la cinétique de cette insuline permet l'obtention d'un aussi bon, voire d'un meilleur, équilibre glycémique, tout en limitant les hypoglycémies. Cet avantage apparaît surtout marqué durant la nuit, avec un moindre risque d'hypoglycémie au milieu de la nuit tout en assurant un meilleur contrôle de la glycémie au lever.

3) Adaptation des doses d'insuline

Lorsque le clinicien aura établi le schéma insulinaire adéquat et la sélection des insulines utilisées, il veillera à établir une répartition adéquate des doses pour couvrir au mieux le nyctémère (13). Tout d'abord, il est habituel de considérer que la dose totale d'insuline rapide ou ultra-rapide ne doit pas dépasser 40-50 % de la dose totale journalière, tout en évitant qu'elle dépasse 30 % de la dose vespérale et ce, quel que soit le schéma insulinaire proposé. Ensuite, l'adaptation des doses est capitale et devra tenir compte d'une multitude de facteurs comme les courbes glycémiques des derniers jours, la glycémie du moment, les prises alimentaires (notam-

ment les apports en glucides), les activités physiques récentes ou imminentes...

L'adaptation des doses d'insuline doit idéalement se faire de manière rétrospective et prospective. L'adaptation rétrospective analyse la situation passée de manière à éviter qu'elle se répète ("j'ai une glycémie élevée à midi depuis quelques jours, donc je dois augmenter ma dose d'insuline demain matin pour éviter que cette situation se reproduise"). Cette méthode est au moins aussi importante que l'adaptation des doses de manière instantanée. Cette dernière, faisant appel à un schéma de doses "au coup par coup", représente pourtant la technique la plus utilisée par les patients (et les médecins), de par son caractère instinctif ("j'ai une glycémie élevée, je la corrige par une dose d'insuline plus élevée"). Elle représente une cause fréquente d'hypoglycémie facilement expliquée par une correction excessive. Les deux méthodes d'adaptation des doses d'insuline doivent être enseignées au patient, avec leurs avantages et leurs inconvénients. L'adaptation avec analyse rétrospective doit permettre de limiter le nombre d'hypoglycémies résultant de correction instantanée et excessive par l'injection de suppléments d'insuline rapide ou ultrarapide en quantité souvent trop importante, sans résoudre la cause initiale, à savoir le sous-dosage insulinaire responsable de l'apparition d'une hyperglycémie.

4) Technique d'injection d'insuline

L'apprentissage de la manipulation correcte du matériel d'injection et la connaissance des meilleurs sites d'injections en fonction de l'insuline utilisée doivent faire partie de l'éducation de tout patient diabétique insulino-traité. En effet, outre les caractéristiques propres au type d'insuline utilisée, de nombreux autres facteurs influencent la pharmacocinétique de l'insuline injectée : site sous-cutané, technique d'injection, température corporelle, ... (20, 21). On conseillera donc préférentiellement l'injection d'insuline rapide dans la région abdominale où l'absorption est plus précoce que dans les cuisses que l'on gardera pour les insulines lentes ou intermédiaires (22). On conseillera cependant d'éviter un site d'injection dont les muscles adjacents seraient sollicités par une intense activité sportive pouvant accélérer la résorption d'insuline de manière inattendue (par exemple éviter d'injecter dans la cuisse si l'on va faire du cyclisme). Des accidents hypoglycémiques ont également été décrits lorsqu'un bain chaud, ou un sauna, était pris peu après l'injection d'insuline du fait d'une résorption plus rapide suite à la vasodilatation cutanée. Enfin, les zones d'in-

jection seront les plus larges possibles, avec éventuellement un système de rotation, pour éviter la survenue de lipodystrophies. Certaines hypoglycémies peuvent, en effet, être dues au relargage inattendu dans la circulation sanguine d'insuline stockée dans la lipodystrophie.

