

LA VIGNETTE DIAGNOSTIQUE DE L'ÉTUDIANT

Diagnostic et évaluation d'une hypoglycémie chez le patient diabétique

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : Les épisodes d'hypoglycémie sont relativement fréquents chez les patients diabétiques, en particulier lorsqu'ils sont traités par sulfamides ou par insuline (davantage dans le diabète de type 1 que dans celui de type 2). Les hypoglycémies peuvent prendre plusieurs formes selon le patient et, d'une fois à l'autre, chez un même patient. A la lumière de cette vignette clinique, nous décrirons les caractéristiques de trois grands types d'hypoglycémie : les hypoglycémies sévères (avec ou sans coma), les hypoglycémies symptomatiques (avec ou sans authentification) et les hypoglycémies asymptomatiques, de découverte fortuite par une analyse glycémique. Nous analyserons également brièvement les raisons de ces différences et les répercussions cliniques potentielles que ces trois types d'hypoglycémie peuvent avoir dans la vie réelle des personnes diabétiques.

MOTS-CLÉS : *Diabète sucré - Diagnostic - Hypoglycémie - Insuline - Sévérité - Symptôme*

DIAGNOSIS AND ASSESSMENT OF HYPOGLYCAEMIA IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

SUMMARY : Hypoglycaemic episodes are rather common among diabetic patients, especially those treated with sulfonylureas or insulin (more in type 1 than in type 2 diabetes). The presentation of hypoglycaemia may considerably vary from patient-to-patient and from time-to-time in a given patient. With the illustration of a clinical case, we will describe the characteristics of the three main types of hypoglycaemia : severe hypoglycaemia (with or without coma), symptomatic hypoglycaemia (with or without confirmation) and asymptomatic hypoglycaemia ("hypoglycaemia unawareness") discovered as a low blood glucose measurement. We will also briefly analyse the reasons of such differences and the potential clinical consequences that these three main types of hypoglycaemia may exert in the real life of diabetic patients.

KEYWORDS : *Diabetes mellitus - Diagnosis - Hypoglycaemia - Insulin - Severity - Symptom*

INTRODUCTION

L'hypoglycémie est, sans doute, la manifestation indésirable aiguë la plus redoutée chez la personne diabétique et la barrière principale à l'obtention d'un bon contrôle métabolique chez de nombreux patients (1). Cependant, tous les patients ne sont pas nécessairement exposés à cette complication, en tout cas dans sa forme la plus sévère, et tous les traitements ne provoquent pas un même risque hypoglycémique. Parmi les médicaments antidiabétiques oraux, ce sont certainement les sulfamides et, peut-être dans une moindre mesure, les glinides qui sont grevés du plus haut risque hypoglycémique, alors que la metformine, l'acarbose, la pioglitazone ou les gliptines (médicaments de la famille des incrétines) ne sont pas associés à un risque significativement accru. Le traitement par insuline est, communément, l'approche thérapeutique la plus fréquemment associée aux hypoglycémies. Chez les sujets insulino-traités, les hypoglycémies sont plus souvent observées chez les patients diabétiques de type 1 que chez ceux avec un diabète de type 2 et, dans les deux cas, l'incidence augmente avec la durée du diabète (1). Comme la prévalence du diabète de type 2 est

environ 10 fois plus élevée que celle du diabète de type 1, la survenue d'hypoglycémies dans la population diabétique de type 2 est loin d'être exceptionnelle, en particulier lorsque la sécrétion insulinaire endogène finit par s'épuiser (2). Une insulinothérapie bien conduite, couplée à une autosurveillance glycémique et à une bonne éducation thérapeutique, doit cependant pouvoir minimiser le risque hypoglycémique dans les deux types de diabète (3). Par ailleurs, les analogues de l'insuline, à action courte ou de longue durée, réduisent le risque d'hypoglycémies par rapport aux insulines traditionnelles (insuline humaine ordinaire ou insuline NPH), grâce à des profils pharmacocinétiques plus favorables (4).

