



HAL
open science

Les hypoglycémies et leurs conséquences dans l'essai DCCT

Abdul Kayoum Moutairou

► **To cite this version:**

Abdul Kayoum Moutairou. Les hypoglycémies et leurs conséquences dans l'essai DCCT. Médecine humaine et pathologie. Sorbonne Université, 2019. Français. NNT : 2019SORUS251 . tel-02969189

HAL Id: tel-02969189

<https://theses.hal.science/tel-02969189>

Submitted on 16 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Sorbonne Université

Ecole doctorale 394 : Physiologie Physiopathologie Thérapeutique

INSERM Unité 1138/ Equipe 2 : « complications vasculaires du diabète »

Les hypoglycémies et leurs conséquences dans l'essai DCCT

Par Abdul Kayoum MOUTAIROU

Thèses de Doctorat de Physiologie et Physiopathologie Thérapeutique

Présentée et soutenue publiquement le 09 avril 2019

Dirigée par Ronan ROUSSEL

Devant un jury composé de :

Madame Agnès HARTEMANN, Présidente
Monsieur Ronan ROUSSEL, Directeur de thèse
Madame Marianne CANONICO, Rapporteur
Monsieur Alfred PENFORNIS, Rapporteur
Monsieur Etienne LARGER, Examineur
Monsieur Fabrice BONNET, Examineur

A mes enfants,

Ils sauront pourquoi !!!

Remerciements

Ce travail de longue haleine a nécessité l'aide et la collaboration de plusieurs personnes. Il est donc normal d'exprimer sa reconnaissance envers toutes les personnes qui ont collaboré à la rédaction et aux travaux de recherche.

Je voudrais tout d'abord remercier grandement mon directeur de thèse, Professeur Ronan ROUSSEL, pour toute son aide. Je suis ravi d'avoir travaillé en sa compagnie car outre son appui scientifique, il a toujours été là pour me soutenir et me conseiller au cours de l'élaboration de cette thèse.

Je tiens à remercier Dr Louis Potier, qui m'a encadré tout au long de cette thèse et qui m'a fait partager ses brillantes intuitions. Qu'il soit aussi remercié pour sa gentillesse, sa disponibilité permanente et pour les nombreux encouragements qu'il m'a prodigués. C'est à ses côtés que j'ai compris ce que rigueur et précision voulaient dire.

J'adresse tous mes remerciements à Madame Marianne CANONICO, ainsi qu'au Professeur Alfred PENFORNIS, de l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'être rapporteurs de cette thèse. Leurs remarques m'ont permis d'envisager mon travail sous un autre angle. Pour tout cela je les remercie.

J'exprime ma gratitude à Monsieur Etienne LARGER et à Monsieur Fabrice BONNET, Professeurs respectivement à l'Université de Paris 5 et à l'université de Rennes, qui ont bien voulu être examinateurs.

Je remercie également Agnès HARTEMANN pour l'honneur qu'elle me fait de présider mon jury de thèse.

Mes remerciements vont aussi à Monsieur Nicolas Venteclef, responsable de la nouvelle équipe de recherche, également à Catherine, Ray, Anouar, Mano, Mais c'est surtout vers le reste de l'équipe notamment Jean Baptiste, Fawaz, Raphaëlle, Tina, Karima, Elise. Andréa

Enfin, je tiens à remercier tous les autres membres de l'équipe de recherche, avec qui j'ai partagé les moments les plus importants de ma présence dans l'équipe. Un grand merci aussi à tous les membres de l'INSERM et du CRC et en particulier à Florence BORDU.

Il me sera très difficile de remercier tout le monde car c'est grâce à l'aide de nombreuses personnes que j'ai pu mener cette thèse à son terme.

Je tiens à remercier particulièrement Frédéric Fumeron, Gilberto Velho pour toutes nos discussions et leurs conseils qui m'ont accompagné tout au long de mon séjour au sein de l'équipe.

Il m'est impossible d'oublier l'équipe de l'école doctorale, en particulier Madame LOWINSKI pour son aide précieuse. Elle a toujours fait tout son possible pour m'aider.

Je remercie toutes les personnes avec qui j'ai partagé mes études et notamment ces années de thèse.

Ce travail n'aurait pu être mené à bien sans l'aide de différents financeurs qui, au travers de leur soutien matériel, ont reconnu mon travail et m'ont fait confiance : SANOFI®, Association Robert Debré pour la Recherche Médicale (ADRM), Association Diabète Risque Vasculaire (ADRV) du Professeur Michel MARRE.