III. UTILISATION OPTIMALE DE L'AUTOSURVEILLANCE GLYCÉMIQUE

L'apport de l'autosurveillance glycémique est primordial, non seulement pour la reconnaissance, mais aussi pour la prévention des hypoglycémies. L'autosurveillance permettra de corréler une symptomatologie évocatrice à une valeur glycémique précise. Elle favorisera aussi la prise de conscience d'une réelle cinétique glycémique, notion qui reste étrangère à beaucoup de patients. Enfin, bien utilisée, elle aidera à modifier les doses d'insulines de manière réfléchie et logique (voir ci-dessus : adaptation des doses de façon rétrospective et instantanée) (23). Malheureusement, dans notre pays, le nombre d'automesures est limité en fonction du nombre d'injections quotidiennes d'insuline dans le cadre de la convention "Autogestion du diabète" et paraît insuffisant pour de nombreux patients (par exemple, remboursement d'une glycémie par jour chez les patients traités par deux injections d'insuline quotidiennes) (24). Il est pourtant établi que plus une autosurveillance glycémique est intensive, plus elle limite le nombre d'hypoglycémies graves.

Des systèmes de monitoring continu du glucose interstitiel ont été commercialisés récemment (25). Cette technique novatrice permet de démasquer de nombreuses situations cliniques, notamment des hypoglycémies, jusque là inconnues par l'autosurveillance classique, ce qui renforce l'intérêt d'une autosurveillance glycémique intensive. Malheureusement, cette technique en pleine expansion reste encore peu utilisée en raison de son coût élevé et de l'absence de remboursement par la sécurité sociale. Par ailleurs, la durée de vie du capteur sous-cutané doit encore être augmentée pour améliorer l'intérêt réel de pareille technologie en routine clinique. L'idéal serait évidemment de coupler le monitoring continu de la glycémie à un système d'alarme dès que la glycémie descend en dessous d'un seuil prédéterminé. Certains projets de monitoring glycémique continu permettant de prévenir l'imminence d'une hypoglycémie sont en cours d'évaluation et semblent prometteurs, particulièrement chez le patient à très haut risque d'accidents hypoglycémiques sévères, surtout durant la nuit (26).

IV. MESURES DIÉTÉTIQUES

Les recommandations diététiques représentent un élément important dans l'approche de tout patient diabétique, notamment celui à risque d'hypoglycémie (27). Si elles sont bien suivies, elles permettront de limiter ce risque chez le patient diabétique de type 1, généralement en combinaison avec un ajustement de l'insulinothérapie. La fragmentation des apports glucidiques est essentielle pour limiter l'hyperglycémie postprandiale immédiate et le risque d'hypoglycémie tardive. En effet, contrairement au sujet normal chez lequel l'insuline est directement libérée dans la veine porte de façon proportionnelle au pic glycémique lié au repas, le patient diabétique de type 1 n'a plus d'insulinosécrétion résiduelle et l'insuline injectée par voie sous-cutanée agit moins rapidement et plus longtemps que dans les conditions physiologiques. Ces particularités font que le patient diabétique est exposé à une insulïnémie relativement trop élevée à un moment où le bol alimentaire a déjà été complètement absorbé, ce qui explique le risque non négligeable d'hypoglycémie à distance des repas. Il est également utile d'insister sur le danger d'une consommation excessive de boissons alcoolisées, à jeun notamment, ce qui augmente le risque de survenue d'hypoglycémies par inhibition de la néoglucogénèse et par une diminution de leur perception.

La diététique recommandée chez le patient diabétique de type 1 devrait, en réalité, être celle recommandée pour tout un chacun. Les apports en glucides devraient représenter 50-55 % de la ration calorique totale avec, idéalement, un contenu en fibres de l'ordre de 40 g/jour. Bien que le caractère glucidique d'un aliment soit défini par sa teneur biochimique en hydrates de carbone et qu'il existe des tables de composition alimentaire avec des équivalences glucidiques, celles-ci ne permettent pas de prévoir la réponse glycémique après l'ingestion d'un aliment. Cette lacune a amené à déterminer ce qu'il est convenu d'appeler l'index glycémique (IG) des aliments. Celui-ci est défini par la surface sous la courbe glycémique en réponse à l'ingestion d'un aliment par rapport à celle suivant une quantité isoglucidique d'un aliment de référence (en l'occurrence, le pain blanc) (28). Cependant, ces notions restent critiquées, notamment en raison des nombreux facteurs pouvant modifier l'IG, ce qui entraîne une importante variabilité inter- et intra-individuelle. Néanmoins, au cours d'un repas mixte (glucido-lipido-protidique), la hiérarchie hyperglycémiant des différents aliments, définie à partir des IG, semble persister. En pratique, la notion d'IG doit faire partie de l'éducation diététique du patient diabétique de type 1, lui per-