Cependant, la recherche d'un équilibre glycémique rigoureux, dans le but d'éviter la survenue de complications au long cours, a contribué, au cours de la dernière décennie, à une augmentation de l'incidence des hypoglycémies dans la population diabétique traitée par insuline et/ou par sulfamides (1), ce qui amené à mieux personnaliser les objectifs en fonction du profil individuel de chaque patient (5). En 2008, la controverse a été exacerbée par les résultats de quelques grandes études suggérant que l'intensification du traitement anti-hyperglycémiant pouvait exercer des effets délétères graves chez les patients diabétiques de type 2, en particulier ceux ayant un diabète de longue date, avec complications cardio-vasculaires et exposés à des hypoglycémies (6). Depuis ces

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

études, minimiser le risque hypoglycémique tout en maintenant un bon contrôle glycémique global représente un objectif prioritaire dans la pratique diabétologique (7).

Les hypoglycémies sont normalement définies par un critère biologique, par ailleurs variable selon les instances : ≤ 70 mg/dl ou 3,9 mmol/l pour l'American Diabetes Association mais, en Europe, plus souvent ≤ 55 mg/dl ou 3 mmol/l. Elles peuvent prendre différentes formes cliniques chez le patient diabétique (tableau I) (8). Cette vignette, comme les précédentes de ce type, vise à initier les étudiants

en médecine à l'apprentissage au raisonnement diagnostique (9). Son but est de rappeler comment poser le diagnostic et estimer la sévérité d'une hypoglycémie, en rappelant les caractéristiques cliniques et les conséquences potentielles les plus importantes d'une hypoglycémie sévère, d'une hypoglycémie symptomatique et d'une hypoglycémie asymptomatique en termes de pronostic et de qualité de vie (fig. 1).

PRÉSENTATION DE LA VIGNETTE

Madame HP, âgée de 35 ans, présente un diabète de type 1 depuis l'âge de 13 ans. Elle a été mal équilibrée durant la période suivant son adolescence. Elle a intensifié sa prise en charge en vue d'une grossesse à l'âge de 25 ans avec un schéma de type basal-bolus, couplé à une autosurveillance glycémique intensive. Dix années plus tard, les complications diabétiques sont présentes mais d'importance limitée, avec une rétinopathie débutante faite de quelques microanévrismes et une microalbuminurie faiblement positive pour laquelle un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a été prescrit. Actuellement, l'équilibration globale est acceptable avec un taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) entre 7 et 7,5%. Le carnet d'auto-surveillance révèle, cependant, une variabilité importante des valeurs glycémiques avec des extrêmes entre 32 et 385 mg/dl au cours des 3 derniers mois. La patiente signale que certaines valeurs basses sont tout à fait asymptomatiques et découvertes fortuitement par l'auto-surveillance glycémique systématique. Par contre, certaines valeurs un peu plus élevées, aux environs de 50 mg/dl, s'accompagnent parfois de symptômes comme des sudations et des tremblements. Elle rapporte que, quelques fois, c'est son mari qui lui signale qu'elle est sans doute en hypoglycémie en raison d'un comportement apparemment anormal (gestes ralenti, débit de parole plus lent avec difficulté de trouver les mots appropriés). Enfin, elle a présenté récemment un coma hypoglycémique nocturne, avec agitation, ce qui a réveillé son époux. L'injection d'une ampoule de glucagon en sous-cutané a permis une récupération de l'état de conscience, sans faire appel à un service médicalisé urgent. Par contre, le coma hypoglycémique a été suivi de céphalées, persistantes pendant plusieurs heures, et la patiente a été en incapacité de travail le lendemain.

