

## Recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD pour la pratique clinique

# Évaluation et gestion de l'hypoglycémie chez l'enfant et l'adolescent diabétique

Mary B Abraham<sup>1,2,3</sup> | Beate Karges<sup>4</sup> | Klemen Dovc<sup>5</sup> | Diana Naranjo<sup>6</sup> |  
Ana Maria Arbelaez<sup>7</sup> | Joyce Mbogo<sup>8</sup> | Ganesh Javelikar<sup>9</sup> |  
Timothy W. Jones<sup>1,2,3</sup> | Farid H. Mahmud<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology and Diabetes, Perth Children's Hospital, Perth, Australia.

<sup>2</sup>Children's Diabetes Centre, Telethon Kids Institute, The University of Western Australia, Perth, Australia

<sup>3</sup>Discipline of Pediatrics, Medical School, The University of Western Australia, Perth, Australia

<sup>4</sup>Division of Endocrinology and Diabetes, Medical Faculty, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

<sup>5</sup>Department of Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, UMC - University Children's Hospital, Ljubljana, Slovenia, and Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

<sup>6</sup>Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

<sup>7</sup>Division of Endocrinology and Diabetes, Department of Pediatrics, Washington University in St. Louis, St. Louis, MO, USA

<sup>8</sup>Aga Khan University Hospital, Nairobi, Kenya

<sup>9</sup>Department of Endocrinology and Diabetes, Max Super Speciality Hospital, New Delhi, India

<sup>10</sup>Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto Canada

**Auteur correspondant :** Mary B Abraham, Department of Endocrinology and Diabetes, Perth Children's Hospital, Perth, Australia, Email: Mary.Abraham@health.wa.gov.au

**Mots clés :** Hypoglycémie, perception altérée des hypoglycémies, glucagon

**Conflits d'intérêts :** Le Dr Dovc a perçu des honoraires de conférencier de la part d'Abbott, Pfizer, Novo Nordisk et Eli Lilly et des honoraires en tant que membre du conseil consultatif de la part de Sanofi et Pfizer. Il est membre du groupe d'experts de la Commission européenne sur les dispositifs médicaux pour l'endocrinologie et le diabète. Le Dr Abraham a perçu des honoraires de conférencier pour des sessions éducatives organisées par Medtronic Australia et Eli Lilly.

## 1. NOUVEAUTÉS OU DIFFÉRENCES

- Mise à jour des recommandations relatives au temps maximal acceptable passé en hypoglycémie, tel que défini par les mesures de surveillance du glucose en continu (SGC), ainsi que des détails sur le traitement de l'hypoglycémie.
- Ajout des descriptions de nouvelles formulations de glucagon faciles à utiliser dont l'utilisation a été approuvée et dont la disponibilité varie selon les régions du monde.
- Mise à jour des détails des études sur les nouveaux analogues de l'insuline et les nouvelles technologies (SGC et progrès des systèmes en boucle fermée hybride) quant à la réduction du temps passé en hypoglycémie.

## 2. RÉSUMÉ ET RECOMMANDATIONS

- L'hypoglycémie et la peur de l'hypoglycémie sont des obstacles physiologiques et psychologiques majeurs à l'atteinte d'une glycémie optimale et peuvent entraîner une morbidité émotionnelle importante chez les enfants atteints de diabète de type 1 (DT1) et leurs soignants. **B**
- La surveillance de l'hypoglycémie est une composante essentielle des soins du diabète, tout comme l'éducation sur ses causes, sa prévention et son traitement. L'hypoglycémie est détectée par autosurveillance glycémique (ASG) ou surveillance du glucose en continu (SGC). **A**
- Les événements hypoglycémiques incluent l'ensemble des épisodes

d'une concentration de glucose plasmatique suffisamment faible pour provoquer des symptômes et/ou des signes (y compris une altération du fonctionnement du cerveau) et potentiellement nuire au patient. Bien qu'il n'existe pas de définition numérique unique de l'hypoglycémie, des seuils cliniques ont été définis pour faciliter l'évaluation. **E**

- La valeur de glucose inférieure à 3,9 mmol/l (70 mg/dl) est utilisée comme valeur d'alerte ou de seuil clinique pour instaurer le traitement de l'hypoglycémie afin d'atténuer le risque de baisse supplémentaire du glucose et d'éviter les conséquences d'une glycémie inférieure à 3 mmol/l. Les enfants atteints de DT1 doivent passer moins de 4 % du temps en dessous de 3,9 mmol/l (70 mg/dl). **E**
- La valeur de glucose inférieure à 3,0 mmol/l (54 mg/dl) est définie comme une hypoglycémie cliniquement importante ou grave, car des symptômes neurogènes et un dysfonctionnement cognitif peuvent survenir en dessous de ce taux. Les enfants atteints de DT1 doivent passer moins de 1 % du temps en dessous de 3,0 mmol/l (54 mg/dl). **E**
- L'hypoglycémie sévère est définie comme un événement associé à une altération cognitive sévère (dont coma et convulsions) nécessitant l'aide d'un tiers pour administrer des glucides, du glucagon ou du dextrose par voie intraveineuse. Le coma hypoglycémique est un sous-groupe d'hypoglycémie sévère défini comme un événement associé à une crise ou une perte de connaissance. **E**
- L'incidence du coma hypoglycémique a diminué au cours des deux dernières décennies, le taux actuel se situant entre 3 et 7 pour 100 patients-années dans les registres internationaux des pays développés. Une hémoglobine glyquée (HbA1c) plus basse était considérée comme un facteur de risque d'hypoglycémie sévère, mais cette association n'est plus observée avec l'insulinothérapie intensive actuelle. **B**
- Les symptômes d'hypoglycémie chez les jeunes diabétiques résultent d'une activation adrénergique (tremblements, cœur qui bat très fort, transpiration) et d'une neuroglycopénie (maux de tête, somnolence, difficultés de concentration). Chez les jeunes enfants, les changements comportementaux tels qu'irritabilité, agitation, périodes de calme et crises de colère peuvent être importants. **B**
- Les symptômes d'hypoglycémie et les réponses physiologiques hormonales peuvent survenir à un taux de glucose plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte. Les seuils d'activation des réponses hormonales peuvent être modifiés par une hyperglycémie chronique (c'est-à-dire qu'elles surviennent à un taux de glucose plus élevé) ou une hypoglycémie répétée (à savoir qu'elles surviennent à un taux plus faible). **B**
- Les facteurs précipitants courants de l'hypoglycémie sont notamment : dose excessive d'insuline, repas manqués, activité physique, sommeil et, chez l'adolescent, ingestion d'alcool. Les facteurs de risque comprennent les antécédents d'événements hypoglycémiques sévères et la perception altérée des hypoglycémies. **B**
- L'hypoglycémie liée à l'activité physique peut survenir au moment même de l'activité ou ultérieurement. **B** Une formation axée sur

l'ajustement de l'insuline dans le cadre d'une activité physique doit être dispensée pour permettre aux personnes atteintes de DT1 de pratiquer une activité physique en toute sécurité et d'éviter les hypoglycémies.

- Il est recommandé de surveiller les taux de glucose nocturnes, en particulier s'il existe un facteur de risque supplémentaire pouvant prédisposer aux hypoglycémies nocturnes. **E**
- Les enfants diabétiques peuvent présenter une altération de la perception des hypoglycémies qui, lorsqu'elle est présente, est associée à un risque significativement accru d'hypoglycémie sévère. La détermination de la perception des hypoglycémies devrait être une composante de l'examen clinique de routine. L'altération de la perception peut être corrigée par l'évitement de l'hypoglycémie. **B**

#### **Traitement de l'hypoglycémie**

- L'hypoglycémie peut être détectée par ASG ou SGC. Les nouveaux dispositifs de SGC étalonnés en usine sont approuvés pour la prise de décisions liées au diabète. Un test de glycémie est toutefois recommandé en cas de suspicion d'inadéquation entre les attentes cliniques et le taux de glucose du capteur. De même, le glucose doit toujours être mesuré si l'enfant est symptomatique ou présente des signes d'hypoglycémie. **B**
- L'hypoglycémie doit être traitée avec du glucose par voie orale. Les jeunes diabétiques doivent toujours disposer d'une source immédiate de glucose. Selon les circonstances, le glucose à action rapide doit être suivi de glucides supplémentaires pour prévenir la récurrence d'hypoglycémie. **B**
- Le traitement de l'hypoglycémie doit augmenter la glycémie d'environ 3 à 4 mmol/l (54 à 72 mg/dl). Pour cela, il faut administrer environ 0,3 g/kg de glucose par voie orale, ce qui équivaut à 9 g de glucose pour un enfant de 30 kg et 15 g pour les enfants de plus de 50 kg. **C**
- Avec les systèmes de délivrance automatisée d'insuline, l'approche actuelle de prise en charge standard des hypoglycémies peut provoquer une hyperglycémie de rebond ; il faut donc envisager d'administrer moins de glucose (5 à 10 g par exemple). **E**
- Après le traitement initial de l'hypoglycémie, il faut pratiquer un nouveau test dans les 15 minutes. En l'absence de réponse ou de réponse adéquate, le traitement doit être répété. Il faut à nouveau mesurer le glucose dans les 15 minutes suivantes pour confirmer que l'objectif glycémique a été atteint. **E**
- En cas de traitement par pompe standard (sans interruption de l'administration ni délivrance automatisée d'insuline) et d'un taux de glucose inférieur à 3 mmol/l, l'administration d'insuline doit être interrompue jusqu'à ce que le glucose soit supérieur à 4 mmol/l. **E**
- Une hypoglycémie sévère nécessite un traitement en urgence.
  - En contexte ambulatoire, du glucagon doit être administré par voie sous-cutanée (SC) ou intramusculaire (IM), à raison de 1 mg pour les enfants pesant plus de 25 kg et 0,5 mg pour les enfants de moins de 25 kg. D'autres préparations, introduites plus récemment et plus faciles à administrer, sont notamment une dose unique de 3 mg de glucagon par voie nasale pour les enfants à partir de quatre ans, le

dasiglucagon, un analogue stable du glucagon, disponible sous forme de stylo sous-cutané prêt à l'emploi de 0,6 mg destiné aux enfants à partir de six ans et un auto-injecteur Gvoke (glucagon liquide stable) de 0,5 mg ou 1 mg pour les enfants à partir de deux ans. **A**

- En milieu hospitalier, il est possible d'administrer du glucose par voie intraveineuse (dextrose à 10 %, 2 ml/kg). **B**
- Le glucagon doit être facilement accessible pour tous les parents et soignants. Il est essentiel de former à la technique d'administration du glucagon. **E**

#### **Prévention de l'hypoglycémie**

- Il faut prévenir l'hypoglycémie, souvent associée à une dysfonction psychosociale importante. Dans de rares cas, elle peut conduire à des séquelles à long terme et engager le pronostic vital. **A**
- L'éducation thérapeutique du patient diabétique est cruciale dans la prévention de l'hypoglycémie. **A**
- Les enfants et leurs familles doivent être formés aux facteurs de risque de l'hypoglycémie de manière à ce qu'ils soient attentifs aux moments et aux situations où une surveillance accrue de la glycémie est requise et où les schémas thérapeutiques doivent être modifiés. **E**
- Il faut accorder une attention particulière à l'éducation des enfants, des parents, des enseignants et des soignants autres pour qu'ils reconnaissent les signes précurseurs d'hypoglycémie et les traitent de manière immédiate et appropriée. **E**
- Les dispositifs de mesure de la glycémie doivent être à disposition de tous les enfants diabétiques pour confirmation immédiate et prise en charge sûre de l'hypoglycémie. **E**
- La glycémie doit être surveillée avant toute activité physique et des glucides supplémentaires peuvent être consommés en fonction du taux de glucose et de l'intensité et de la durée prévues de l'activité. **B**
- Les enfants et leurs parents doivent avoir appris à contacter leur diabétologue si l'hypoglycémie est documentée sans symptômes ou si les symptômes sont ceux d'une neuroglycopénie et non des symptômes autonomes (à savoir perception altérée des hypoglycémies). **E**
- Un dépistage régulier de la peur de l'hypoglycémie est important pour comprendre qui aura besoin d'interventions par le biais de stratégies éducatives et/ou comportementales, bien que les données probantes chez les enfants soient limitées. **E**
- Il peut être nécessaire d'ajuster les objectifs glycémiques à la hausse chez les enfants présentant des hypoglycémies récurrentes et/ou une altération de la perception des hypoglycémies. **B**
- En cas d'hypoglycémies fréquentes inexplicables, il faut envisager une maladie d'Addison et une maladie cœliaque non reconnue. **E**
- Les enfants et les adolescents atteints de diabète doivent être porteurs d'une identification ou d'une alerte indiquant qu'ils ont un diabète de type 1. **E**
- Les technologies actuellement disponibles comme la SGC, les systèmes de suspension en cas de glycémie basse réelle ou prédite (Arrêt hypo, Arrêt avant hypo) et les systèmes en boucle fermée hybride ont réduit la durée de l'hypoglycémie. **A**

### 3. INTRODUCTION

Les hypoglycémies sont fréquentes dans la prise en charge du DT1. Elles interfèrent avec les activités quotidiennes et constituent une menace perçue comme constante par le patient et sa famille. C'est un facteur limitant reconnu dans l'atteinte d'une glycémie optimale<sup>1</sup> qui a des répercussions sur la qualité de vie.<sup>2</sup> Minimiser l'hypoglycémie est un objectif important de la prise en charge du diabète ; pour cela, il faut reconnaître le problème, évaluer les facteurs de risque et appliquer les principes de la prise en charge glycémique intensive.<sup>3</sup> Par conséquent, il est crucial de faire face à cette préoccupation clinique importante au cours de l'éducation thérapeutique du patient diabétique et d'instaurer une prise en charge appropriée. Au cours des deux dernières décennies s'est opéré un changement de paradigme dans la prise en charge du diabète grâce à la disponibilité d'analogues de l'insuline améliorés, au traitement par pompe et à l'avènement de la SGC avec des algorithmes intégrés à la pompe augmentée par capteur pour réduire et prévenir l'hypoglycémie. De plus en plus de preuves suggèrent que le temps passé en hypoglycémie<sup>4-6</sup> et les taux d'hypoglycémie sévère ont diminué ces dernières années dans les pays développés grâce aux tout derniers traitements intensifs.<sup>7-11</sup> Malheureusement, l'hypoglycémie continue d'être un problème dans les pays aux ressources limitées, où de nombreux enfants sont traités par injection d'insuline et bénéficient d'un accès minimal à la technologie et aux ressources.