Mes remerciements vont aussi à ma famille et mes amis qui, avec cette question récurrente, « quand est-ce que tu la soutiens cette thèse ? », bien qu'angoissante en période fréquente de doutes, m'ont permis de ne jamais dévier de mon objectif final.

Pour terminer, mille mercis à l'Amour de Ma Vie. Merci pour ta patience, ton soutien, ton amour ... En fait, pour tout !

Table des matières

Remerciements	II
Abréviations	VI
Liste des tableaux	VII
Liste des figures	VIII
Résumé de la thèse	IX
Abstract	X
Introduction	1
I - La cohorte DCCT	4
I-1- Objectifs	4
I-2- Patients et interventions	4
I-3- Critères du jugement	5
I-4- Principaux résultats	5
I-5- Poursuite de l'étude DCCT : étude EDIC	6
II - Diabète de type 1 : Epidémiologie, physiologie et traitement	8
II-1- Epidémiologie	8
II-2- Physiologie	8
II-3- Traitements	8
III- Hypoglycémie dans le diabète de type 1	9
III- 1- Définition.....	9
III- 2- Différents types d'hypoglycémie	10
III- 4- Impact des hypoglycémies sur la qualité de vie des DT1.....	11
IV- Traitement des données du DCCT	14
IV-1 Contenus de la base de données DCCT fournie par le NIH	15
IV-2- Construction des tables d'analyse	28
IV-3- Validation des données	29
V- Présentation des articles	30
V-1- Article n°1 : Etude de la variation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c)	30
V-1-1 Contexte	30
V-1-2 Méthodes	30
V-1-3 Résultats	32
V-1-2 Discussion	36
V-1-3 Conclusion partielle	38
V-2- Article n°2 : Association (SMBG) et hypoglycémies sévère chez les participants du DCCT	43
V-2-1 Contexte	43
V-2-2 Méthodes	43
V-2-3 Résultats	44
V-2-4- Discussions	47
V-2-5- Conclusion partielle.....	48

V-3- Article n°1 : Association entre hypoglycémie non sévère et gain de poids dans le diabète de type 1 : résultat du DCCT.....	52
V-3-1 Contexte	52
V-3-2 Méthodes	53
V-3-3 Résultats	53
V-3-4 Discussion	57
V-3-4 Conclusion partielle	59
VI- Conclusions Générales	64
BIBLIOGRAPHIE	65
ANNEXES.....	XI

ABREVIATIONS :

ADA : American Diabetes Association

DCCT : Diabetes Control Complications Trial

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

EDIC Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HDV : Habitude De Vie

HS : Hypoglycémie sévère

IMC : Indice de Masse Corporelle

NIADDK: National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases

NIH : National Institutes Health (Institutions Américaines s'occupant de la recherche biomédicale)

OR: Odd Ratio

RR: Risque Relatif

SAS: Statistical Analysis System

SMBG: Self-Monitoring Blood Glucose

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

LISTE DES TABLEAUX

Tableau n°1	Différentes étapes du diabète de type.....	11
Tableau n°2	: Caractéristiques générales de la population d'étude à l'inclusion.....	32
Tableau n° 3	Tableau comparatif des caractéristiques générales des patients ayant fait l'hypoglycémie sévère selon le groupe conventionnel et intensif.....	33
Tableau n°4	: Modèle de régression logistique avec les hyposcores en quartile.....	43
Tableau n°5	: Répartition des hypoglycémies sévères selon les hyposcores et par groupe de randomisation.....	44
Tableau n°6	: Odd Ratio de la prise de poids par rapport aux tertiles d'hyposcore.....	52