TABLEAU I. CINQ TYPES D'HYPOGLYCÉMIE SELON LA CLASSIFICATION PROPOSÉE PAR UN GROUPE D'EXPERTS (8)

Types d'hypoglycémie	Critères de définition
1) Hypoglycémie sévère	Événement nécessitant l'intervention d'une tierce personne pour administrer des glucides (glucose), injecter du glucagon ou prendre toute autre mesure correctrice (la vérification du niveau de la glycémie n'est pas indispensable, à condition que la situation neurologique s'améliore rapidement après l'intervention du tiers et la normalisation de la glycémie)
2) Hypoglycémie symptomatique documentée	Événement durant lequel des symptômes typiques d'hypoglycémie sont accompagnés par une mesure de la concentration plasmatique de glucose ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l)
3) Hypoglycémie asymptomatique	Événement non accompagné de symptômes typiques d'hypoglycémie mais où une mesure de la concentration plasmatique de glucose révèle une valeur ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l)
4) Hypoglycémie symptomatique probable	Événement durant lequel des symptômes typiques d'hypoglycémie ne sont pas accompagnés par une mesure de la concentration plasmatique de glucose ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l)
5) Pseudo-hypoglycémie	Événement durant lequel la personne diabétique rapporte des symptômes typiques d'hypoglycémie avec une mesure de la concentration plasmatique de glucose > 70 mg/dl ($> 3,9$ mmol/l), mais approchant cette valeur seuil

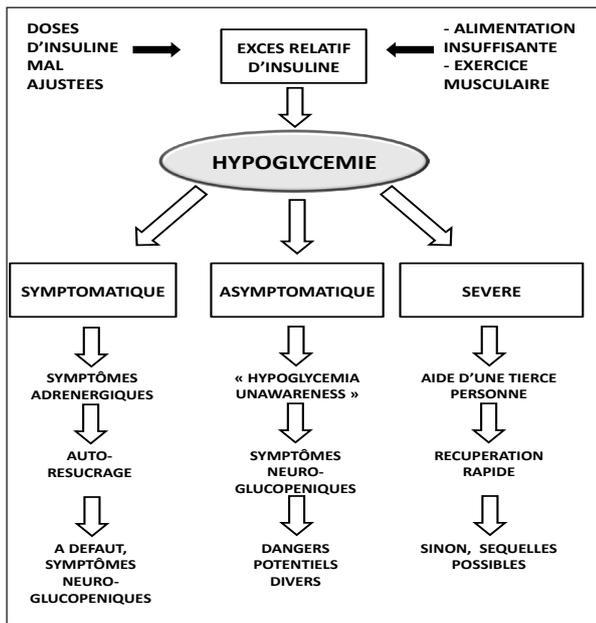


Figure 1. Caractéristiques des trois types d'hypoglycémie envisagés dans cette vignette.

QUESTIONS POSÉES

- 1) Indiquez sur quels éléments on se base pour définir une hypoglycémie sévère et ses complications éventuelles.
- 2) Indiquez les éléments cliniques permettant de diagnostiquer une hypoglycémie symptomatique et comment la confirmer.
- 3) Indiquez les raisons pour lesquelles une hypoglycémie peut être asymptomatique et ses éventuelles conséquences.

RÉPONSES PROPOSÉES

1) **INDIQUEZ SUR QUELS ÉLÉMENTS ON SE BASE POUR DÉFINIR UNE HYPOGLYCÉMIE SÉVÈRE ET SES COMPLICATIONS ÉVENTUELLES**

Une hypoglycémie sévère est, classiquement, définie par une hypoglycémie qui nécessite l'intervention d'une tierce personne pour aider le patient diabétique à corriger le problème. Elle n'est donc pas définie par un seuil de valeur biologique, mais bien par la situation clinique, à savoir l'incapacité de la personne diabétique à se prendre en charge elle-même pour assurer un resucrage salvateur (fig. 1) (8). La situation extrême est le coma hypoglycémique (10). Il peut s'accompagner de crises convulsives, mimant parfois une crise d'épilepsie de type grand mal rapidement interrompue par le resucrage par voie intraveineuse ou, à défaut, par l'injection de glucagon. Les complications les plus graves sont représentées par des séquelles neurologiques

(liées à la carence profonde et prolongée du substrat quasi exclusif du cerveau, le glucose) ou par des accidents cardio-vasculaires, en particulier coronariens, secondaires à l'hyperactivité sympatho-adrénergique majeure accompagnant l'hypoglycémie sévère. La possibilité d'une arythmie maligne ventriculaire a également été rapportée (11). Le décès peut exceptionnellement survenir et les hypoglycémies sévères seraient responsables de 4 à 10% des décès des patients diabétiques de type 1 selon les données de 4 études récentes (8) (tableau II).