### 4. DÉFINITION ET INCIDENCE

#### 4.1 Définition

Les événements hypoglycémiques incluent l'ensemble des épisodes d'une concentration de glucose plasmatique suffisamment faible pour provoquer des symptômes et/ou des signes (y compris une altération du fonctionnement du cerveau) et potentiellement nuire au patient. Il est difficile d'attribuer une valeur numérique à l'hypoglycémie. Néanmoins, il est important d'identifier et de consigner un niveau d'hypoglycémie à éviter en raison de ses répercussions immédiates et à long terme sur le patient. Les définitions ci-dessous, reprises dans le tableau 1, sont destinées à orienter les soins et les rapports cliniques et reposent sur les valeurs de glucose détectées par l'ASG, la SGC ou une mesure en laboratoire du glucose plasmatique.<sup>12</sup> Ces définitions ont servi de base à la normalisation des mesures de la SGC afin de fixer des objectifs cliniques pour l'interprétation des données de la SGC.<sup>13</sup>

#### 1. **Alerte hypoglycémique clinique**

Une valeur de glucose inférieure à 3,9 mmol/l (70 mg/dl) est une valeur d'alerte qui nécessite une attention particulière pour prévenir une hypoglycémie plus grave. L'alerte peut être utilisée comme valeur seuil pour l'identification et le traitement de l'hypoglycémie chez les enfants diabétiques en raison du risque de baisse supplémentaire des taux de glucose.

#### 2. **Hypoglycémie cliniquement importante ou grave**

Une valeur de glucose inférieure à 3,0 mmol/l (54 mg/dl) indique une hypoglycémie cliniquement importante ou grave. Ces taux faibles

peuvent conduire à une déficience de la contre-régulation hormonale<sup>14</sup> et à une perception altérée des hypoglycémies. Les symptômes neurogènes et le dysfonctionnement cognitif apparaissent en dessous de ce taux<sup>15,16</sup> avec un risque accru subséquent d'hypoglycémie sévère. Ce taux doit être consigné dans les soins cliniques de routine et signalé dans les audits et dans les essais cliniques d'interventions visant à réduire l'hypoglycémie.

### 3. Hypoglycémie sévère

L'hypoglycémie sévère est définie comme un événement associé à une altération cognitive sévère (dont coma et convulsions) nécessitant l'aide d'un tiers pour administrer des glucides, du glucagon ou du dextrose par voie intraveineuse. Cela correspond à la définition de l'hypoglycémie sévère chez l'adulte conformément aux directives de

l'*American Diabetes Association* (ADA),<sup>17</sup> et permettra de consigner les événements de manière exhaustive. De plus, si l'hypoglycémie sévère se définit uniquement par un coma ou des convulsions, la fréquence de l'hypoglycémie sévère chez l'enfant peut être sous-estimée. Cependant, étant donné que les jeunes enfants ont besoin d'aide pour corriger une hypoglycémie même légère, l'événement nécessite que le soignant et le clinicien confirment ou infirment la présence d'un dysfonctionnement cognitif induit par l'hypoglycémie. Un sous-groupe d'hypoglycémie sévère est le *coma hypoglycémique*, décrit comme un événement hypoglycémique sévère entraînant un coma ou des convulsions nécessitant un traitement parentéral. Ces événements doivent être consignés de manière indépendante car il s'agit de résultats cliniques clairement significatifs.

**Tableau 1.** Définition de l'hypoglycémie et des objectifs cliniques pour les données de SGC.<sup>13</sup>

Définition	Signal d'alerte hypoglycémique clinique	Hypoglycémie cliniquement importante ou grave	Hypoglycémie sévère Coma, convulsions, troubles cognitifs sévères
Seuil	< 3,9 mmol/l ou < 70 mg/dl	< 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl	Pas de seuil de glucose spécifique
Action	Nécessite de traiter l'hypoglycémie	Nécessite de traiter l'hypoglycémie	Nécessite l'aide d'un tiers pour administrer des glucides, du glucagon ou du dextrose par voie intraveineuse
Objectifs de la SGC acceptables pour l'hypoglycémie	< 4 % ou < 1 h/jour	< 1 % ou < 15 min/jour	-

### 4.2 Incidence

L'incidence exacte de l'hypoglycémie est difficile à déterminer, mais l'hypoglycémie légère est fréquente. Les événements asymptomatiques sont plus susceptibles de ne pas être reconnus ni signalés, tandis que l'hypoglycémie symptomatique survient en moyenne deux fois par semaine, soit plusieurs épisodes au cours d'une vie.<sup>18</sup> En 2005, le groupe de travail de l'ADA sur l'hypoglycémie a recommandé de déclarer à la fois la proportion (pourcentage) de personnes atteintes de DT1 concernées et les taux d'événements (épisodes par patient-année ou 100 patients-années) pour chacune des catégories d'événements hypoglycémiques, car cela fournit des informations complémentaires.<sup>19</sup>

Bien qu'il y ait eu une amélioration significative de la glycémie et une réduction des complications liées au diabète chez les personnes atteintes de DT1 sous traitement intensif par rapport à la prise en charge conventionnelle dans l'essai DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), le risque d'hypoglycémie sévère était multiplié par trois chez les personnes randomisées dans le bras de traitement intensif de l'essai.<sup>20</sup> L'incidence de l'hypoglycémie sévère nécessitant une aide thérapeutique était de 61 pour 100 patients-années dans le traitement intensif contre 19 pour 100 patients-années dans le traitement conventionnel, avec une incidence de coma et/ou de convulsions de 16 et 5 pour 100 patients-années, respectivement.

Des taux élevés similaires ont été rapportés dans des cohortes observationnelles en Australie-Occidentale<sup>21</sup> et au Colorado (États-Unis).<sup>22</sup> Historiquement, ces taux d'hypoglycémie sévère élevés étaient associés à une baisse de l'HbA1c,<sup>20-24</sup> bien que cette relation se soit affaiblie avec le temps.<sup>25,26</sup> Une réduction significative de la fréquence de l'hypoglycémie sévère a été observée en Allemagne et en Autriche (*Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation*, DPV), en Australie-Occidentale et au Danemark, avec une association marginale ou inexistante entre hypoglycémie sévère et état glycémique.<sup>26-28</sup> L'incidence du coma hypoglycémique a diminué au cours des deux dernières décennies, le taux se situant entre 3 et 7 pour 100 patients-années dans les registres internationaux.<sup>29</sup> La tendance à la baisse des hypoglycémies sévères survenant dans la population jeune s'est poursuivie.<sup>7-11</sup> Malheureusement, l'hypoglycémie continue d'être un problème dans les pays aux ressources limitées, comme en témoignent les taux d'hypoglycémie sévère élevés au Brésil<sup>30</sup> et en Inde.<sup>31</sup> Dans ces études, les cohortes étaient principalement sous injections d'insuline, avec un accès minimal à la technologie et aux ressources.

Le jeune âge et un taux d'HbA1c faible étaient historiquement des facteurs de risque d'hypoglycémie sévère, mais une HbA1c basse n'est plus un facteur prédictif fort d'hypoglycémie sévère dans les cohortes pédiatriques de DT1 sous traitement moderne.<sup>7,29,32-34</sup> Les registres T1D Exchange et DPV n'ont pas mis en évidence des taux accrus de

coma hypoglycémique chez les enfants de moins de six ans avec une HbA1c inférieure à 7,5 % (58,5 mmol/mol) par rapport à ceux ayant des taux d'HbA1c plus élevés.<sup>33</sup> Par ailleurs, aucune différence d'HbA1c n'a été signalée dans une étude indienne évaluant les enfants avec ou sans hypoglycémie sévère.<sup>31</sup> Ce changement peut être attribué à un certain nombre de facteurs, dont le recours accru aux analogues de l'insuline et à la pompe à insuline,<sup>27,35,36</sup> et le renforcement de l'éducation thérapeutique relative aux hypoglycémies.<sup>37</sup> Ces études soulignent l'observation importante selon laquelle une glycémie optimale peut être atteinte sans augmentation de l'hypoglycémie sévère.

## 5. MORBIDITÉ ET MORTALITÉ DANS L'HYPOLYCYMIE

### 5.1 Mortalité

Dans la période précédant et suivant immédiatement l'essai DCT jusqu'à il y a plus de dix ans, 4 à 10 % des décès étaient imputables à l'hypoglycémie<sup>38,39,40</sup> dans les cohortes en population générale et les registres internationaux du diabète infantile. La plupart des décès attribués à l'hypoglycémie survenaient chez l'adulte. Il peut être difficile de déterminer avec certitude que l'hypoglycémie est la cause du décès.<sup>41,42</sup> Une analyse des certificats de décès de 109 pays entre 2000 à 2014 a établi le fardeau mondial de la mortalité liée à l'hypoglycémie. Elle a fait état de différences mondiales avec des taux élevés de décès imputables à une hypoglycémie en Amérique du Sud et centrale et des taux plus faibles en Europe, en Amérique du Nord et en Australasie.<sup>43</sup>

On a même cité l'hypoglycémie comme jouant un rôle dans le syndrome de mort subite dans son lit (*dead-in-bed syndrome*), plus fréquent chez les personnes atteintes de DT1 que dans la population générale. Dans une série de cas d'un coroner, le syndrome de mort subite dans son lit représentait environ 15 % des décès chez les jeunes hommes adultes ( $\leq 40$  ans) atteints de diabète.<sup>44</sup> Bien que l'étiologie ne soit pas bien établie, il a été avancé que le syndrome pourrait être secondaire à un allongement de l'intervalle QT dû à un certain nombre de facteurs : hypoglycémie aiguë<sup>45</sup> sur fond de neuropathie autonome<sup>46</sup> et influences génétiques possibles.<sup>47</sup> Outre l'allongement anormal de l'intervalle QTc induit par l'hypoglycémie, l'hypokaliémie et l'activation adrénergique augmentent le risque d'arythmies ventriculaires.<sup>48</sup> Des altérations de la repolarisation cardiaque peuvent entraîner des arythmies ventriculaires fatales et contribuer à la mort subite nocturne de jeunes patients atteints de DT1.<sup>49</sup> Il est probable que le recours généralisé à la SGC et l'utilisation accrue de bases de données de la population clarifieront à l'avenir l'incidence réelle des décès d'origine hypoglycémique. Bien que le rôle de l'hypoglycémie dans le syndrome de la mort subite dans son lit reste flou, il est important de reconnaître que cela continue d'être source de détresse pour les parents d'enfants diabétiques.<sup>50</sup>

### 5.2 Morbidité

#### **Séquelles neurologiques de l'hypoglycémie**

Des études antérieures ont montré que le diabète d'apparition précoce était prédictif d'une dégradation de la fonction

cognitive et que l'hypoglycémie jouait un rôle essentiel dans le dysfonctionnement cérébral.<sup>51</sup> L'hypoglycémie sévère, en particulier chez l'enfant<sup>52-54</sup> avant l'âge de six ans, était associée à des déficits cognitifs et considérée comme contribuant au milieu neurotoxique affectant le développement du cerveau.<sup>55</sup> Cependant, le rôle de l'hypoglycémie aiguë dans l'atteinte cérébrale à long terme a perdu du terrain, tandis que l'hyperglycémie chronique, répétitive est maintenant considérée comme plus dommageable pour le cerveau.<sup>56</sup>

Un dysfonctionnement cognitif transitoire survient avec une hypoglycémie, dont la résolution est généralement complète dans l'heure qui suit la correction du taux de glucose, bien que la récupération après des événements sévères puisse prendre jusqu'à 36 heures.<sup>57</sup> L'implication à long terme de l'hypoglycémie sévère sur la fonction cognitive a été signalée dans le cadre du suivi EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) de la cohorte initiale du DCCT. Aucune anomalie cognitive significative n'a été observée, même après 18 ans, aussi bien dans l'ensemble de la cohorte<sup>58</sup> que chez les adolescents qui ont participé à l'essai<sup>59</sup>, tandis que le suivi à 32 ans a démontré un déclin global de la cognition avec l'âge.<sup>60</sup>

L'association anomalies cérébrales structurales et hypoglycémie sévère a fait l'objet d'une attention notable, des preuves neuropathologiques suggérant qu'une hypoglycémie sévère pouvait prioritairement léser les neurones de la région mésiotemporale, dont l'hippocampe.<sup>61</sup> Des cas de sclérose temporale mésiale,<sup>62</sup> des volumes plus importants de l'hippocampe<sup>63</sup> et une diminution des volumes des substances grise et blanche ont été signalés chez des enfants ayant eu des crises hypoglycémiques.<sup>52</sup> Les changements neurologiques des substances grise et blanche ne sont pourtant pas uniquement observés dans l'hypoglycémie, mais aussi dans l'hyperglycémie chez l'enfant.<sup>64,65</sup>

#### **Conséquences psychologiques de l'hypoglycémie**

Les épisodes d'hypoglycémie sévère peuvent avoir des conséquences psychosociales négatives et les comportements compensatoires indésirables qui en découlent.<sup>66</sup> Les symptômes de ces hypoglycémies peuvent être bouleversants et gênants et avoir des répercussions sur les activités scolaires, sociales et physiques. Bien que cette peur puisse induire de l'anxiété, l'évitement de ces épisodes peut être adaptatif, conduisant à une vigilance appropriée dans la gestion du glucose. Une forte anxiété peut entraîner des perturbations dans les activités quotidiennes qui ont des conséquences sur la prise en charge du diabète.<sup>67</sup> Cette peur de l'hypoglycémie a une incidence sur l'enfant et l'unité familiale. Dans les études, le facteur prédictif le plus fort de la peur de l'hypoglycémie parentale est l'expérience d'un événement hypoglycémique sévère chez leur enfant.<sup>67</sup> Compte tenu des conséquences négatives associées aux épisodes hypoglycémiques sévères, les personnes atteintes de DT1 et leurs parents risquent d'être plus anxieux, de mal dormir et d'avoir une qualité de vie dégradée.<sup>2,68-70</sup> La peur de l'hypoglycémie peut conduire les familles et/ou les médecins à accepter des taux de glucose plus élevés avec des comportements destinés à éviter les épisodes hypoglycémiques conduisant à une glycémie sous-optimale.<sup>2,71-73</sup> Une augmentation progressive et durable de l'HbA1c se produit avec les épisodes d'hypoglycémie sévère, contribuant à

une augmentation des complications à long terme.<sup>74</sup> Le dépistage systématique de la peur de l'hypoglycémie est important pour identifier ceux qui bénéficieraient d'une intervention en la matière.<sup>67</sup> L'enquête HFS (*Hypoglycemia Fear Survey*) a été adaptée pour les parents de jeunes enfants,<sup>75,76</sup> ainsi que les adolescents et les enfants.<sup>77</sup> Le CHI (*Children's Hypoglycemia Index*), développé indépendamment de la HFS, présente l'avantage supplémentaire d'inclure une échelle évaluant la peur de l'hypoglycémie dans des situations spécifiques, par exemple uniquement la nuit ou uniquement à l'école.<sup>78</sup>

Il a été montré que les interventions comportementales (thérapie cognitivo-comportementale) et la psycho-éducation réduisaient la peur de l'hypoglycémie chez l'adulte ; ces interventions peuvent être bénéfiques chez les enfants plus âgés, mais il n'existe pas d'études pédiatriques.<sup>67</sup> Les données pilotes d'une intervention comportementale en groupe chez les soignants d'enfants diabétiques ont montré une atténuation de la peur de l'hypoglycémie et du stress parental.<sup>79</sup> Outre l'intervention comportementale, la disponibilité de la SGC en temps réel<sup>80</sup> et d'algorithmes avec suspension et délivrance d'insuline automatisées<sup>4,81</sup> a le potentiel de réduire la peur de l'hypoglycémie, bien que les études soient limitées dans ce domaine.