LISTE DES FIGURES

Figure n°1 : Variation de l'hémoglobine au cours du DCCT selon le groupe de traitement ..	6
Figure n° 2 : Incidence cumulée de l'apparition (A, cohorte de prévention primaire) ou de l'aggravation (B, cohorte de prévention secondaire) de la rétinopathie dans le DCCT.....	6
Figure n° 3 ; Variation de l'hémoglobine glyquée au cours du DCCT/EDIC	7
Figure n°4 : Répertoire SAS des différentes tables fournies par la base de DCCT.....	14
Figure n°5 Présentation du code-book du DCCT.	16
Figure n°6 : Identification des variables du code-book du DCCT.....	16
Figure n°7 : Identification des variables du code-book du DCCT.....	18
Figure n°8 : Identification des variables du code-book du DCCT.....	19
Figure n°9 : Identification des variables du code-book du DCCT.	20
Figure n°10 : Identification des variables du code-book du DCCT	23
Figure n°11 : Incidence cumulée de la rétinopathie selon la strate de randomisation.	29
Figure 12 : HbA1c avant et 3 mois après une hypoglycémie sévère dans les groupes conventionnel (A) et intensif (B).....	33
Figure 13 : Variation de la dose d'insuline avant et 3 mois après une hypoglycémie sévère dans les groupes conventionnel (A) et intensif (B).	35
Figure 14 : Variation moyenne de l'HbA1c sur une période de 3 mois chez les participants ayant au moins une HS comparée à la variation moyenne de l'HbA1c chez 500 participants choisis au hasard.	36
Figure n°15 : Répartition des hyposcores.	45
Figure n°16 . Odd ratio (IC 95%) des épisodes d'HS par quartiles d'hyposcore (%)	46
Figure n°17 : Etude comparative de la variation de poids selon groupe de randomisation....	54
Figure n°18 : Variation du gain poids moyen (en kg) au cours du DCCT selon le groupe de randomisation.	55
Figure 19 : Gain de poids (en kg) au cours du DCCT selon les tertiles d'hyposcore.	56
Figure 20 : Gain de poids total selon le tertile de l'hyposcore et HbA1c à l'inclusion : HbA1c médiane = 8,7%. * p <0,001 vs. Tertile 1, p <0,001 vs. Tertile 2.....	56

Résumé de la thèse

Avec une incidence de plus en plus élevée, le diabète de type 1 (DT1) constitue un problème majeur de santé. Le contrôle glycémique est la mesure nécessaire pour la prévention des complications chroniques du DT1. Cependant, ce contrôle a pour conséquences la survenue des effets secondaires comme l'hypoglycémie et la prise de poids, avec des impacts négatifs significatifs sur la santé et la qualité de vie des patients.

A partir des données de l'essai DCCT (Diabetes Control Complications Trial) réalisé entre les Etats Unis et le Canada de 1983 à 1993, qui a inclus 1441 patients atteints de DT1, nous avons étudié les déterminants et les conséquences de l'hypoglycémie (sévère ou non). Dans un premier temps, nous avons étudié la variation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) après un épisode d'hypoglycémie sévère (HS). Cette étude nous a permis de montrer que la survenue d'une HS a été suivie d'une augmentation modeste mais significative de l'HbA1c 3 mois plus tard. Ce résultat suggère que l'hypoglycémie sévère pourrait constituer un obstacle majeur à la réalisation d'un contrôle glycémique optimal chez les patients atteints de DT1 et doit être prise en compte dans les programmes éducatifs et thérapeutiques chez ces patients.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié l'association entre la fréquence de l'hypoglycémie non sévère détectée par auto-surveillance de la glycémie (SMBG) et l'incidence des hypoglycémies sévères. Il a été établi que l'hypoglycémie non sévère est un facteur prédictif majeur des épisodes d'hypoglycémie sévère chez les patients atteints de DT1. Les données sur l'auto-surveillance glycémique du DCCT sont très similaires aux pratiques actuelles en matière de soins de routine et nos résultats renforcent les stratégies préventives actuelles en matière d'hypoglycémie sévère chez les patients atteints de DT1.

Enfin, dans une troisième partie, nous mis en évidence une association entre les hypoglycémies non sévères et le gain de poids dans le DT1. Nous avons observé qu'un taux plus élevé d'hypoglycémies non sévères, basé sur l'auto-surveillance glycémique, était significativement associé à une prise de poids plus importante, indépendamment des autres facteurs comme sur le sexe, l'âge, la durée du diabète, la variation de l'HbA1c et le type de traitement. Cette conséquence négative nécessite la mise place d'une stratégie de prise en charge des hypoglycémies et des programmes d'éducation spécifiques visant à réduire le gain de poids dans le DT1.

Abstract

With an increasing incidence, type 1 diabetes is a major health problem. Glycemic control is the necessary measure for the prevention of chronic complications of type 1 diabetes. However, this control is associated with side effects such as hypoglycemia and weight gain, so with significant negative impacts on health and the quality of life of patients.

Based on data from DCCT (Diabetes Control Complications Trial), the United States-Canada trials from 1983 to 1993, which included 1441 patients with type 1 diabetes, we examined the determinants and the impact of hypoglycemia (severe or not), in patients with type 1 diabetes.