Les hypoglycémies graves sont une cause fréquente d'intervention du Service Mobile d'Urgence et de Réanimation (SMUR) ou d'hospitalisation dans les services d'urgence, avec parfois recours aux soins intensifs. Dans une étude américaine récente, les hypoglycémies sévères (insuline : 13,9%; antidiabétiques oraux : 10,7%) représentaient, après les hémorragies (anticoagulants coumariniques : 33,3%; antiagrégants plaquettaires : 13,3%), la deuxième cause d'hospitalisation en urgence pour des manifestations indésirables liées à des médicaments dans une population âgée de plus de 65 ans (12). Elles ont donc un coût économique non négligeable, mais dont l'importance réelle n'est pas connue en Belgique.

Ainsi, le premier objectif est de mettre tout en œuvre pour éviter des hypoglycémies sévères chez le patient diabétique, ce qui a évidemment des implications thérapeutiques discutées par ailleurs (3, 13).

TABLEAU II. CONSÉQUENCES CLINIQUES NÉGATIVES DES DIFFÉRENTS TYPES D'HYPOGLYCÉMIE

Types d'hypoglycémie	Conséquences cliniques
Hypoglycémie sévère	Coma Crise épileptiforme Séquelles neurologiques Infarctus du myocarde Arythmies ventriculaires Décès
Hypoglycémie symptomatique	Inconfort, diminution de la qualité de vie Maintien contre-productif d'une hyperglycémie de sécurité Resucrages préventifs ou curatifs fréquents Prise de poids
Hypoglycémie asymptomatique	Perte de confiance, crainte, anxiété, angoisse Perte d'autonomie Troubles du rythme cardiaque «Dead in bed syndrome»

2) *INDIQUEZ LES ÉLÉMENTS CLINIQUES PERMETTANT DE DIAGNOSTIQUER UNE HYPOGLYCÉMIE SYMPTOMATIQUE ET COMMENT LA CONFIRMER*

L'anamnèse, ici également, est essentielle pour diagnostiquer une hypoglycémie (14). Typiquement, les signes d'hypoglycémie à rechercher rentrent dans deux grandes catégories, les symptômes adrénergiques et les symptômes neuroglucopéniques (fig. 1). Les premiers, généralement reconnus par le patient, surviennent, habituellement, à un seuil glycémique supérieur à celui déclenchant l'apparition des seconds. Dès les premiers symptômes adrénergiques, le resucrage permet, généralement, la disparition des symptômes et la restitution rapide *ad integrum*. Si le resucrage n'a pas lieu, des symptômes neuroglucopéniques peuvent apparaître. Ces derniers peuvent ne pas être identifiés, en tant que tels, par le patient, dont la démarche intellectuelle de reconnaissance et de réactivité est déjà perturbée par la carence d'apport énergétique (glucose) nécessaire au bon fonctionnement cérébral. Par contre, ils sont, habituellement, facilement reconnus par un entourage dûment informé qui se doit, à ce moment crucial, d'être proactif pour corriger rapidement l'hypoglycémie (en général, par un resucrage oral, assez souvent refusé par le patient, cependant) et éviter la progression jusqu'aux conséquences potentiellement graves rappelées ci-dessus.