**Tableau 2.** Signes et symptômes de l'hypoglycémie.

<b>Signes et symptômes autonomes</b>
Tremblements
Transpiration
Palpitations
Pâleur
<b>Signes et symptômes neuroglycopéniques</b>
Difficultés de concentration
Vision floue ou double
Vision des couleurs perturbée
Difficultés auditives
Trouble de l'élocution
Perturbations du jugement et confusion
Problèmes de mémoire à court terme
Faiblesse
Engourdissement
Vertiges
Manque de coordination et démarche instable
Perte de connaissance
Crises
<b>Signes et symptômes comportementaux</b>
Irritabilité
Comportement erratique
Agitation
Cauchemars
Pleurs inconsolables
<b>Symptômes non spécifiques</b>
Faim
Céphalées
Nausées
Fatigue

## 6. SIGNES ET SYMPTÔMES

L'hypoglycémie s'accompagne souvent de signes et de symptômes d'activation autonome (adrénergique) et/ou de dysfonctionnement neurologique dus à la carence cérébrale en glucose (neuroglycopénie),<sup>82</sup> comme indiqué dans le tableau 2. Lorsque la concentration de glucose dans le sang chute, les symptômes initiaux résultent de l'activation du système nerveux autonome et comprennent tremblements, sueurs, pâleur et palpitations. Chez les personnes en bonne santé sans diabète, ces symptômes se manifestent à une glycémie d'environ 3,9 mmol/l chez l'enfant et 3,2 mmol/l chez l'adulte.<sup>83</sup> Chez les personnes diabétiques, ce seuil dépendra toutefois de leur glycémie<sup>84-87</sup> avec un changement adaptatif du seuil glycémique pour l'apparition de symptômes à un taux plus élevé en cas d'hyperglycémie chronique et un taux plus faible en cas d'hypoglycémie chronique. Les symptômes neuroglycopéniques résultent de la carence en glucose du cerveau et comprennent : maux de tête, difficultés de concentration, vision floue, difficultés auditives, trouble de l'élocution et confusion. Les changements comportementaux tels qu'irritabilité, agitation, obstination, périodes de calme et crises de colère, peuvent être les symptômes prédominants, en particulier chez l'enfant de trois à six ans, et résulter d'une combinaison de réponses neuroglycopéniques et autonomes.<sup>88</sup> Dans cette tranche d'âge plus jeune, les signes observés sont plus importants et, à tous les âges, il existe une différence entre les symptômes ou les signes signalés et observés. Les symptômes dominants de l'hypoglycémie ont tendance à différer selon l'âge, la neuroglycopénie étant plus fréquente que les symptômes autonomes dans la population jeune.<sup>89</sup>

### **Réponses physiologiques chez l'enfant et l'adolescent**

Bien que de nombreuses réponses physiologiques soient similaires dans les diverses tranches d'âge, il est bien établi que les différences de développement et liées à l'âge chez les enfants et les adolescents peuvent être significatives. Le DCCT faisait mention d'un taux d'hypoglycémie sévère plus élevé chez l'adolescent que chez l'adulte, 86 contre 57 événements nécessitant une assistance par 100 patients-années<sup>20</sup> malgré un taux d'HbA1c plus élevé chez les adolescents. Plusieurs mécanismes physiologiques et comportementaux peuvent contribuer à cette différence. Il existe tout d'abord des facteurs comportementaux, notamment une implication variable dans les soins du diabète, associés à une glycémie sous-optimale chez les adolescents.<sup>90</sup> Deuxièmement, au cours de la puberté, les adolescents ayant ou non un DT1 sont plus insulino-résistants que les adultes.<sup>91</sup> Les réponses des hormones contre-régulatrices présentent aussi des différences quantitatives chez l'adolescent. Chez les personnes en bonne santé sans diabète, les symptômes hypoglycémiques se manifestent à une glycémie d'environ 3,9 mmol/l chez l'adolescent et 3,2 mmol/l chez l'adulte.<sup>83</sup> Chez les adolescents dont la glycémie est sous-optimale, ce taux de glucose peut être plus élevé (une étude le place à 4,9 mmol/l).<sup>83</sup> Les jeunes adultes atteints d'un DT1 traités de manière intensive déclenchent une contre-régulation et présentent des symptômes d'hypoglycémie à un taux de glucose inférieur à celui des personnes sous injections biquotidiennes.<sup>86</sup> À ce jour, presque toutes les études ont été réalisées chez les adolescents et les jeunes adultes, principalement en raison de la difficulté de mener des études

dans une tranche d'âge plus jeune. L'on sait donc peu de choses sur les réponses des pré-adolescents quant à savoir s'ils présentent une réponse similaire ou différente à l'hypoglycémie, bien qu'il existe des preuves qu'un cerveau en développement est plus sensible à l'influence des excursions glycémiques.<sup>92</sup>

## 7. ALTÉRATION DE LA PERCEPTION DES HYPOGLYCÉMIES

Chez les personnes en bonne santé sans diabète, la sécrétion d'insuline endogène est arrêtée et les hormones contre-régulatrices (glucagon, épinephrine et norépinephrine) sont libérées en réponse à l'hypoglycémie.<sup>93</sup> En revanche, chez les personnes diabétiques, il y a une perte progressive de la réponse du glucagon à l'hypoglycémie induite par l'insuline. Cette perte a été démontrée dès les 12 premiers mois suivant l'apparition du diabète et est complète à cinq ans dans la plupart des cas de DT1.<sup>94,95</sup> Les personnes diabétiques dépendent donc essentiellement de la réponse de l'épinephrine pour contrer l'effet hypoglycémiant de l'insuline. Les épisodes hypoglycémiques récurrents contribuent au développement de réponses hormonales contre-régulatrices défaillantes aux baisses ultérieures du taux de glucose et peuvent exacerber le problème, à savoir « l'hypoglycémie engendre l'hypoglycémie ».

Dans le syndrome d'altération de la perception des hypoglycémies qui concerne environ 25 % des adultes atteints de DT1, la capacité à détecter une hypoglycémie est diminuée ou absente.<sup>93</sup> Une prévalence également élevée (33 %) de cette perception altérée était rapportée chez l'enfant et l'adolescent en 2002, mais n'était plus que de 21 % en 2015.<sup>96,97</sup> Bien que la prévalence ait diminué, elle reste préoccupante pour une proportion importante d'adolescents.

L'altération de la perception des hypoglycémies est associée à l'abaissement des seuils glycémiques pour la libération d'hormones contre-régulatrices et l'apparition de symptômes. Une réduction des réponses de l'épinephrine multipliée par deux ou trois contribue à la dégradation des signaux d'alerte durant l'épisode hypoglycémique.<sup>98</sup> Cliniquement, cela se manifeste par la perte de certains symptômes au fil du temps. La perte des symptômes autonomes précède celle des symptômes neuroglycopeniques et les patients sont moins susceptibles de chercher à traiter une glycémie basse. Comme la perception de la glycémie basse est altérée, l'hypoglycémie se prolonge. Ces épisodes, s'ils passent inaperçus et durent, peuvent entraîner des crises.<sup>99</sup> Les personnes dont la perception des hypoglycémies est altérée ont un risque d'épisodes hypoglycémiques sévères six fois plus élevé.<sup>100</sup> Cela souligne la nécessité d'évaluer la perception des hypoglycémies dans le cadre de la prise en charge clinique. En la matière, les outils disponibles sont limités. Il n'est pas pratique de mesurer les réponses adrénergiques pendant une hypoglycémie pour identifier une altération de la perception des hypoglycémies. Ainsi, ont été développés comme mesures de substitution des questionnaires qui peuvent être soumis aux enfants plus âgés capables d'y répondre eux-mêmes. Les questionnaires de Gold à une seule question,<sup>100</sup> de Clarke à huit questions<sup>101</sup> et de

Clarke modifié à six questions<sup>96,97</sup> ont été utilisés pour identifier les enfants chez qui la perception des hypoglycémies est altérée. Le questionnaire de Clarke présente une plus grande spécificité que celui de Gold pour ce qui est de la prédiction d'une hypoglycémie cliniquement significative.<sup>102,103</sup> Bien qu'un score supérieur ou égal à 4 implique une perception altérée des hypoglycémies sur ces mesures, il est important de reconnaître que cette altération n'est pas un phénomène « tout ou rien », mais reflète un continuum dans lequel peuvent coexister différents degrés de perception.

Le seuil glycémique pour l'activation des signes et symptômes autonomes est lié à l'état glycémique, aux antécédents d'hypoglycémie, à l'activité physique récente et au sommeil. Une gestion rigoureuse de la glycémie conduit à des adaptations qui altèrent les réponses contre-régulatrices<sup>104</sup>, un taux de glucose inférieur étant requis pour provoquer une réponse de l'épinephrine.<sup>87</sup> Un épisode hypoglycémique antérieur peut diminuer la réponse symptomatique et autonome à une hypoglycémie ultérieure, ce qui augmente à son tour le risque d'hypoglycémie sévère subséquente.<sup>105</sup> De même, une activité physique d'intensité modérée atténue également la réponse hormonale à une hypoglycémie ultérieure.<sup>106</sup> Les épisodes hypoglycémiques les plus sévères ont lieu la nuit, car le sommeil réduit les réponses hormonales de contre-régulation à l'hypoglycémie chez les personnes aussi bien diabétiques que non diabétiques.<sup>107</sup> En revanche, le seuil glycémique pour la neuroglycopenie ne semble pas varier autant avec la glycémie ou un événement hypoglycémique antérieur.<sup>83,108,109</sup> Le seuil glycémique pour le dysfonctionnement cognitif peut être déclenché avant l'activation autonome, de même que les symptômes associés à la perception altérée des hypoglycémies.

La cause de l'altération de la perception des hypoglycémies n'est pas bien comprise. Le « syndrome de défaillance autonome associée à l'hypoglycémie » résultant d'une défaillance de la contre-régulation à médiation centrale est l'un des mécanismes suggérés,<sup>110</sup> bien que le terme puisse être trompeur car le système autonome n'est pas défaillant. Au contraire, les hypoglycémies récurrentes entraînent un processus d'adaptation appelé « accoutumance », c'est-à-dire que la perception altérée des hypoglycémies peut représenter une réponse habituelle à l'hypoglycémie.<sup>111,112</sup> Une réponse habituelle peut par ailleurs être temporairement inversée par l'introduction d'un stimulus (désaccoutumance) nouveau (hétérotypique). Les résultats préliminaires d'une étude récente réalisée dans un modèle de rongeur ont démontré qu'une seule série d'exercices d'intensité élevée avait rétabli les réponses contre-régulatrices à l'hypoglycémie induite dès le jour suivant<sup>113</sup> – et chez les personnes atteintes de DT1 et ayant une perception altérée des hypoglycémies.<sup>114</sup>

Cette dernière peut être inversée en évitant les hypoglycémies pendant deux à trois semaines,<sup>115</sup> mais cela peut être difficile à mettre en œuvre et, jusqu'à récemment, n'a pas été réalisable en contexte clinique avec les traitements actuels. Les options thérapeutiques sont limitées, bien qu'une éducation structurée soit bénéfique pour certains.<sup>116</sup> Les progrès technologiques pourraient avoir un rôle à jouer dans l'utilisation de la SGC,<sup>117</sup> d'une pompe augmentée par capteur avec des fonctions de suspension en cas de glycémie basse<sup>4,118</sup> ou de systèmes en boucle fermée hybride.<sup>119</sup>

## 8. FACTEURS DE RISQUE D'HYPOGLYCÉMIE

Ces facteurs peuvent être classés en modifiables et non modifiables ; la plupart sont modifiables. Le jeune âge (en raison de l'incapacité à communiquer les symptômes) et un diabète prolongé (parce qu'il est associé à une perception altérée des hypoglycémies) augmentent le risque d'hypoglycémie. Ont aussi été mentionnés l'accès limité à l'assurance privée et un manque de dispositifs d'accès à la technologie à l'échelle du pays.<sup>22</sup> Le principal facteur de risque d'hypoglycémie est une inadéquation entre l'insuline administrée et les aliments consommés. L'excès d'insuline pourrait être dû à une augmentation des doses en raison d'une mauvaise compréhension du type et de l'action de l'insuline, à une administration accidentelle, à une prise alimentaire moindre ou des repas manqués et à des situations où l'utilisation de glucose augmente (pendant l'activité physique) ou la production de glucose endogène diminue (après la consommation d'alcool).

### **Hypoglycémies récurrentes**

Pour la majorité des enfants atteints de DT1 ayant des hypoglycémies sévères, les événements sont isolés. Néanmoins, certains subissent des épisodes récurrents. Après un épisode d'hypoglycémie sévère, le risque de récurrence reste supérieur jusqu'à l'âge de quatre ans par rapport aux enfants qui n'ont jamais connu d'hypoglycémie sévère.<sup>74</sup> Lorsque l'hypoglycémie est récurrente, il est important d'exclure l'altération de la perception des hypoglycémies, de même que les maladies auto-immunes coexistantes telles que l'hypothyroïdie subclinique,<sup>120</sup> la maladie cœliaque<sup>121</sup> et la maladie d'Addison.<sup>122,123</sup> Dans de rares circonstances, l'auto-administration subreptice d'insuline provoque une hypoglycémie sévère répétée et inexplicite et doit être considérée comme un signe de détresse psychologique<sup>124,125</sup> avec des facteurs de risque sous-jacents, notamment troubles de l'alimentation (anorexie et boulimie) et dépression. Les facteurs cliniques associés à un risque accru d'hypoglycémie sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3.** Facteurs cliniques associés à l'hypoglycémie.