mettant de prendre conscience du pouvoir hyperglycémiant plus ou moins important d'un certain nombre d'aliments. Ces connaissances lui permettront soit de couvrir les différentes parties de la journée en quantités de glucides suffisantes pour éviter les hypoglycémies tout en gardant un bon contrôle postprandial, soit d'adapter son insulinothérapie en conséquence. Le patient doit également connaître le type de collation idéale le soir pour éviter la survenue d'hypoglycémies nocturnes, souvent peu ressenties et considérées comme les plus angoissantes et les plus invalidantes. Enfin, la connaissance des glucides à IG élevé peut aider le patient diabétique dans son choix pour assurer un resucrage rapidement efficace en cas d'hypoglycémie.

Un nouveau concept enseigné dans certains centres est celui de l'insulinothérapie fonctionnelle (29, 30). Il s'agit non plus d'adapter la diététique au schéma d'insulinothérapie du patient, mais bien d'adapter de manière préventive la dose d'insuline censée couvrir le repas en fonction des apports glucidiques. Cette méthode, si elle procure plus de libertés alimentaires au patient, nécessite une éducation diététique poussée. Certains patients le font déjà de manière instinctive, mais ceci peut comporter le risque d'une prise de poids excessive, compte tenu de l'absence parfois exagérée de toute règle diététique.

V. GESTION DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE

Il n'est pas rare que les hypoglycémies du patient diabétique de type 1 soient favorisées par l'exercice musculaire. Une bonne gestion de l'activité physique est donc importante pour la prévention des hypoglycémies. Cette gestion comprend une adaptation correcte des doses d'insuline, associée à des mesures diététiques quasi toujours indispensables. La prévention doit comprendre des attitudes avant, pendant et après l'effort (31). L'adaptation préventive des doses d'insuline a sa place lorsqu'un effort physique, plus important que d'habitude, est prévu. Dans ce cas de figure, on conseillera au patient une diminution de la dose d'insuline précédant l'effort, de l'ordre de 10 à 50 %. Après un effort intense et prolongé, une réduction, de 10 à 30 %, de la dose d'insuline est également recommandée pour ne pas exposer le sujet à une hypoglycémie au moment où sont reformés les stocks de glycogène musculaire. L'ampleur de la diminution des doses d'insuline dépend bien évidemment de la durée et de l'intensité de l'effort musculaire, mais aussi de l'importance des compensations alimentaires éventuelles effectuées avant, pendant ou après celui-ci. En général, un apport de glucides facilement

absorbables, de l'ordre de 10 à 30 g toutes les 30 à 60 minutes, s'avère nécessaire en cas d'effort prolongé au-delà de 30 minutes et, *a fortiori*, s'il dure plusieurs heures (32). La gestion correcte des doses d'insuline et l'éducation diététique sont donc très importantes pour prévenir les hypoglycémies en relation avec l'effort physique.

VI. EDUCATION DU PATIENT

Comme on peut aisément le déduire des discussions dans les chapitres précédents, l'éducation du patient diabétique de type 1 est essentielle pour la prévention des hypoglycémies (33, 34). Il convient de contrôler, non seulement le savoir, mais plus encore le savoir-faire. Il s'agit là d'une condition indispensable au succès d'une insulinothérapie bien conduite. Cette éducation ne peut s'improviser et nécessite, si possible, une équipe pluridisciplinaire avec des éducateurs formés, médecins et paramédicaux, dans des structures d'accueil dotées de programmes d'éducation complets, adaptés à la psychologie et à la bonne compréhension des patients. L'éducation doit être permanente pour sans cesse motiver le patient et pour tenir ses connaissances à jour dans un domaine en constante évolution. Pour le sujet qui nous intéresse, elle portera sur la reconnaissance des hypoglycémies ainsi que sur les conduites à tenir dans de telles situations pour les traiter rapidement puis pour éviter leur récurrence (35).