Les symptômes adrénergiques comprennent les palpitations, les sudations, la pâleur, les tremblements, la sensation de fringale. Les symptômes neuroglucopéniques consistent en fatigue, paresthésies ou dysesthésies, céphalées, lenteur d'idéation, troubles visuels, difficultés d'élocution, comportements anormaux, ... (tableau III). L'examen clinique confirmera certains signes d'hyperactivité sympathique dont la tachycardie, les téguments pâles, froids et moites, la mydriase, ... Idéalement l'hypoglycémie doit être évoquée sur la base de ces symptômes ou signes puis confirmée par une mesure biologique avant d'être corrigée par un resucrage qui permettra, rapidement, de supprimer la symptomatologie (triade diagnostique de Whipple) (8).

Certains patients rapportent des symptômes évocateurs d'hypoglycémie alors qu'une mesure de la glycémie ne révèle pas de valeur particulièrement basse. La nomenclature fait alors état de «pseudo-hypoglycémie» (tableau I). Cette situation est surtout observée chez des personnes diabétiques mal équilibrées, dont le cerveau vit habituellement avec une hyper-

glycémie chronique. Dès lors, dès que la glycémie se rapproche des valeurs normales, la baisse glycémique est ressentie comme une hypoglycémie relative. Ce constat renforce la recommandation que, dans toute la mesure du possible, le diagnostic d'hypoglycémie réelle doit être confirmé par une mesure de la glycémie (hypoglycémie documentée) (tableau I) (8).

Le diagnostic médical est l'art de reconnaître les maladies par leurs symptômes et par leurs signes et de les distinguer les unes des autres (9). Dans le cas des hypoglycémies, en particulier lorsqu'il s'agit d'hypoglycémies réactives (ou réactionnelles), généralement observées dans une population non diabétique, les symptômes et signes d'appel peuvent parfois se confondre avec ceux d'autres anomalies fonctionnelles (hypotension, spasmophilie), comme nous l'avons discuté dans une vignette clinique antérieure (15). Chez le patient diabétique, traité par des médicaments susceptibles de causer des hypoglycémies (insuline, sulfamides), toute manifestation évocatrice doit, *a priori*, être considérée comme une possible hypoglycémie et devra faire entreprendre les démarches pour essayer de la confirmer, d'abord, de la corriger, ensuite.

Les hypoglycémies symptomatiques, reconnues par le patient diabétique et résolues facilement après resucrage, pourraient être considérées comme d'importance négligeable. Lorsqu'elles sont relativement nombreuses, elles peuvent, cependant, avoir des répercussions qui ne sont pas sans conséquence (tableau II). La première, assez évidente, concerne la qualité de vie puisque ces malaises répétés finissent par engendrer un climat d'inconfort et d'incertitude. La deuxième est que la tentation est grande pour ces patients d'être moins rigoureux dans l'obtention d'un bon équilibre glycémique.

TABLEAU III. DESCRIPTION DES SYMPTÔMES ADRÉNERGIQUES ET NEUROGLUCOPÉNIQUES SUSCEPTIBLES D'ÊTRE OBSERVÉS LORS D'UNE HYPOGLYCÉMIE

Symptômes adrénergiques	Symptômes neuroglucopéniques
<ul style="list-style-type: none"> - Palpitations - Sudations - Tremblements - Fringale 	<ul style="list-style-type: none"> - Fatigue anormale («coup de pompe») - Paresthésies, dysesthésies (péribuccales) - Céphalées - Lenteur d'idéation - Troubles visuels (vue trouble, diplopie) - Difficultés d'élocution - Rires ou pleurs inappropriés - Désorientation, égarement
<p>Signes cliniques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tachycardie - Pâleur (vasoconstriction) - Téguments moites et froids - Mydriase 	

mique dans le but d'éviter les hypoglycémies, même légères, à répétition. Cette attitude risque de créer une hyperglycémie chronique «de sécurité», exposant alors le patient diabétique à des complications diabétiques, notamment vasculaires, ultérieures. La troisième consiste en une augmentation des apports caloriques, soit à titre préventif, soit suite aux fréquents «resuscragés», ce qui entraîne inévitablement une prise de poids progressive, également domma-geable. Dans ces conditions, toute initiative qui permet de réduire les épisodes d'hypoglycémie symptomatiques doit être considérée comme un avantage dans la prise en charge des patients diabétiques (3, 13).