<b>Facteurs précipitants</b>
Excès d'insuline
Prise alimentaire réduite
Activité physique
Sommeil
Consommation d'alcool
<b>Facteurs de risque</b>
Perception altérée des hypoglycémies
Antécédents d'hypoglycémie sévère
Durée du diabète
<b>Comorbidités</b>
Maladie cœliaque
Maladie d'Addison
Hypothyroïdie
Détresse psychologique

### **Activité physique**

La réponse du glucose à l'activité physique est affectée par de nombreux facteurs, notamment la durée, l'intensité et le type d'exercice physique, le moment de la journée où l'activité est pratiquée, les taux plasmatiques de glucose et d'insuline et la disponibilité des compléments et des réserves glucidiques.<sup>126</sup> Le risque d'hypoglycémie est accru pendant l'activité physique d'intensité modérée, immédiatement après ainsi que dans les 7 à 11 heures qui suivent.<sup>127</sup> La physiopathologie de l'hypoglycémie post-activité physique est multifactorielle et comprend une absorption accrue de l'insuline, une sensibilité accrue à l'insuline, une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose avec épuisement des réserves de glycogène et des déficits hormonaux de contre-régulation induits par l'activité physique. De plus, les enfants recevant des doses d'insuline fixes sont « à triple risque » d'hypoglycémie les nuits suivant l'activité physique pour les raisons suivantes : augmentation de l'utilisation périphérique du glucose avec l'activité physique, altération des réponses des hormones contre-régulatrices pendant le sommeil et concentrations insuliniques inchangées liées au schéma thérapeutique.<sup>128</sup> Les directives thérapeutiques visant à faciliter la pratique d'une activité physique sont mises à jour dans cette édition des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD (cf. chapitre 14 sur l'activité physique chez l'enfant et l'adolescent diabétique).

### **Alcool**

L'alcool inhibe la gluconéogenèse<sup>129</sup> et une hypoglycémie peut survenir en cas d'apport insuffisant en glucides. En outre, les symptômes de l'hypoglycémie peuvent être masqués par les effets grisants de l'alcool. La consommation d'alcool même modérée peut atténuer la perception des hypoglycémies et altérer la réponse contre-régulatrice à l'hypoglycémie induite par l'insuline.<sup>130</sup> Outre les effets aigus, une consommation modérée d'alcool le soir est associée à une réduction de la sécrétion nocturne d'hormone de croissance et peut augmenter le risque d'hypoglycémie le matin suivant.<sup>131</sup> Bien qu'évoquée, la hausse de la sensibilité à l'insuline avec la consommation d'alcool reste peu concluante.<sup>132</sup>

### **Hypoglycémie nocturne**

Le groupe d'étude sur la SGC de la *Juvenile Diabetes Research Foundation* (JDRF) a décrit en 2010 une hypoglycémie nocturne prolongée fréquente pendant 8,5 % des nuits chez les enfants et les adultes, les épisodes étant plus longs chez les enfants.<sup>133</sup> Dans cette étude, le temps moyen passé en hypoglycémie nocturne (< 60 mg/dl) était de 81 minutes. Près de la moitié de ces épisodes n'ont pas été détectés par les soignants ou les patients eux-mêmes.<sup>134,135</sup> Les réponses contre-régulatrices à l'hypoglycémie sont atténuées pendant le sommeil<sup>107,136,137</sup> et les personnes atteintes de DT1 sont beaucoup moins susceptibles d'être réveillées par une hypoglycémie que les personnes non diabétiques.<sup>107</sup> Ce point est important, car une hypoglycémie nocturne prolongée peut conduire à des convulsions.<sup>99</sup> Une hypoglycémie nocturne doit être suspectée si la glycémie avant le petit déjeuner est basse et/ou en cas de confusion, de cauchemars ou de convulsions nocturnes, ou si des troubles de la pensée, une léthargie, une altération de l'humeur ou des maux de tête sont signalés au réveil.<sup>138</sup> Il est recommandé de surveiller les taux de glucose nocturnes, en particulier s'il existe un facteur de risque

supplémentaire pouvant prédisposer aux hypoglycémies nocturnes. Un âge plus jeune, des taux d'HbA1c plus bas, la pratique d'une activité physique la veille et une hypoglycémie sont associés à une fréquence supérieure d'hypoglycémie nocturne.<sup>139</sup>

Des études menées sur l'hypoglycémie nocturne chez l'enfant n'ont pas permis d'identifier une valeur glycémique qui pourrait prédire de manière fiable un faible risque d'hypoglycémie. Dans une étude faisant appel à la SGC pour détecter les hypoglycémies nocturnes, l'incidence de l'hypoglycémie était multipliée par deux, 45 % contre 22 %, avec une glycémie au coucher inférieure ou égale à 5,5 mmol/l (100 mg/dl).<sup>140</sup> De même, la glycémie à jeun était significativement plus basse (6,6 mmol/l ; 118 mg/dl) chez les personnes présentant des hypoglycémies que chez celles qui n'en avaient pas (9,9 mmol/l ; 179 mg/dl).<sup>141</sup> En revanche, chez les enfants sous insulinothérapie soluble et isophane (NPH) deux fois par jour, l'hypoglycémie était partiellement prédite par une glycémie à minuit inférieure à 7,2 mmol/l (130 mg/dl).<sup>142</sup>

Pour réduire les hypoglycémies nocturnes, une collation glucidique avant le coucher pour les enfants recevant des injections d'insuline a été recommandée sur la base d'études portant sur des insulines à action intermédiaire avec un pic d'action entre 4 et 12 heures et une durée d'action de 16 à 24 heures.<sup>143</sup> Le recours aux analogues de l'insuline à action prolongée (glargine et détémir entre autres), en raison de leur pic d'effet moins prononcé, ont réduit les hypoglycémies nocturnes.<sup>144</sup> Ainsi, des collations supplémentaires peuvent ne pas être utiles<sup>145</sup> et la mise en place de repas avant le coucher peut contribuer à l'hyperglycémie nocturne et ajouter des calories inutiles favorisant la prise de poids. La recommandation relative aux collations avant le coucher n'est pas obligatoire et devrait être adaptée à l'échelle individuelle.<sup>145</sup> Les nouveaux analogues de l'insuline, comme l'insuline dégludec basale à action ultralongue, ont le potentiel de fournir une glycémie similaire tout en réduisant le risque d'hypoglycémie nocturne.<sup>146</sup>

Les hypoglycémies nocturnes sont moins fréquentes avec le traitement par pompe et le déclin s'est accentué avec l'usage de pompes dotées d'algorithmes de régulation qui suspendent l'insuline basale en cas d'hypoglycémie<sup>4</sup> détectée ou prédite par capteur<sup>147</sup> et des systèmes en boucle fermée hybride.

## 9. TRAITEMENT DE L'HYPOGLYCÉMIE

L'éducation thérapeutique du patient diabétique doit se concentrer sur la reconnaissance des facteurs précipitants et de risque d'hypoglycémie, la capacité à détecter les symptômes subtils, l'importance de confirmer une glycémie basse par la surveillance, un traitement approprié des hypoglycémies et des approches de prévention des événements futurs. La figure 1 décrit la gestion de l'hypoglycémie.

L'hypoglycémie peut être détectée par ASG ou SGC. L'utilisation des données de glucose du capteur des nouveaux dispositifs de SGC étalonnés en usine est approuvée pour la prise de décisions liées au diabète. Un test de glycémie capillaire est toutefois recommandé en cas de suspicion d'inadéquation entre les attentes cliniques et

le taux de glucose du capteur. De même, la glycémie doit toujours être vérifiée si l'enfant est symptomatique ou présente des signes d'hypoglycémie. Si le taux de glucose est inférieur à 3,9 mmol/l (70 mg/dl), des mesures correctives sont recommandées pour éviter une nouvelle baisse. Chez l'adulte, 20 g de glucides sous forme de comprimés de glucose augmentaient les taux de glucose d'environ 2,5 à 3,6 mmol/l (45 à 65 mg/dl) à 45 minutes.<sup>148-150</sup> Cela a été extrapolé à 0,3 g/kg chez les enfants, ce qui équivaut à environ 9 g de glucose pour un enfant de 30 kg et 15 g pour un enfant de 50 kg. Une étude pédiatrique a confirmé que 0,3 g/kg de préparations contenant des glucides à action rapide (comprimés de glucose, jus d'orange) normalisait efficacement l'hypoglycémie chez la plupart des enfants et augmentait la glycémie médiane de 1 à 1,3 mmol/l en 10 minutes et de 2 à 2,1 mmol/l en 15 minutes sans hyperglycémie de rebond au repas suivant.<sup>151</sup> Une approche similaire fondée sur le poids s'est également révélée efficace chez les enfants sous pompes à insuline.<sup>152</sup> Chez les enfants sous traitement par pompe, il est par ailleurs recommandé de suspendre l'administration d'insuline basale si le taux de glucose est inférieur à 3 mmol/l. À ce jour, aucune étude n'a examiné la quantité de glucides nécessaire pour traiter une hypoglycémie chez les enfants ayant recours à des systèmes de délivrance automatisée d'insuline qui suspendent l'administration d'insuline basale en cas de prédiction d'hypoglycémie ou à des systèmes en boucle fermée. L'approche actuelle de gestion standard des hypoglycémies peut provoquer une hyperglycémie de rebond<sup>153</sup> ; il faut donc envisager de traiter l'hypoglycémie avec moins de glucose (5 à 10 g par exemple)<sup>153,154</sup> ou environ la moitié de la quantité de glucose utilisée pour le traitement standard.

Le choix de la source de glucides est un aspect important à prendre en considération pour le traitement de l'hypoglycémie. Dans la pratique clinique, les produits contenant du glucose sont recommandés pour un traitement immédiat en raison de leur absorption rapide par l'intestin. Il est important de vérifier la quantité de glucose dans le produit pour s'assurer qu'un traitement adéquat est fourni. En l'absence de comprimés de glucose, des sucres alimentaires peuvent être utilisés. Les comprimés de glucose entraînent un taux de normalisation de l'hypoglycémie symptomatique 15 minutes après l'ingestion plus élevé que les sucres alimentaires (bonbons durs, sucre ordinaire, bonbons type Dragibus, jus de fruits). S'il est disponible, le traitement à base de glucose doit être privilégié.<sup>155</sup>

Bien que 15 g de « glucides » soient recommandés par l'ADA<sup>156</sup> pour le traitement de première intention, il est important de noter que la dose requise pour les sucres alimentaires n'est pas établie et peut être supérieure à celle du glucose. Par exemple, 40 g de glucides sous forme de jus entraînent approximativement la même augmentation que 20 g de comprimés de glucose.<sup>148</sup> De même, il faut une plus grande quantité de saccharose que de glucose par voie orale pour obtenir la même hausse de la concentration de glucose dans le sang.<sup>149</sup> Husband *et al.* ont indiqué que les traitements à base de glucose et de saccharose permettaient de rapidement normaliser l'hypoglycémie, alors que le traitement à base de fructose (jus de fruits) était moins efficace.<sup>157</sup> De même, il a été mentionné que le miel et les jus de fruits étaient plus efficaces qu'un morceau de sucre (saccharose).<sup>158</sup> Le miel contient près de 70 % de fructose et de glucose comme sucres principaux, bien que la

composition diffère selon l'origine géographique, ce qui peut entraîner une variabilité de la réponse. Les bonbons type Dragibus contiennent du sirop de glucose et, bien qu'ils provoquent une augmentation des taux de glucose, la normalisation de l'hypoglycémie est plus lente.<sup>151</sup> Si une boisson gazeuse est utilisée pour le traitement, il faut choisir une boisson normale et non sans sucre ou diététique.

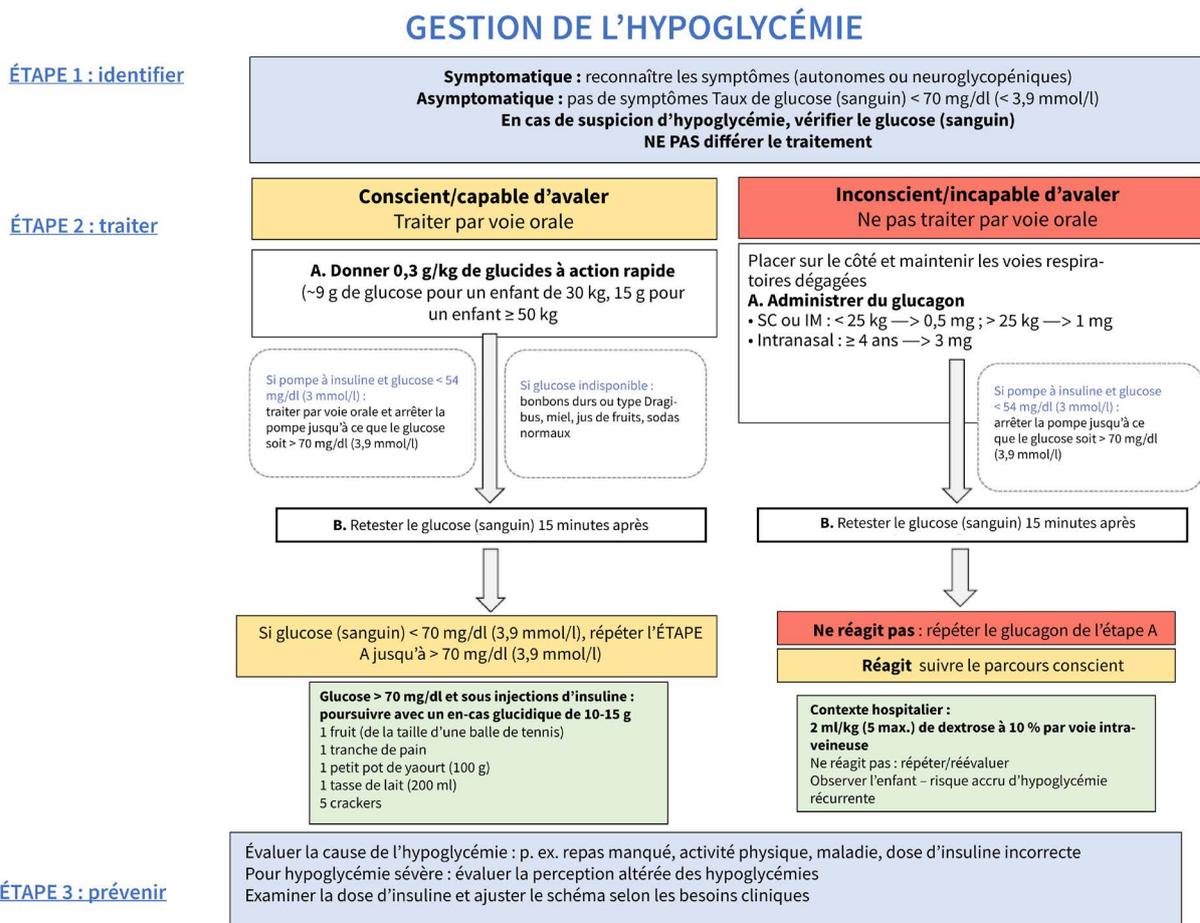
Les sucres alimentaires sont généralement déconseillés pour éviter toute confusion entre « traitement » et « friandises » et le potentiel d'induction hypoglycémique de ces friandises. En outre, les glucides complexes ou les aliments contenant des matières grasses (chocolat) qui retardent l'absorption intestinale et ralentissent l'absorption du glucose doivent être évités comme traitement initial de l'hypoglycémie. Le lait entier contenant 20 g de glucides (435 ml) entraîne une réponse minimale avec une augmentation d'environ 1 mmol/l (18 mg/dl).<sup>148</sup>

La glycémie doit être réévaluée 15 minutes après le traitement.<sup>159</sup> En l'absence de réponse ou de réponse adéquate, le traitement

par voie orale ci-dessus doit être répété. Il est important d'avoir conscience du décalage physiologique de la hausse et de la baisse des niveaux de glucose du capteur chez les enfants utilisant la SGC.<sup>160</sup> La décision de répéter le traitement ne doit pas reposer sur un faible taux de glucose du capteur après 15 minutes, à moins qu'une mesure capillaire ne confirme la persistance de l'hypoglycémie. Une fois que l'hypoglycémie se normalise, l'enfant doit prendre le repas ou l'en-cas habituel s'il est l'heure de le prendre; sinon, un en-cas glucidique (15 g) à action plus lente, comme du pain, du lait, des biscuits ou des fruits, doit être consommé. Ce n'est cependant pas toujours nécessaire, en particulier lors de l'utilisation d'une pompe à insuline.