Parmi les nombreux aspects enseignés aux patients, certains sont plus spécifiques à la prévention des hypoglycémies. Tout d'abord, le versant technique et, en particulier, la technique d'injection. Nombreuses sont les hypoglycémies dues à des erreurs de doses, de site ou de type d'insuline. Il convient donc de proposer un matériel adéquat adapté au patient (par exemple, un stylo-injecteur dont le patient maîtrise parfaitement le fonctionnement). Le type d'aiguille à utiliser peut parfois être important compte tenu du risque d'injection intramusculaire (avec résorption plus rapide d'insuline) si les aiguilles sont trop longues chez un sujet particulièrement maigre. L'ajustement des doses d'insuline est un point essentiel, en particulier si l'on recourt à l'insulinothérapie fonctionnelle qui requiert une éducation appropriée particulièrement intensive. Comme nous l'avons rappelé, l'éducation diététique est également importante dans la prévention des hypoglycémies. Elle sera préférentiellement dispensée par une diététicienne spécialisée dans le domaine. Elle portera sur les quantités de glucides à assurer, la notion d'index glycémique, les conduites alimentaires

en cas d'exercice physique ainsi que sur le type de collations et les moyens de resucrage. Enfin, une éducation de l'entourage est également souhaitable tant dans la reconnaissance des signes d'hypoglycémies que dans la conduite à tenir en cas d'hypoglycémie sévère nécessitant l'intervention d'une tierce personne. Ainsi, on veillera à ce que tout patient diabétique de type 1 ait du glucagon à domicile (Glucagen Kit®) et on apprendra à l'entourage immédiat comment l'injecter par voie intramusculaire en cas de coma ne permettant plus un resucrage oral sous peine d'un risque exagéré de fausse route (8).

CONCLUSION

La prévention des hypoglycémies chez le patient diabétique de type 1 est un sujet complexe mais passionnant, d'autant plus qu'elle représente un problème important en pratique clinique. Il s'agit, en effet, de prévenir une des complications métaboliques les plus fréquentes chez le patient diabétique de type 1 dans le même temps où le risque est significativement accru dès que l'on vise un objectif glycémique strict, objectif essentiel pour ralentir la survenue des complications vasculaires. On comprend, dès lors, la complexité d'un tel "challenge" et l'intérêt d'une éducation poussée et continue du patient. En effet, nombreuses sont les données à intégrer pour comprendre la survenue d'une hypoglycémie. Le mode de vie, l'alimentation, la technique d'injection, le type d'insuline utilisée, l'activité physique sont autant de paramètres influençant de manière importante la cinétique glycémique et donc le risque d'hypoglycémie. Il conviendra de rechercher la cause de toute hypoglycémie par une démarche étiologique logique de façon à éviter une éventuelle récurrence.

Il faut espérer que, dans un avenir proche, certains nouveaux outils seront mis à la disposition des patients diabétiques de type 1 : insulines basales avec un profil plus stable et plus reproductible, techniques d'administration d'insuline plus fiables, holter continu de glycémie, etc. On peut donc rêver d'un diabète bien équilibré, sans hypoglycémies graves, grâce à l'utilisation de nouvelles insulines et/ou de nouveaux modes d'administration de l'hormone, permettant une reproductibilité de la cinétique glycémique. Cette dernière pourrait même être enregistrée par un monitoring continu possédant des alarmes préventives, alertant le patient en cas de baisse exagérée de la concentration de glucose sanguin, avant que survienne une hypoglycémie grave.