3) INDIQUEZ LES RAISONS POUR LESQUELLES UNE HYPO-GLYCÉMIE PEUT ÊTRE ASYMPTOMATIQUE ET SES ÉVEN-TUELLES CONSÉQUENCES

Un certain nombre de patients diabétiques ne vont pas ressentir les signes d'alerte d'une hypoglycémie. Les auteurs anglo-saxons parlent de «hypoglycaemia unawareness» (fig. 1). Dans ce cas, des symptômes neuro-glucopéniques peuvent apparaître, pas toujours reconnus par le patient et parfois dangereux lorsqu'ils surviennent durant la journée (conduite automobile, par exemple). La nuit, ce type d'hypoglycémie méconnue, ne réveillant pas le patient, peut entraîner des complications cardio-vasculaires, avec des troubles du rythme dont certains peuvent être mortels (tableau II). Les raisons de cette «hypoglycaemia unawareness» peuvent dépendre des caractéristiques du patient, des caractéristiques de l'hypoglycémie et/ou de circonstances concomitantes défavorables.

Le patient qui ne ressent pas ses hypoglycémies est typiquement celui dont le cerveau est «habitué» à vivre en hypoglycémie de telle sorte que les signes d'alerte s'estompent progressivement, pour finir par disparaître complètement (16). Le seul moyen de «resensibiliser» le cerveau est de laisser remonter, au moins transitoirement, la glycémie moyenne, généralement en réduisant les doses d'insuline. Une autre cause, fréquente, réside dans la présence d'une neuropathie autonome avancée, touchant à la fois les systèmes parasympathique et sympathique et émoussant drastiquement les réactions adrénér-giques (17). Cette dysautonomie est généralement présente dans le cas d'un diabète mal équilibré de longue date et s'accompagne alors d'autres complications classiques dont une rétinopathie diabétique et, parfois, une néphropathie plus ou moins sévère.

Un traitement concomitant par bêta-bloquants peut masquer la tachycardie et les palpitations associées, mais ce symptôme d'alerte n'est, en général, pas celui le plus souvent reconnu par les patients diabétiques en hypoglycémie. Il faut noter que les sudations, par exemple, ne sont pas atténuées par les bêta-bloquants (au contraire, elles peuvent même être accentuées) et que les tremblements ne sont guère influencés par les agents bloquant sélectivement les récepteurs bêta-1 adrénér-giques (bêta-bloquants dits cardio-sélectifs, les plus utilisés en cardiologie actuellement). Ces bêta-bloquants ne sont donc pas contre-indiqués chez le patient diabétique, même traité par insuline, si l'indication cardio-logique est bien posée.

L'hypoglycémie peut survenir très lente-ment de telle sorte que les réactions d'alerte sont émoussées. Dans ces conditions, la glycémie peut parfois descendre à des valeurs très basses sans que le patient ne s'en rende compte. L'hypoglycémie est alors découverte fortuite-ment lors d'une automesure glycémique ité-rative programmée dans le cadre général de la prise en charge de la maladie diabétique. Le fait que l'hypoglycémie soit asymptomatique ne signifie pas qu'elle n'a aucune répercus-sion, en particulier cérébrale et cardiaque (7, 8). Ainsi, l'apprentissage scolaire peut être perturbé, la conduite automobile peut s'avérer dangereuse, des dysfonctions cérébrales chro-niques peuvent survenir avec l'âge. Sur le plan cardiaque, le «dead in bed syndrome» chez de jeunes patients diabétiques de type 1 a été attribué à des hypoglycémies nocturnes passant inaperçues, responsables de troubles malins du rythme cardiaque (8, 11).