La quantité de glucides requise pour orienter le traitement dépendra également de la taille de l'enfant, du type d'insulinothérapie, de l'insuline résiduelle active et du moment et de l'intensité de l'activité physique pratiquée précédemment.<sup>148,161</sup> Il est important d'éduquer l'enfant/le soignant à prendre en considération les facteurs qui ont conduit à l'hypoglycémie.

Figure 1. Gestion de l'hypoglycémie.



### Hypoglycémie sévère

Une hypoglycémie sévère nécessite un traitement en urgence. Si l'enfant est inconscient ou incapable d'avaler, il est possible de normaliser l'hypoglycémie en toute sécurité par l'administration de glucagon, un agent puissant et efficace pouvant être administré par

voie intraveineuse, intranasale, intramusculaire ou sous-cutanée.<sup>162</sup> Le tableau 4 présente une liste des formes de glucagon disponibles.

Le glucagon recombinant est disponible sous forme de poudre lyophilisée mélangée à un diluant aqueux à une concentration de 1 mg/ml. Les kits de glucagon de secours disponibles dans le commerce sont

entre autres : GlucaGen® HypoKit 1 mg (Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark) et Glucagon Emergency Rescue Kit (Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, États-Unis). La dose de glucagon recommandée est fonction du poids : 1 mg pour les adultes et les enfants pesant plus de

25 kg et 0,5 mg pour les enfants de moins de 25 kg (selon les directives de fabrication de Novo Nordisk) tandis que la limite de poids d'Eli Lilly est de 20 kg. Les preuves à l'appui de ces recommandations ne sont pas claires.

**Tableau 4.** Formes de glucagon disponibles pour le traitement de l'hypoglycémie.

Produit	Préparation	Voie	Dose	Âges
Glucagon	1 mg/ml Poudre lyophilisée à reconstituer avec le diluant	SC/IM	1 mg : enfants > 25 kg 0,5 mg : enfants < 25 kg	Tous âges confondus
Baqsimi	Glucagon 3 mg, poudre nasale	Intranasale	3 mg	> 4 ans
Dasiglucagon	0,6 mg/0,6 ml Seringue préremplie ou auto-injecteur	SC	0,6 mg	≥ 6 ans
Gvoke Hypopen	0,5 mg, 1 mg Seringue préremplie ou auto-injecteur	SC	1 mg : enfants > 45 kg 0,5 mg : enfants < 45 kg	> 2 ans

Le glucagon provoque souvent des nausées et des vomissements lors de la reprise de connaissance et il est donc important de poursuivre l'observation étroite et la surveillance de la glycémie après le traitement.<sup>163</sup> La fréquence des effets indésirables augmente avec les doses répétées. L'efficacité du glucagon dépend de la présence adéquate de glycogène hépatique. Ainsi, le glucagon devrait être moins efficace en cas d'hypoglycémie associée à un jeûne prolongé. Dans ces circonstances, il faut privilégier le glucose parentéral.<sup>163</sup> Les préparations actuellement disponibles nécessitent une reconstitution du glucagon avec un diluant stérile et les parents et les soignants doivent donc recevoir des instructions sur la préparation et l'administration du glucagon. Le glucagon étant rarement utilisé, il faut régulièrement revoir avec les parents et les soignants quand et comment l'administrer. La nécessité de reconstituer le glucagon en poudre avant utilisation est une difficulté connue qui peut retarder ou empêcher l'administration. Pour lever cet obstacle, une préparation intranasale à usage unique est maintenant disponible sous forme de dispositif sans aiguille délivrant du glucagon pour le traitement de l'hypoglycémie sévère chez l'enfant<sup>164</sup> et l'adulte<sup>165,166</sup> atteints de DT1. Une méta-analyse récente a indiqué que le glucagon intranasal et le glucagon SC/IM étaient tout aussi efficaces dans la normalisation de l'hypoglycémie chez les personnes conscientes.<sup>167</sup> La préparation intranasale peut provoquer des maux de tête, une gêne des voies aériennes supérieures, un larmolement ou une congestion nasale en plus des effets secondaires types du glucagon.<sup>164</sup> Une dose unique de 3 mg est utilisée chez les enfants (≥ 4 ans) et les adultes atteints de DT1.<sup>168</sup> L'administration intranasale de glucagon est plus rapide et comporte un taux de réussite beaucoup plus élevé que le glucagon injectable pour l'administration de la dose complète avec moins d'erreurs.<sup>169</sup> Récemment, le dasiglucagon a également reçu l'autorisation réglementaire.<sup>170</sup> Le dasiglucagon, un analogue du glucagon soluble et stable, disponible sous forme de stylo prêt à l'emploi à 0,6 mg, a permis une normalisation rapide et efficace de l'hypoglycémie chez les enfants (≥ 6 ans)<sup>171</sup> et les adultes<sup>172</sup> atteints de DT1 ; les effets secondaires étaient comparables à ceux du glucagon IM. Un auto-injecteur SC prémélangé, Gvoke HypoPen® (glucagon liquide

stable), est également disponible et indiqué pour les enfants de plus de deux ans.<sup>173,174</sup> La disponibilité des différentes formes de glucagon varie selon les régions du monde et l'accès à ces formes de traitement de l'hypoglycémie peut être limité dans les milieux à faibles ressources.

En milieu hospitalier, du glucose ou du glucagon par voie intraveineuse peut être administré. Le glucose intraveineux doit être administré par du personnel formé, pendant plusieurs minutes pour normaliser l'hypoglycémie. La dose recommandée est de 0,2 g/kg de glucose, ce qui équivaut à 2 ml/kg de dextrose à 10 % avec une dose maximale de 0,5 g/kg de poids corporel (5 ml/kg). Comme des concentrations élevées provoquent une sclérose des veines périphériques, la concentration maximale pouvant être administrée par voie veineuse périphérique est du dextrose à 25 %. Une administration rapide ou une concentration excessive (dextrose à 50 %) peut entraîner un changement osmotique rapide avec un risque de lésion cérébrale hyperosmolaire.<sup>175</sup> Le dextrose à 10 % est efficace et sûr et donc recommandé pour la prise en charge.<sup>176</sup> En cas d'hypoglycémie récurrente, l'enfant aura besoin de glucides oraux supplémentaires et/ou d'une perfusion intraveineuse de dextrose à 10 % pour un débit de perfusion de glucose de 2 à 5 mg/kg/min (1,2 à 3,0 ml/kg/h). Les événements prédisposants qui ont conduit à l'événement sévère doivent être évalués pour prévenir les événements futurs. Les soignants doivent être conscients qu'à la suite d'un événement hypoglycémique sévère, l'enfant sera exposé à un risque plus élevé d'un événement futur et qu'il peut être approprié de modifier l'insulinothérapie.

Le glucagon n'est pas facilement disponible dans les pays aux ressources limitées. Le sucre ou toute autre substance pulvérulente ou les liquides clairs tels qu'une solution de glucose ou du miel ne doivent pas être administrés de force à un enfant semi-inconscient ou inconscient. L'enfant doit être mis en position latérale pour éviter la fausse route et une pâte épaisse de glucose (poudre de glucose avec quelques gouttes d'eau ou sucre ordinaire écrasé ayant une consistance de glaçage épais) doit être étalée à l'intérieur de la joue au sol ; l'efficacité de cette pratique est anecdotique. Bien qu'une étude précédente portant sur des volontaires adultes en bonne santé ait

démonstré une mauvaise absorption buccale du glucose,<sup>177</sup> le glucose sublingual s'est révélé être une méthode adaptée aux enfants pour augmenter la glycémie chez ceux atteints de paludisme et gravement malades.<sup>178</sup> Dans les situations où il existe un risque de fausse route et où l'abord intraveineux n'est pas possible, les solutions de glucose parentérales peuvent être administrées par sonde nasogastrique.<sup>179</sup>

#### **Glucagon en minidose**

Les enfants ayant une maladie gastro-intestinale et/ou chez qui la prise glucidique par voie orale est difficile et dont la glycémie est inférieure ou égale à 4,4 mmol/l peuvent bénéficier d'une minidose de glucagon injectée par leurs soignants pour éviter une hypoglycémie imminente et une hospitalisation.<sup>162,180</sup> La dose de glucagon reconstitué est administrée par voie sous-cutanée à l'aide d'une seringue à insuline de 100 U (1 unité ≈ 10 µg de glucagon) et fonction de l'âge : 2 unités (20 µg) pour les enfants jusqu'à deux ans inclus et 1 unité/an pour les enfants de 3 à 15 ans (avec une dose maximale de 150 µg ou 15 unités). Si la glycémie n'augmente pas au cours des 30 premières minutes, une nouvelle injection doit être pratiquée en utilisant deux fois la dose initiale. La minidose de glucagon a entraîné une augmentation du glucose de 3,3 à 5 mmol/l (60 à 90 mg/dl) dans les 30 minutes suivant l'administration, avec une augmentation moyenne de 4,7 mmol/l.<sup>162</sup>

## 10. RÔLE DE LA TECHNOLOGIE DANS LA RÉDUCTION DES HYPOGLYCÉMIES

Les progrès technologiques rapides dans la prise en charge du diabète avec des systèmes de SGC autonomes ou des systèmes avec SGC et pompe à insuline intégrées ont permis aux personnes atteintes de DT1 de réduire davantage la fréquence des hypoglycémies. De nombreux dispositifs technologiques sont disponibles ; le choix du dispositif doit néanmoins être une décision fondée sur un dialogue entre le professionnel de santé et le patient diabétique. Des recommandations et des directives plus détaillées pour la pompe et la SGC sont abordées dans les chapitres respectifs des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD (cf. chapitre 16 sur les technologies du diabète et la surveillance de la glycémie et chapitre 17 sur les technologies du diabète et l'administration d'insuline).

#### **Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI)**

Le recours à la PSCI peut réduire les hypoglycémies. Une méta-analyse a montré que le traitement par pompe chez l'enfant pouvait être meilleur que les injections dans la baisse de l'incidence d'hypoglycémie sévère.<sup>181</sup> Par rapport aux injections, un risque plus faible d'hypoglycémie sévère était associé à la PSCI dans les registres T1D Exchange<sup>182</sup> et DPV,<sup>183</sup> ainsi que le registre pédiatrique international SWEET.<sup>184</sup>

#### **Surveillance du glucose en continu : systèmes autonomes**

Des études ont montré une réduction du temps passé en hypoglycémie avec une baisse concomitante de l'HbA1c grâce à l'utilisation de la SGC chez l'enfant et l'adulte.<sup>185-187</sup> Avec l'instauration de la SGC, les hypoglycémies sévères avaient tendance à diminuer dans les registres DPV et T1D Exchange.<sup>8,182</sup> Les capteurs avec alertes prédictives peuvent encore faire diminuer les hypoglycémies.<sup>188</sup> Ces alertes avec surveillance du glucose en temps réel peuvent aussi

contribuer à réduire la peur de l'hypoglycémie des parents.<sup>80</sup> La SGC à balayage intermittent (sans alertes) a par ailleurs le potentiel de réduire les hypoglycémies.<sup>189</sup> Cette réduction est toutefois plus importante avec la SGC en temps réel<sup>190</sup> qui pourrait représenter un meilleur outil de gestion pour les personnes à haut risque d'hypoglycémie.

#### **Traitement par pompe augmentée par capteur avec suspension en cas de glycémie basse réelle ou prédite**

L'intégration d'algorithmes dans le traitement par pompe augmentée par capteur réduit encore le temps passé en hypoglycémie en raison de la suspension de l'administration d'insuline basale en cas d'hypoglycémie réelle (Arrêt hypo)<sup>118,191</sup> et prédite (Arrêt avant hypo).<sup>4,192</sup> Les systèmes de gestion prédictive de l'hypoglycémie (*Predictive Low Glucose Management* ou PLGM) comprennent le système PLGM de Medtronic et la technologie Tandem Basal IQ. Le système PLGM de Medtronic interrompt l'administration d'insuline basale lorsque le glucose du capteur se situe dans les 3,9 mmol/l (70 mg/dl) au-dessus de la limite basse définie par le patient et devrait être à 1,1 mmol/l (20 mg/dl) au-dessus de cette limite dans 30 minutes. Après l'arrêt de la pompe et en l'absence d'interférence de l'utilisateur, la perfusion d'insuline reprend après une période d'interruption maximale de deux heures ou plus tôt si les paramètres de reprise automatique sont respectés. Des études prospectives et rétrospectives ont montré que le système PLGM faisait diminuer les hypoglycémies.<sup>4,6,193,194</sup> Au cours de l'étude de six mois, le temps passé en hypoglycémie inférieure à 3,5 mmol/l a baissé de 2,8 % à l'inclusion à 1,5 % contre une baisse de 3 % à 2,6 % avec le traitement par pompe augmentée par capteur, ce qui représente une réduction de près de 50 % des hypoglycémies.<sup>4</sup>

La technologie Tandem Basal IQ, disponible avec les pompes Dexcom G6<sup>®</sup> CGM et Tandem t:slim X2, fait appel à un algorithme de régression linéaire qui s'appuie sur les quatre dernières valeurs de glucose du capteur pour prédire le taux de glucose du capteur dans 30 minutes. Elle suspend l'administration d'insuline basale lorsqu'il est prévu que le glucose du capteur se situe à 4,4 mmol/l (80 mg/dl) dans 30 minutes ou lorsque le glucose du capteur actuel est inférieur à 3,9 mmol/l (70 mg/dl). Au cours de la période de trois semaines sous PGLM, le temps passé en hypoglycémie inférieure à 3,9 mmol/l a baissé de 3,6 % à l'inclusion à 2,6 %, comparativement à 3,2 % avec un traitement par pompe augmentée par capteur, ce qui représente une réduction relative de 31 % des hypoglycémies.<sup>192</sup> La reprise de l'insuline est plus agressive et il n'y avait donc pas de différence entre les deux groupes dans les taux moyens de glucose du capteur ou le temps passé en hyperglycémie.<sup>192</sup>