RÉFÉRENCES

1. Lefèbvre PJ, Scheen AJ.— Hypoglycemia. In : Ellenberg and Rifkin's *Diabetes mellitus : Theory and Practice*. (Fifth Ed.) (Rifkin H, Porte D Jr, eds), Elsevier, New York-Amsterdam-London, 1997, 1307-1327.
2. Grimaldi A, Slama G, Tubiana-Rufi N, et al.— L'hypoglycémie du patient diabétique. *Diabetes Metab*, 1997, **23**, 100-108.
3. Cryer PE.— Hypoglycaemia : the limiting factor in the glycaemic management of type I and Type II diabetes. *Diabetologia*, 2002, **45**, 937-948.
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group.— The effect of intensive treatment of diabetes on the development and the progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 977-986.
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.— Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 1997, **46**, 271-286.
6. Bott S, Bott U, Berger M, Muhlhauser I.— Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia. *Diabetologia*, 1997, **40**, 926-932.
7. Lefèbvre P.— Comment j'explore Un patient suspect d'hypoglycémie. *Rev Med Liège*, 1995, **50**, 131-132.
8. Radermecker RP, Philips JC, Scheen AJ.— Comment je traite ... une hypoglycémie grave chez le patient diabétique. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 119-122.
9. Comi RJ.— Approach to acute hypoglycaemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1993, **22**, 247-262.
10. Service FJ.— Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 1144-1152.
11. Cryer PE.— The prevention and correction of hypoglycemia. In: *Handbook of Physiology. Section 7, The Endocrine System. The Endocrine Pancreas and Regulation of Metabolism. Vol II* (Jefferson LS, Cherrington AD, eds). Oxford University Press, New York, 2001, pp 1057-1092.
12. Smith D, Amiel SA.— Hypoglycaemia unawareness and the brain. *Diabetologia*, 2002, **45**, 949-958.
13. Home PD, Alberti KGMM.— Insulin therapy. In : *International Textbook of Diabetes mellitus* (Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P, Eds). J. Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK, 1992, 831-863.
14. Philips JC, Scheen AJ.— Comment je traite ... un patient diabétique de type 1 par pompe portable à insuline. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 678-680.
15. Lefèbvre P, Luyckx A, Daubresse JC, et al.— Hypoglycemic hazard and insulin pumps. *Europ Rev Biomed Technol*, 1985, **7**, 161-163.
16. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, et al.— Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1999, **42**, 1151-1167.
17. Heller S.— Reducing hypoglycaemia with insulin analogues. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002, **26** (Suppl 3), S31-36.
18. Ferguson SC, Strachan MWJ, Janes JM, Frier BM.— Severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia : a comparative study of insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes/Metab Res Rev*, 2001, **17**, 285-291.
19. Home PD, Ashwell SG.— An overview of insulin glargine. *Diabetes/Metab Res Rev*, 2002, **18**, S57-S63.
20. Radermecker R, Chenu C, Passa Ph.— Technique de l'injection d'insuline et contrôle glycémique. *Diab Metab*, 1999, **34** (Suppl), O68.
21. American Diabetes Association.— Insulin administration. *Diabetes Care*, 2003, **26** (Suppl 1), S121-S124.
22. Bantle JP, Neal L, Frankamp LM.— Effects of the anatomical region used for insulin injections on glycemia in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 1993, **16**, 1592-1598.
23. Charbonnel B, Boivineau C, Chopinet P, et al.— Auto-surveillance glycémique chez le diabétique. *Diab Metab*, 1995, **21**, 285-289.
24. Scheen AJ.— Comment j'explore...le contrôle glycémique des patients diabétiques à domicile. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 893-897.
25. Radermecker RP, Magis D, Sélam JL, et al.— Comment j'explore... la cinétique glycémique des patients diabétiques par monitoring continu du glucose interstitiel. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 164-167.
26. Choleau C, Dokladal P, Klein JC, et al.— Prevention of hypoglycemia using risk assessment with a continuous glucose monitoring system. *Diabetes*, 2002, **51**, 3263-3273.
27. American Diabetes Association.— Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*, 2003, **26** (Suppl 1), S51-S61.
28. Brand Miller JC.— Importance of glycemic index in diabetes. *Am J Clin Nutr*, 1994, **59** (Suppl), 747S-752S.
29. DAFNE Study Group.— Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes : dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ*, 2002, **325**, 746-749.
30. Hartemann-Heurtier A, Sachon C, Masseboeuf N, et al.— Functional intensified insulin therapy with short-acting insulin analog : effects on HbA_{1c} and frequency of severe hypoglycemia. An observational cohort study. *Diab Metab*, 2003, **29**, 53-57.
31. Jandrain BJ, Scheen AJ.— Pratique de l'exercice physique musculaire chez le patient diabétique. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 300-305.
32. Hernandez JM, Moccia T, Fluckey JD, et al.— Fluid snacks to help persons with type 1 diabetes avoid late onset postexercise hypoglycaemia. *Med Sci Sports Exerc*, 2000, **32**, 904-910.
33. Traynard PY, Elgrably F, Sélam JL, et al.— Une nouvelle stratégie d'éducation et de prise en charge des diabétiques insulinodépendants. *Diab Metab*, 1998, **24**, 173-177.
34. Muller UA, Fomerling M, Reinauer KM, et al.— Intensified treatment and education of type 1 diabetes clinical routine. *Diabetes Care*, 1999, **22**, B29-B32.
35. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H.— Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 1902-1912.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr R.P. Radermecker, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU du Sart-Tilman, 4000 Liège.
E mail : regisradermecker@tiscalinet.be