Enfin, certaines circonstances sont particu-lièrement piégeuses. Citons le sommeil pro-fond, une consommation d'alcool ou encore la prise de certains médicaments psychotropes, dont des anxiolytiques et des somnifères. La période nocturne est particulièrement à risque puisqu'elle combine un moindre état de vigi-lance, une période de jeûne alimentaire et une imprégnation insulinique non physiologique. Il est donc important de développer des stratégies pour réduire le risque d'hypoglycémie nocturne chez tout patient diabétique.

CONCLUSION

Les hypoglycémies représentent un pro-blème majeur dans la prise en charge des patients diabétiques, notamment ceux traités par insuline ou par des combinaisons de médi-

caments antihyperglycémiant divers, dont des sulfonylurées. Dans toute la mesure du possible, le diagnostic doit être authentifié par une mesure de la glycémie, confirmant la réalité de l'événement. Les hypoglycémies peuvent prendre plusieurs aspects, allant des hypoglycémies symptomatiques, légères à modérées, jusqu'à des hypoglycémies sévères nécessitant l'aide d'une tierce personne. La problématique des hypoglycémies non ressenties est, de plus en plus, à l'avant-plan en raison de la durée croissante du diabète, elle-même expliquée par la meilleure prise en charge des patients diabétiques et de l'ensemble de leurs facteurs de risque. Les implications socio-économiques des hypoglycémies ne sont, sans doute, pas négligeables, mais difficiles à évaluer de façon précise. La persistance d'une insulinosécrétion endogène, même faible, permet une meilleure stabilité du diabète et une relative protection vis-à-vis de la survenue d'hypoglycémies, en particulier sévères. Chez les patients dépourvus de sécrétion d'insuline, une bonne gestion de l'insulinothérapie, couplée à une autosurveillance glycémique régulière et bien encadrée par une éducation thérapeutique, est la seule solution pour minimiser le risque d'hypoglycémie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cryer PE.— The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*, 2008, **57**, 3169-3176.
2. Heller SR.— Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, **82**, S108-111.
3. Radermecker RP.— Le risque hypoglycémique : implications thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 461-465.
4. Philips JC, Radermecker R.— Le point sur les nouvelles insulines. *Rev Med Suisse*, 2005, **1**, 1936-1938, 1940-1931.
5. Scheen AJ, Mathieu C.— Recommandations 2012 en diabétologie. Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 623-631.
6. Radermecker RP, Philips JC, Jandrain B, et al.— Contrôle glycémique et morbidité cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. Résultats des études ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 511-518.
7. Heller SR.— Minimizing hypoglycemia while maintaining glycemic control in diabetes. *Diabetes*, 2008, **57**, 3177-3183.
8. 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**, 1384-1395.
9. Moonen G, Scheen AJ.— La vignette diagnostique de l'étudiant : apprentissage au raisonnement diagnostique. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 46-48.
10. Radermecker RP, Scheen AJ.— Le coma hypoglycémique, un phénomène paroxystique redouté chez le patient diabétique de type 1. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 265-269.
11. Halimi S.— Acute consequences of hypoglycaemia in diabetic patients. *Diabetes Metab*, 2010, **36**, S75-83.
12. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al.— Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*, 2011, **365**, 2002-2012.
13. Little SA, Leelarathna L, Barendse SM, et al.— Severe hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus: Underlying drivers and potential strategies for successful prevention. *Diabetes Metab Res Rev*, 2013, doi: 10.1002/dmrr.2492. [Epub ahead of print]
14. Scheen AJ.— L'anamnèse médicale, étape initiale capitale pour l'orientation diagnostique. *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 599-603.
15. Scheen AJ, Philips JC, Krzesinski JM.— Diagnostic différentiel d'un malaise : hypoglycémie, hypotension ou spasmophilie? *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 48-54.
16. Smith D, Amiel SA.— Hypoglycaemia unawareness and the brain. *Diabetologia*, 2002, **45**, 949-958.
17. Cryer PE.— Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med*, 2013, **369**, 362-372.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, Belgique.