#### **Systèmes en boucle fermée hybride**

La délivrance automatisée d'insuline offre la possibilité d'atténuer les importantes excursions glycémiques associées au traitement conventionnel. Ces systèmes font appel à un algorithme de régulation qui augmente et diminue automatiquement et continuellement la délivrance sous-cutanée d'insuline en fonction des taux de glucose du capteur en temps réel. Plusieurs systèmes sont disponibles, mais tous n'ont pas obligatoirement obtenu l'autorisation des autorités réglementaires nationales : les systèmes 670G/770G<sup>195,196</sup> et 780G<sup>197</sup> de Medtronic avec algorithme avancé sont approuvés pour un usage pédiatrique au-delà de l'âge de sept ans, Control IQ (Tandem Inc., San Diego, Californie)<sup>198,199</sup> au-delà de l'âge de six ans et l'application

interopérable CamAPS FX<sup>119,200-202</sup> (CamDiab, Cambridge, Royaume-Uni) au-delà de l'âge d'un an. Ces systèmes en boucle fermée hybride nécessitent la saisie par l'utilisateur des bolus d'insuline pour les repas, plus ou moins les corrections. Tant dans les essais cliniques que dans les études observationnelles, ces systèmes ont constamment montré une réduction du temps passé en hypoglycémie tout en améliorant le temps passé dans la plage cible.<sup>195,196,198,203,204</sup> L'amélioration de la variabilité glycémique, en particulier la nuit, avec moins d'hypoglycémies pourrait améliorer le sommeil et la qualité de vie des enfants et de leurs parents.<sup>205</sup> En cas de perception altérée des hypoglycémies, ces systèmes présentent le potentiel d'améliorer la perception.<sup>119</sup> L'utilisation de systèmes en boucle fermée chez les personnes ayant une perception altérée a montré une baisse des hypoglycémies avec des scores autodéclarés plus élevés pendant l'hypoglycémie contrôlée. Cela n'a toutefois pas été associé à une amélioration des réponses hormonales contre-régulatrices, ce qui pourrait être dû à l'utilisation du système pendant une période relativement courte (huit semaines).<sup>119</sup> Les progrès dans ce domaine se poursuivent en vue d'un système en boucle fermée entièrement automatisé capable d'améliorer les résultats glycémiques et de réduire le fardeau de la maladie pour les personnes atteintes de DT1.

## 11. RÉSUMÉ

La prise en charge du diabète doit optimiser la glycémie avec un minimum d'hypoglycémies en vue de répercussions positives sur la qualité de vie. L'éducation et la gestion des hypoglycémies sont fondamentales dans la prise en charge des enfants atteints de DT1. Cette directive propose une approche fondée sur des données probantes pour la gestion de l'hypoglycémie.

## Références:

1. Cryer PE. Hypoglycemia: still the limiting factor in the glycemic management of diabetes. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2008;14(6):750-756.
2. Johnson SR, Cooper MN, Davis EA, Jones TW. Hypoglycaemia, fear of hypoglycaemia and quality of life in children with Type 1 diabetes and their parents. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2013;30(9):1126-1131.
3. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes care*. 2015;38(8):1583-1591.
4. Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, et al. Reduction in Hypoglycemia With the Predictive Low-Glucose Management System: A Long-term Randomized Controlled Trial in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes care*. 2018;41(2):303-310.
5. Battelino T, Nimri R, Dovc K, Phillip M, Bratina N. Prevention of Hypoglycemia With Predictive Low Glucose Insulin Suspension in Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes care*. 2017;40(6):764-770.
6. Biester T, Kordonouri O, Holder M, et al. "Let the Algorithm Do the Work": Reduction of Hypoglycemia Using Sensor-Augmented Pump Therapy with Predictive Insulin Suspension (SmartGuard) in Pediatric Type 1 Diabetes Patients. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(3):173-182.
7. Haynes A, Hermann JM, Clapin H, et al. Decreasing Trends in Mean HbA1c Are Not Associated With Increasing Rates of Severe Hypoglycemia in Children: A Longitudinal Analysis of Two Contemporary Population-Based Pediatric Type 1 Diabetes Registries From Australia and Germany/Austria Between 1995 and 2016. *Diabetes care*. 2019;42(9):1630-1636.
8. Tauschmann M, Hermann JM, Freiberg C, et al. Reduction in Diabetic Ketoacidosis and Severe Hypoglycemia in Pediatric Type 1 Diabetes During the First Year of Continuous Glucose Monitoring: A Multicenter Analysis of 3,553 Subjects From the DPV Registry. *Diabetes care*. 2020;43(3):e40-e42.
9. van den Boom L, Karges B, Auzanneau M, et al. Temporal Trends and Contemporary Use of Insulin Pump Therapy and Glucose Monitoring Among Children, Adolescents, and Adults With Type 1 Diabetes Between 1995 and 2017. *Diabetes care*. 2019;42(11):2050-2056.
10. Gerhardsson P, Schwandt A, Witsch M, et al. The SWEET Project 10-Year Benchmarking in 19 Countries Worldwide Is Associated with Improved HbA1c and Increased Use of Diabetes Technology in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2021.
11. Saiyed M, Hasnani D, Alonso GT, et al. Worldwide differences in childhood type 1 diabetes: The SWEET experience. *Pediatric diabetes*. 2021;22(2):207-214.
12. Group IHS. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2017;40(1):155-157.
13. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes care*. 2019;42(8):1593-1603.
14. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *The New England journal of medicine*. 2013;369(4):362-372.
15. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *The American journal of physiology*. 1991;260(1 Pt 1):E67-74.
16. Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *The Journal of clinical investigation*. 1987;79(3):777-781.
17. 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.
18. Cryer PE. Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2010;39(3):641-654.
19. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes care*. 2005;28(5):1245-1249.
20. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes*. 1997;46(2):271-286.
21. Bulsara MK, Holman CD, Davis EA, Jones TW. The impact of a decade of changing treatment on rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2004;27(10):2293-2298.
22. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;287(19):2511-2518.
23. Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes care*. 1997;20(1):22-25.
24. Mortensen HB, Hougaard P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. The Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetes care*. 1997;20(5):714-720.
25. Karges B, Kapellen T, Wagner VM, et al. Glycated hemoglobin A1c as a risk factor for severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2017;18(1):51-58.
26. Karges B, Rosenbauer J, Kapellen T, et al. Hemoglobin A1c Levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from Germany and Austria: a trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012. *PLoS medicine*. 2014;11(10):e1001742.
27. Fredheim S, Johansen A, Thorsen SU, et al. Nationwide reduction in the frequency of severe hypoglycemia by half. *Acta diabetologica*. 2015;52(3):591-599.
28. O'Connell SM, Cooper MN, Bulsara MK, Davis EA, Jones TW. Reducing rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children and adolescents with type 1 diabetes over the decade 2000-2009. *Diabetes care*. 2011;34(11):2379-2380.
29. Haynes A, Hermann JM, Miller KM, et al. Severe hypoglycemia rates are not associated with HbA1c: a cross-sectional analysis of 3 contemporary pediatric diabetes registry databases. *Pediatric diabetes*. 2017;18(7):643-650.
30. Gomes MB, Negrato CA, Cobas R, et al. Determinants of intensive insulin therapeutic regimens in patients with type 1 diabetes: data from a nationwide multicenter survey in Brazil. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:67.
31. Sudhanshu S, Nair VV, Godbole T, et al. Glycemic Control and Long-term Complications in Pediatric Onset Type 1 Diabetes Mellitus: A Single-center Experience from Northern India. *Indian pediatrics*. 2019;56(3):191-195.
32. Karges B, Kapellen T, Wagner VM, et al. Glycated hemoglobin A1c as a risk factor for severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2015.
33. Maahs DM, Hermann JM, DuBose SN, et al. Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States T1D Exchange and German/Austrian DPV registries. *Diabetologia*. 2014;57(8):1578-1585.
34. Birkebaek NH, Drivvoll AK, Aakeson K, et al. Incidence of severe hypoglycemia in children with type 1 diabetes in the Nordic countries in the period 2008-2012: association with hemoglobin A1c and treatment modality. *BMJ open diabetes research & care*. 2017;5(1):e000377.
35. Cooper MN, O'Connell SM, Davis EA, Jones TW. A population-based study of risk factors for severe hypoglycaemia in a contemporary cohort of childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56(10):2164-2170.
36. Johansen A, Kanijo B, Fredheim S, et al. Prevalence and predictors of severe hypoglycemia in Danish children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2015;16(5):354-360.
37. Samann A, Muhlhauser I, Bender R, Kloos C, Muller UA. Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: a prospective implementation study. *Diabetologia*. 2005;48(10):1965-1970.
38. Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, et al. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. *Diabetologia*. 2007;50(12):2439-2442.
39. Feltbower RG, Bodansky HJ, Patterson CC, et al. Acute complications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1 diabetes: results from the Yorkshire Register of diabetes in children and young adults. *Diabetes care*. 2008;31(5):922-926.
40. Skrivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1

- diabetic patients in Norway. *Diabetologia*. 2006;49(2):298-305.
41. Wasag DR, Gregory JW, Dayan C, Harvey JN. Excess all-cause mortality before age 30 in childhood onset type 1 diabetes: data from the Brecon Group Cohort in Wales. *Archives of disease in childhood*. 2018;103(1):44-48.
  42. Gagnum V, Stene LC, Jenssen TG, et al. Causes of death in childhood-onset Type 1 diabetes: long-term follow-up. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2017;34(1):56-63.
  43. Zaccardi F, Dhalwani NN, Webb DR, Davies MJ, Khunti K. Global burden of hypoglycaemia-related mortality in 109 countries, from 2000 to 2014: an analysis of death certificates. *Diabetologia*. 2018;61(7):1592-1602.
  44. Tu E, Twigg SM, Dufloy J, Semsarian C. Causes of death in young Australians with type 1 diabetes: a review of coronial postmortem examinations. *The Medical journal of Australia*. 2008;188(12):699-702.
  45. Marques JL, George E, Peacey SR, et al. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1997;14(8):648-654.
  46. Weston PJ, Gill GV. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in Type 1 diabetes mellitus? The 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1999;16(8):626-631.
  47. Lo SS, Sutton MS, Leslie RD. Information on type 1 diabetes mellitus and QT interval from identical twins. *The American journal of cardiology*. 1993;72(3):305-309.
  48. Kacheva S, Karges B, Göller K, Marx N, Mischke K, Karges W. QT prolongation caused by insulin-induced hypoglycaemia - An interventional study in 119 individuals. *Diabetes research and clinical practice*. 2017;123:165-172.
  49. Tu E, Twigg SM, Semsarian C. Sudden death in type 1 diabetes: the mystery of the 'dead in bed' syndrome. *International journal of cardiology*. 2010;138(1):91-93.
  50. <https://danii.org.au/>.
  51. Ryan CM. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatric diabetes*. 2006;7(5):289-297.
  52. Aye T, Reiss AL, Kesler S, et al. The feasibility of detecting neuropsychological and neuroanatomic effects of type 1 diabetes in young children. *Diabetes care*. 2011;34(7):1458-1462.
  53. Hershey T, Perantie DC, Warren SL, Zimmerman EC, Sadler M, White NH. Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2005;28(10):2372-2377.
  54. Lin A, Northam EA, Rankins D, Werther GA, Cameron FJ. Neuropsychological profiles of young people with type 1 diabetes 12 yr after disease onset. *Pediatric diabetes*. 2010;11(4):235-243.
  55. Cameron FJ. The Impact of Diabetes on Brain Function in Childhood and Adolescence. *Pediatric clinics of North America*. 2015;62(4):911-927.
  56. Cameron FJ, Northam EA, Ryan CM. The effect of type 1 diabetes on the developing brain. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(6):427-436.
  57. Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, Frier BM. Recovery of cognitive function and mood after severe hypoglycemia in adults with insulin-treated diabetes. *Diabetes care*. 2000;23(3):305-312.
  58. 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):1842-1852.
  59. Musen G, Jacobson AM, Ryan CM, et al. Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes care*. 2008;31(10):1933-1938.
  60. Jacobson AM, Ryan CM, Braffett BH, et al. Cognitive performance declines in older adults with type 1 diabetes: results from 32 years of follow-up in the DCCT and EDIC Study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2021;9(7):436-445.
  61. Auer RN, Hugh J, Cosgrove E, Curry B. Neuropathologic findings in three cases of profound hypoglycemia. *Clinical neuropathology*. 1989;8(2):63-68.
  62. Ho MS, Weller NJ, Ives FJ, et al. Prevalence of structural central nervous system abnormalities in early-onset type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2008;153(3):385-390.
  63. Hershey T, Perantie DC, Wu J, Weaver PM, Black KJ, White NH. Hippocampal volumes in youth with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2010;59(1):236-241.
  64. Mauras N, Buckingham B, White NH, et al. Impact of Type 1 Diabetes in the Developing Brain in Children: A Longitudinal Study. *Diabetes care*. 2021;44(4):983-992.
  65. Mauras N, Mazaika P, Buckingham B, et al. Longitudinal assessment of neuroanatomical and cognitive differences in young children with type 1 diabetes: association with hyperglycemia. *Diabetes*. 2015;64(5):1770-1779.
  66. Harris SB, Khunti K, Landin-Olsson M, et al. Descriptions of health states associated with increasing severity and frequency of hypoglycemia: a patient-level perspective. *Patient preference and adherence*. 2013;7:925-936.
  67. Driscoll KA, Raymond J, Naranjo D, Patton SR. Fear of Hypoglycemia in Children and Adolescents and Their Parents with Type 1 Diabetes. *Current diabetes reports*. 2016;16(8):77.
  68. Barnard KD, Wysocki T, Allen JM, et al. Closing the loop overnight at home setting: psychosocial impact for adolescents with type 1 diabetes and their parents. *BMJ open diabetes research & care*. 2014;2(1):e000025.
  69. Majidi S, Driscoll KA, Raymond JK. Anxiety in children and adolescents with type 1 diabetes. *Current diabetes reports*. 2015;15(8):619.
  70. Martyn-Nemeth P, Schwarz Farabi S, Mihalescu D, Nemeth J, Quinn L. Fear of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: impact of therapeutic advances and strategies for prevention - a review. *Journal of diabetes and its complications*. 2016;30(1):167-177.
  71. Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Graue M, Sovik O, Rokne B. Fear of hypoglycaemia in mothers and fathers of children with Type 1 diabetes is associated with poor glycaemic control and parental emotional distress: a population-based study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(1):72-78.
  72. Hawkes CP, McDarby V, Cody D. Fear of hypoglycemia in parents of children with type 1 diabetes. *Journal of paediatrics and child health*. 2014;50(8):639-642.
  73. Patton SR, Dolan LM, Henry R, Powers SW. Parental fear of hypoglycemia: young children treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Pediatric diabetes*. 2007;8(6):362-368.
  74. Pacaud D, Hermann JM, Karges B, et al. Risk of recurrent severe hypoglycemia remains associated with a past history of severe hypoglycemia up to 4 years: Results from a large prospective contemporary pediatric cohort of the DPV initiative. *Pediatric diabetes*. 2018;19(3):493-500.
  75. Clarke WL, Gonder-Frederick A, Snyder AL, Cox DJ. Maternal fear of hypoglycemia in their children with insulin dependent diabetes mellitus. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 1998;11 Suppl 1:189-194.
  76. Patton SR, Dolan LM, Henry R, Powers SW. Fear of hypoglycemia in parents of young children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Psychol Med Settings*. 2008;15(3):252-259.
  77. Green LB, Wysocki T, Reineck BM. Fear of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Journal of pediatric psychology*. 1990;15(5):633-641.
  78. Kamps JL, Roberts MC, Varela RE. Development of a new fear of hypoglycemia scale: preliminary results. *Journal of pediatric psychology*. 2005;30(3):287-291.
  79. S P. **Intervening on hypoglycemia fear in parents of young children using direct-to-home video-based telehealth.** Advanced Technologies and Treatments for Diabetes Conference 2-5 June 2021; Virtual.
  80. Burckhardt MA, Roberts A, Smith GJ, Abraham MB, Davis EA, Jones TW. The Use of Continuous Glucose Monitoring With Remote Monitoring Improves Psychosocial Measures in Parents of Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. *Diabetes care*. 2018;41(12):2641-2643.
  81. Abraham MB, Nicholas JA, Crone M, Ly TT, Davis EA, Jones TW. The Importance of the Hawthorne Effect on Psychological Outcomes Unveiled in a Randomized Controlled Trial of Diabetes Technology. *Journal of diabetes science and technology*. 2018;12(3):735-736.
  82. Cryer PE. Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1999;28(3):495-500, v-vi.
  83. Jones TW, Boulware SD, Kraemer DT, Caprio S, Sherwin RS, Tamborlane WV. Independent effects of youth and poor diabetes control on responses to hypoglycemia in children. *Diabetes*. 1991;40(3):358-363.
  84. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *The New England journal of medicine*. 1988;318(23):1487-1492.

85. Hepburn DA, Patrick AW, Brash HM, Thomson I, Frier BM. Hypoglycaemia unawareness in type 1 diabetes: a lower plasma glucose is required to stimulate sympatho-adrenal activation. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 1991;8(10):934-945.
86. Jones TW, Borg WP, Borg MA, et al. Resistance to neuroglycopenia: an adaptive response during intensive insulin treatment of diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(6):1713-1718.
87. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes*. 1988;37(7):901-907.
88. McCrimmon RJ, Gold AE, Deary IJ, Kelnar CJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycemia in children with IDDM. *Diabetes care*. 1995;18(6):858-861.
89. Tupola S, Rajantie J. Documented symptomatic hypoglycaemia in children and adolescents using multiple daily insulin injection therapy. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15(6):492-496.
90. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. Lancet*. 1997;350(9090):1505-1510.
91. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med*. 1986;315(4):215-219.
92. Mazaika PK, Weinzimer SA, Mauras N, et al. Variations in Brain Volume and Growth in Young Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(2):476-485.
93. Graveling AJ, Frier BM. Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. *Diabetes & metabolism*. 2010;36 Suppl 3:S64-74.
94. Mokan M, Mitrakou A, Veneman T, et al. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes care*. 1994;17(12):1397-1403.
95. Arbelaez AM, Xing D, Cryer PE, et al. Blunted glucagon but not epinephrine responses to hypoglycemia occurs in youth with less than 1 yr duration of type 1 diabetes mellitus. *Pediatric diabetes*. 2014;15(2):127-134.
96. Ly TT, Gallego PH, Davis EA, Jones TW. Impaired awareness of hypoglycemia in a population-based sample of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(10):1802-1806.
97. Abraham MB, Gallego PH, Brownlee WM, Smith GJ, Davis EA, Jones TW. Reduced prevalence of impaired awareness of hypoglycemia in a population-based clinic sample of youth with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2017;18(8):729-733.
98. Korytkowski MT, Mokan M, Veneman TF, Mitrakou A, Cryer PE, Gerich JE. Reduced beta-adrenergic sensitivity in patients with type 1 diabetes and hypoglycemia unawareness. *Diabetes care*. 1998;21(11):1939-1943.
99. Buckingham B, Wilson DM, Lecher T, Hanas R, Kaiserman K, Cameron F. Duration of nocturnal hypoglycemia before seizures. *Diabetes care*. 2008;31(11):2110-2112.
100. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes care*. 1994;17(7):697-703.
101. 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.
102. Hatle H, Bjørgaas MR, Skrivarhaug T, et al. Assessing awareness of hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes: Evaluation of established questionnaires. *Pediatric diabetes*. 2020;21(2):300-309.
103. Graveling AJ, Noyes KJ, Allerhand MH, et al. Prevalence of impaired awareness of hypoglycemia and identification of predictive symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2014;15(3):206-213.
104. Amiel SA, Tamborlane WV, Simonson DC, Sherwin RS. Defective glucose counterregulation after strict glycemic control of insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1987;316(22):1376-1383.
105. Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes*. 1991;40(2):223-226.
106. Sandoval DA, Guy DL, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Acute, same-day effects of antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2006;290(6):E1331-1338.
107. Jones TW, Porter P, Sherwin RS, et al. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1657-1662.
108. Amiel SA, Pottinger RC, Archibald HR, et al. Effect of antecedent glucose control on cerebral function during hypoglycemia. *Diabetes care*. 1991;14(2):109-118.
109. Amiel SA, Gale E. Physiological responses to hypoglycemia. Counterregulation and cognitive function. *Diabetes care*. 1993;16 Suppl 3:48-55.
110. Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *Handbook of clinical neurology*. 2013;117:295-307.
111. McCrimmon RJ. RD Lawrence Lecture 2015 Old habits are hard to break: lessons from the study of hypoglycaemia. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2017;34(2):148-155.
112. Thompson RF, Spencer WA. Habituation: a model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychological review*. 1966;73(1):16-43.
113. McNeilly AD, Gallagher JR, Huang JT, Ashford ML, McCrimmon RJ. High Intensity Exercise as a Dishabituating Stimulus Restores Counterregulatory Responses in Recurrently Hypoglycemic Rodents. *Diabetes*. 2017.
114. Farrell CM, McNeilly AD, Fournier P, et al. A randomised controlled study of high intensity exercise as a dishabituating stimulus to improve hypoglycaemia awareness in people with type 1 diabetes: a proof-of-concept study. *Diabetologia*. 2020.
115. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet*. 1994;344(8918):283-287.
116. Leelarathna L, Little SA, Walkinshaw E, et al. Restoration of self-awareness of hypoglycemia in adults with long-standing type 1 diabetes: hyperinsulinemic-hypoglycemic clamp substudy results from the HypoCOMPASS trial. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4063-4070.
117. van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016.
118. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2013;310(12):1240-1247.
119. Burckhardt MA, Abraham MB, Dart J, et al. Impact of hybrid closed loop therapy on hypoglycemia awareness in individuals with type 1 diabetes and impaired hypoglycemia awareness. *Diabetes technology & therapeutics*. 2021.
120. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2002;19(1):70-73.
121. Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, et al. Celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: importance of hypoglycemia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2001;32(1):37-40.
122. McAulay V, Frier BM. Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycaemia. *Postgrad Med J*. 2000;76(894):230-232.
123. Phornphutkul C, Boney CM, Gruppuso PA. A novel presentation of Addison disease: hypoglycemia unawareness in an adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1998;132(5):882-884.
124. Boileau P, Aboumrad B, Bougneres P. Recurrent comas due to secret self-administration of insulin in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(2):430-431.
125. Bauman V, Sturkey AC, Sherafat-Kazemzadeh R, et al. Factitious hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2018;19(4):823-831.
126. Robertson K, Riddell MC, Guinhouya BC, Adolfsen P, Hanas R. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2014;15 Suppl 20:203-223.
127. McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N, et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(3):963-968.
128. Tamborlane WV. Triple jeopardy: nocturnal hypoglycemia after exercise

- in the young with diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(3):815-816.
129. Arky RA, Freinkel N. Alcohol hypoglycemia. V. Alcohol infusion to test gluconeogenesis in starvation, with special reference to obesity. *The New England Journal of medicine*. 1966;274(8):426-433.
  130. Kolarzinski JW, Ylikahri R, Harkonen M, Koivisto VA. The acute effect of ethanol on counterregulatory response and recovery from insulin-induced hypoglycemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1988;67(2):384-388.
  131. Turner BC, Jenkins E, Kerr D, Sherwin RS, Cavan DA. The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2001;24(11):1888-1893.
  132. Schrieks IC, Heil AL, Hendriks HF, Mukamal KJ, Beulens JW. The effect of alcohol consumption on insulin sensitivity and glycemic status: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Diabetes care*. 2015;38(4):723-732.
  133. Prolonged Nocturnal Hypoglycemia Is Common During 12 Months of Continuous Glucose Monitoring in Children and Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1004-1008.
  134. Beregszaszi M, Tubiana-Rufi N, Benali K, Noel M, Bloch J, Czernichow P. Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *J Pediatr*. 1997;131:27-33.
  135. Porter PA, Keating B, Byrne G, Jones TW. Incidence and predictive criteria of nocturnal hypoglycemia in young children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1997;130(3):366-372.
  136. Matyka KA, Crowne EC, Havel PJ, Macdonald IA, Matthews D, Dunger DB. Counterregulation during spontaneous nocturnal hypoglycemia in prepubertal children with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 1999;22(7):1144-1150.
  137. Fredheim S, Foli-Andersen P, Laerkholm G, et al. Adrenaline and cortisol levels are lower during nighttime than daytime hypoglycaemia in children with type 1 diabetes. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2018;107(10):1759-1765.
  138. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(2):165-174.
  139. Wilson DM, Calhoun PM, Maahs DM, et al. Factors Associated with Nocturnal Hypoglycemia in At-Risk Adolescents and Young Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2015.
  140. Kaufman FR, Austin J, Neinstein A, et al. Nocturnal hypoglycemia detected with the Continuous Glucose Monitoring System in pediatric patients with type 1 diabetes. *The Journal of pediatrics*. 2002;141(5):625-630.
  141. Mitsuishi S, Nishimura R, Ando K, Tsujino D, Utsunomiya K. Can Fasting Glucose Levels or Post-Breakfast Glucose Fluctuations Predict the Occurrence of Nocturnal Asymptomatic Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Patients Receiving Basal-Bolus Insulin Therapy with Long-Acting Insulin? *PLoS one*. 2015;10(12):e0144041.
  142. Matyka KA, Wigg L, Pramming S, Stores G, Dunger DB. Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycaemia in prepubertal children with conventional insulin treatment for diabetes. *Archives of disease in childhood*. 1999;81(2):138-142.
  143. Kalergis M, Schiffrin A, Gougeon R, Jones PJ, Yale JF. Impact of bedtime snack composition on prevention of nocturnal hypoglycemia in adults with type 1 diabetes undergoing intensive insulin management using lispro insulin before meals: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Diabetes care*. 2003;26(1):9-15.
  144. Miles HL, Acerini CL. Insulin analog preparations and their use in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Paediatric drugs*. 2008;10(3):163-176.
  145. Barton AL, Gilbertson HR, Donath SM, Cameron FJ. Is bedtime supper necessary for older children with diabetes using glargine insulin in multiple daily injection regimens? *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(2):238-241.
  146. Urakami T, Mine Y, Aoki M, Okuno M, Suzuki J. A randomized crossover study of the efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec in children with type 1 diabetes. *Endocrine journal*. 2017;64(2):133-140.
  147. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *The New England Journal of medicine*. 2013;369(3):224-232.
  148. Brodows RG, Williams C, Amatruda JM. Treatment of insulin reactions in diabetics. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1984;252(24):3378-3381.
  149. Georgakopoulos K, Katsilambros N, Fragaki M, et al. Recovery from insulin-induced hypoglycemia after saccharose or glucose administration. *Clin Physiol Biochem*. 1990;8(5):267-272.
  150. Wiethop BV, Cryer PE. Alanine and terbutaline in treatment of hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care*. 1993;16(8):1131-1136.
  151. McTavish L, Wiltshire E. Effective treatment of hypoglycemia in children with type 1 diabetes: a randomized controlled clinical trial. *Pediatric diabetes*. 2011;12(4 Pt 2):381-387.
  152. McTavish L, Corley B, Weatherall M, Wiltshire E, Krebs JD. Weight-based carbohydrate treatment of hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes using insulin pump therapy: a randomized crossover clinical trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2017.
  153. Pinsker JE, Bartee A, Katz M, et al. Predictive Low-Glucose Suspend Necessitates Less Carbohydrate Supplementation to Rescue Hypoglycemia: Need to Revisit Current Hypoglycemia Treatment Guidelines. *Diabetes technology & therapeutics*. 2021;23(7):512-516.
  154. Messer LH, Berget C, Forlenza GP. A Clinical Guide to Advanced Diabetes Devices and Closed-Loop Systems Using the CARES Paradigm. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019;21(8):462-469.
  155. Carlson JN, Schunder-Tatzber S, Neilson CJ, Hood N. Dietary sugars versus glucose tablets for first-aid treatment of symptomatic hypoglycaemia in awake patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J*. 2017;34(2):100-106.
  156. <https://www.diabetes.org/healthy-living/medication-treatments/blood-glucose-testing-and-control/hypoglycemia>. In.
  157. Husband AC, Crawford S, McCoy LA, Pacaud D. The effectiveness of glucose, sucrose, and fructose in treating hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2010;11(3):154-158.
  158. Erbas IM, Abaci A, Anik A, et al. Comparison of the effectiveness of simple carbohydrates on hypoglycemic episodes in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: A randomized study in a diabetes camp. *Pediatric diabetes*. 2020;21(7):1249-1255.
  159. 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. *Archives of internal medicine*. 1990;150(3):589-593.
  160. Schmelzeisen-Redeker G, Schoemaker M, Kirchsteiger H, Freckmann G, Heinemann L, Del Re L. Time Delay of CGM Sensors: Relevance, Causes, and Countermeasures. *Journal of diabetes science and technology*. 2015;9(5):1006-1015.
  161. Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care*. 2006;29(10):2200-2204.
  162. Chung ST, Haymond MW. Minimizing morbidity of hypoglycemia in diabetes: a review of mini-dose glucagon. *Journal of diabetes science and technology*. 2015;9(1):44-51.
  163. Pearson T. Glucagon as a treatment of severe hypoglycemia: safe and efficacious but underutilized. *The Diabetes educator*. 2008;34(1):128-134.
  164. Sherr JL, Ruedy KJ, Foster NC, et al. Glucagon Nasal Powder: A Promising Alternative to Intramuscular Glucagon in Youth With Type 1 Diabetes. *Diabetes care*. 2016;39(4):555-562.
  165. Rickels MR, Ruedy KJ, Foster NC, et al. Intranasal Glucagon for Treatment of Insulin-Induced Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Noninferiority Study. *Diabetes care*. 2016;39(2):264-270.
  166. Matsuhisa M, Takita Y, Nasu R, Nagai Y, Ohwaki K, Nagashima H. Nasal glucagon as a viable alternative for treating insulin-induced hypoglycaemia in Japanese patients with type 1 or type 2 diabetes: A phase 3 randomized crossover study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2020;22(7):1167-1175.
  167. Pontiroli AE, Tagliabue E. Intranasal versus injectable glucagon for hypoglycemia in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Acta diabetologica*. 2020;57(6):743-749.
  168. Deeb LC, Dulude H, Guzman CB, et al. A phase 3 multicenter, open-label, prospective study designed to evaluate the effectiveness and ease of use of nasal glucagon in the treatment of moderate and severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes in the home or school

- setting. *Pediatric diabetes*. 2018;19(5):1007-1013.
169. Yale JF, Dulude H, Egeth M, et al. Faster Use and Fewer Failures with Needle-Free Nasal Glucagon Versus Injectable Glucagon in Severe Hypoglycemia Rescue: A Simulation Study. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(7):423-432.
  170. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/214231s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214231s000lbl.pdf).
  171. Battelino T, Tehranchi R, Bailey T, et al. Dasiglucagon, a next-generation ready-to-use glucagon analog, for treatment of severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes: results of a phase 3, randomized controlled trial. *Pediatric diabetes*. 2021.
  172. Pieber TR, Aronson R, Hövelmann U, et al. Dasiglucagon: A Next-Generation Glucagon Analog for Rapid and Effective Treatment of Severe Hypoglycemia Results of Phase 3 Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Diabetes care*. 2021.
  173. <https://gvokeglucagon.com/pdf/gvoke-prescribing-information.pdf>.
  174. Christiansen MP, Cummins M, Prestrelski S, Close NC, Nguyen A, Junaidi K. Comparison of a ready-to-use liquid glucagon injection administered by autoinjector to glucagon emergency kit for the symptomatic relief of severe hypoglycemia: two randomized crossover non-inferiority studies. *BMJ open diabetes research & care*. 2021;9(1).
  175. Wood SP. Is D50 too much of a good thing? A reappraisal of the safety of 50% dextrose administration in patients with hypoglycemia. *JEMS : a journal of emergency medical services*. 2007;32(3):103-106, 108, 110.
  176. Moore C, Woollard M. Dextrose 10% or 50% in the treatment of hypoglycaemia out of hospital? A randomised controlled trial. *Emerg Med J*. 2005;22(7):512-515.
  177. Gunning RR, Garber AJ. Bioactivity of instant glucose. Failure of absorption through oral mucosa. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1978;240(15):1611-1612.
  178. Graz B, Dicko M, Willcox ML, et al. Sublingual sugar for hypoglycaemia in children with severe malaria: a pilot clinical study. *Malaria journal*. 2008;7:242.
  179. Guidelines for the inpatient treatment of severely malnourished children. Geneva: World Health Organization 2003.
  180. Haymond MW, Schreiner B. Mini-dose glucagon rescue for hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2001;24(4):643-645.
  181. Living Evidence for Diabetes Consortium. Australian Evidence-Based Clinical Guidelines for Diabetes 2020. Melbourne, Australia.
  182. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019;21(2):66-72.
  183. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2017;318(14):1358-1366.
  184. Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H, et al. Glycemic Outcome Associated With Insulin Pump and Glucose Sensor Use in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. Data From the International Pediatric Registry SWEET. *Diabetes care*. 2021;44(5):1176-1184.
  185. 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.
  186. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2012;55(12):3155-3162.
  187. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2010;363(4):311-320.
  188. Pühr S, Derdzinski M, Welsh JB, Parker AS, Walker T, Price DA. Real-World Hypoglycemia Avoidance with a Continuous Glucose Monitoring System's Predictive Low Glucose Alert. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019;21(4):155-158.
  189. Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2018;61(3):539-550.
  190. Visser MM, Charleer S, Fieuws S, et al. Comparing real-time and intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes (ALERTT1): a 6-month, prospective, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10291):2275-2283.
  191. Choudhary P. Insulin pump therapy with automated insulin suspension: toward freedom from nocturnal hypoglycemia. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;310(12):1235-1236.
  192. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, et al. Predictive Low-Glucose Suspend Reduces Hypoglycemia in Adults, Adolescents, and Children With Type 1 Diabetes in an At-Home Randomized Crossover Study: Results of the PROLOG Trial. *Diabetes care*. 2018;41(10):2155-2161.
  193. Choudhary P, Olsen BS, Conget I, Welsh JB, Vorrink L, Shin JJ. Hypoglycemia Prevention and User Acceptance of an Insulin Pump System with Predictive Low Glucose Management. *Diabetes technology & therapeutics*. 2016;18(5):288-291.
  194. Scaramuzza AE, Arnaldi C, Cherubini V, et al. Use of the predictive low glucose management (PLGM) algorithm in Italian adolescents with type 1 diabetes: CareLink data download in a real-world setting. *Acta diabetologica*. 2017;54(3):317-319.
  195. Forlenza GP, Pinhas-Hamiel O, Liljenquist DR, et al. Safety Evaluation of the MiniMed 670G System in Children 7-13 Years of Age with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019;21(1):11-19.
  196. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, et al. Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(3):155-163.
  197. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet*. 2021;397(10270):208-219.
  198. Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, et al. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2020;383(9):836-845.
  199. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2019.
  200. Tauschmann M, Allen JM, Wilinska ME, et al. Home Use of Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Suboptimally Controlled Adolescents With Type 1 Diabetes: A 3-Week, Free-Living, Randomized Crossover Trial. *Diabetes care*. 2016;39(11):2019-2025.
  201. Tauschmann M, Allen JM, Wilinska ME, et al. Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Adolescents With Type 1 Diabetes: A Free-Living, Randomized Clinical Trial. *Diabetes care*. 2016;39(7):1168-1174.
  202. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*. 2018;392(10155):1321-1329.
  203. McAuley SA, Lee MH, Paldus B, et al. Six Months of Hybrid Closed-Loop Versus Manual Insulin Delivery With Fingerprick Blood Glucose Monitoring in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized, Controlled Trial. *Diabetes care*. 2020.
  204. Berget C, Messer LH, Vigers T, et al. Six months of hybrid closed loop in the real-world: An evaluation of children and young adults using the 670G system. *Pediatric diabetes*. 2020;21(2):310-318.
  205. Cobry EC, Hamburger E, Jaser SS. Impact of the Hybrid Closed-Loop System on Sleep and Quality of Life in Youth with Type 1 Diabetes and Their Parents. *Diabetes technology & therapeutics*. 2020;22(11):794-800.

## Annexe

### Annexe 1. Questionnaire de Clarke sur la perception des hypoglycémies.

(Veuillez ne cocher qu'une seule case par question.)

1.	<p><b>Cochez la phrase qui vous décrit le mieux.</b></p> <p><input type="checkbox"/> J'ai toujours des symptômes lorsque ma glycémie est basse (A)</p> <p><input type="checkbox"/> J'ai parfois des symptômes lorsque ma glycémie est basse (R)</p> <p><input type="checkbox"/> Je n'ai plus de symptômes lorsque ma glycémie est basse (R)</p>
2.	<p><b>Certains des symptômes qui se manifestaient lorsque votre glycémie était basse ont-ils disparu ?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Oui (R)</p> <p><input type="checkbox"/> Non (A)</p>
3.	<p><b>Au cours des six derniers mois, combien de fois avez-vous eu des épisodes d'hypoglycémie modérée qui se sont accompagnés de confusion, de désorientation ou de léthargie et où vous avez eu besoin d'aide pour vous soigner ?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Jamais (A)</p> <p><input type="checkbox"/> Une ou deux fois (R)</p> <p><input type="checkbox"/> Tous les deux mois (R)</p> <p><input type="checkbox"/> Une fois par mois (R)</p> <p><input type="checkbox"/> Plus d'une fois par mois (R)</p>
4.	<p><b>Au cours de l'année dernière, combien de fois avez-vous eu des épisodes d'hypoglycémie sévère qui se sont accompagnés d'une perte de connaissance et d'une crise et où vous avez eu besoin de glucagon ou de glucose par voie intraveineuse ?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Jamais (A)</p> <p><input type="checkbox"/> Une à trois fois (R)</p> <p><input type="checkbox"/> Quatre à sept fois (R)</p> <p><input type="checkbox"/> Huit à onze fois (R)</p> <p><input type="checkbox"/> Au moins 12 fois (R)</p>
5.	<p><b>À quelle fréquence au cours du dernier mois avez-vous eu des mesures inférieures à 70 mg/dl (3,9 mmol/l) avec des symptômes ?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Jamais</p> <p><input type="checkbox"/> Une à trois fois dans le mois</p> <p><input type="checkbox"/> Une fois par semaine</p> <p><input type="checkbox"/> Deux à trois fois par semaine</p> <p><input type="checkbox"/> Quatre à cinq fois par semaine</p> <p><input type="checkbox"/> Presque chaque jour</p>
6.	<p><b>À quelle fréquence au cours du dernier mois avez-vous eu des mesures inférieures à 70 mg/dl (3,9 mmol/l) sans symptômes ?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Jamais</p> <p><input type="checkbox"/> Une à trois fois dans le mois</p> <p><input type="checkbox"/> Une fois par semaine</p> <p><input type="checkbox"/> Deux à trois fois par semaine</p> <p><input type="checkbox"/> Quatre à cinq fois par semaine</p> <p><input type="checkbox"/> Presque chaque jour</p> <p>Score questions 5 et 6 :</p> <p>R = la réponse à la question 5 est inférieure à la réponse à la question 6</p> <p>A = la réponse à la question 5 est supérieure ou égale à la réponse à la question 6</p>
7.	<p><b>À quel point votre glycémie baisse-t-elle avant que vous ne ressentiez les symptômes ?</b></p> <p><input type="checkbox"/> 60 à 69 mg/dl ou 3,3 à 3,8 mmol/l (A)</p> <p><input type="checkbox"/> 50 à 59 mg/dl ou 2,8 à 3,3 mmol/l (A)</p> <p><input type="checkbox"/> 40 à 49 mg/dl ou 2,2 à 2,7 mmol/l (R)</p> <p><input type="checkbox"/> &lt; 40 mg/dl ou &lt; 2,2 mmol/l (R)</p>

**8. Dans quelle mesure vos symptômes vous indiquent-ils que votre glycémie est basse ?**

- Jamais (R)  
 Rarement (R)  
 Parfois (R)  
 Souvent (A)  
 Toujours (A)

**Score**

A = perception, R = perception réduite, U = non-perception

Quatre réponses R ou plus = perception réduite

D'après : Clarke W, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycaemia in adults with IDDM. *Diabetes Care*. 1995;18(4):517-522.

**Annexe 2.** Questionnaire de Clarke modifié sur la perception des hypoglycémies.

(Veuillez ne cocher qu'une seule case par question.)

	<p><b>1. Au cours du dernier mois, combien de fois avez-vous eu une glycémie inférieure à 3,5 mmol/l (63 mg/dl) ?</b></p> <p> <input type="checkbox"/> Jamais  <input type="checkbox"/> Une à trois fois au cours du dernier mois  <input type="checkbox"/> Une fois par semaine  <input type="checkbox"/> Deux à trois fois par semaine  <input type="checkbox"/> Plus de trois fois par semaine         </p>
<p>A = 0 PU = 1 U = 2</p>	<p><b>2. Au cours du dernier mois, combien de fois avez-vous mesuré votre glycémie et obtenu un résultat inférieur à 3,5 mmol/l (63 mg/dl) sans vous rendre compte que votre glycémie était basse ?</b></p> <p> <input type="checkbox"/> Jamais  <input type="checkbox"/> Quatre à cinq fois  <input type="checkbox"/> Plus de quatre fois         </p>
<p>A = 0 PU = 1 U = 2</p>	<p><b>3. Cochez la case qui vous décrit le mieux.</b></p> <p>J'ai...</p> <p> <input type="checkbox"/> toujours  <input type="checkbox"/> parfois  <input type="checkbox"/> jamais            ...des signes lorsque ma glycémie est basse.         </p>
<p>U = 2 PU = 1 A = 0 A = 0</p>	<p><b>4. À quel point votre glycémie chute-t-elle avant que vous n'en remarquiez les signes ?</b></p> <p> <input type="checkbox"/> Moins de 2,5 mmol/l (45 mg/dl)  <input type="checkbox"/> 2,5 à 3,0 mmol/l (45 à 54 mg/dl)  <input type="checkbox"/> 3,0 à 3,5 mmol/l (54 à 63 mg/dl)  <input type="checkbox"/> Plus de 3,5 mmol/l (63 mg/dl)         </p>
<p>U = 2 U = 2 PU = 1 PU = 1 A = 0</p>	<p><b>5. Pouvez-vous dire que votre glycémie est basse par certains signes ou comportements ?</b></p> <p> <input type="checkbox"/> Jamais  <input type="checkbox"/> Rarement  <input type="checkbox"/> Parfois  <input type="checkbox"/> Généralement  <input type="checkbox"/> Toujours         </p>
<p>U = 2 A = 0</p>	<p><b>6. Certains des signes et des symptômes qui se manifestaient lorsque votre glycémie était basse ont-ils disparu ?</b></p> <p> <input type="checkbox"/> Oui  <input type="checkbox"/> Non         </p>

Les questions 2 à 6 reçoivent un score A : perception, PU : perception réduite, U : non perception

Un score  $\geq 4$  implique une perception altérée des hypoglycémies

D'après Clarke W, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycaemia in adults with IDDM. *Diabetes Care*. 1995;18(4):517-522.

**Annexe 3.** Score de Gold.

Savez-vous quand vos hypoglycémies démarrent ? (encerclez une seule réponse)

<b>Je le sais toujours</b>						<b>Je ne le sais jamais</b>
1	2	3	4	5	6	7

Un score  $\geq 4$  implique une perception altérée des hypoglycémies

D'après Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994;17(7):697-703.