First, we studied the variation of glycated hemoglobin (HbA1c) after an episode of severe hypoglycaemia (SH). We showed that the occurrence of SH was followed by a modest but significant increase in HbA1c 3 months later in all participants. This result suggests that severe hypoglycaemia may be a major barrier to achieving optimal glycemic control in patients with T1D, and should be considered in educational and therapeutic programs for these patients.

Second, we studied the association between the frequency of non-severe hypoglycemia detected by self-monitoring of blood glucose (SMBG) and the incidence of severe hypoglycaemia. Non-severe hypoglycaemia has been shown to be a major predictor of episodes of severe hypoglycaemia in patients with T1D. Data on glycemic self-monitoring of DCCT is very similar to current routine care practices and our results reinforce current preventive strategies for severe hypoglycemia in T1D patients.

Third, we investigated the association between non-severe hypoglycemia and weight gain in type 1 diabetes. Higher rate of non-severe hypoglycemia, based on self-monitoring of blood glucose, was significantly associated with greater weight gain. This association was independent of factors such as sex, age, duration of diabetes, change in HbA1c and type of treatment. This negative consequence requires the implementation of a hypoglycemic management strategy and specific educational programs aimed at reducing weight gain in type 1 diabetes.

Introduction

Cette thèse expose essentiellement les déterminants et les conséquences des hypoglycémies chez les sujets atteints de diabète de type 1. Elle évoque les difficultés liées à la prise en charge de ces hypoglycémies et à leur imprévisibilité malgré les nouvelles techniques mises à jour pour limiter leur survenue.

La présentation choisie pour cette thèse est une présentation par articles. Le premier chapitre expose la problématique et les objectifs de recherche. Le second chapitre présente une revue de la littérature permettant de rendre compte de l'état des connaissances sur le sujet, ainsi que le cadre théorique de la thèse. Le troisième chapitre détaille le matériel et la méthode de recherche qui ont été employés. Le quatrième chapitre présente les résultats de la thèse, sous la forme de trois articles et d'un exposé de résultats complémentaires. Enfin, le cinquième chapitre est consacré à la discussion générale des résultats de la thèse et aux perspectives de recherche pour les années à venir.

Contexte

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune chronique caractérisée par une carence absolue en insuline[1]. Elle est associée à une morbidité et une mortalité importantes et à une diminution de l'espérance de vie[2]. C'est une maladie qui arrive habituellement assez tôt dans la vie, soit au cours de l'enfance, de l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Elle nécessite un traitement à vie et peut présenter de graves complications au moment de sa découverte puis lors de son évolution[3]. Sa prévalence est variable selon les pays, plus importante dans les pays du Nord que dans les pays du Sud[4]. En France, la prévalence du DT1 est de 200 000 sujets (soit 10 à 15 % des patients diabétiques) avec un taux d'incidence estimé à 7,8 pour 100 000 personnes-année[5].

Ces dernières années, on note une augmentation de plus de 4% par an, surtout avant l'âge de 5 ans[6]–[8], qui pourrait être liée aux facteurs environnementaux propices sensibles aux changements de mode de vie.

Une bonne gestion du DT1 vise à obtenir un contrôle glycémique strict grâce à une insulinothérapie intensive pour prévenir les complications microvasculaires et macrovasculaires et offrir la meilleure qualité de vie, comme l'ont prouvé toutes les études antérieures, notamment l'essai du DCCT[9].

Cependant, ce bénéfice se fait au prix d'une augmentation de la fréquence et de la sévérité des hypoglycémies[10]. L'hypoglycémie, évènement indésirable le plus fréquent chez les personnes traitées par l'insuline, est plus fréquente dans le diabète de type 1 et représente un

enjeu majeur chez tous les diabétiques traités par insuline. La sévérité et la fréquence de l'hypoglycémie réduisent sans équivoque la qualité de vie liée à la santé[2], [11], [12]. Elle est perçue comme une complication quasi exclusive de l'insulinothérapie dans le diabète de type 1 (DT1) et le prix obligatoire à payer pour l'obtention d'un bon équilibre glycémique moyen. L'hypoglycémie est également un fardeau pour les ressources de santé et pour la société en raison des coûts directs de son traitement et des coûts indirects associés à la faible productivité[11]. Ces facteurs et d'autres peuvent influencer négativement les médecins et les personnes atteintes de diabète, favorisant la réticence à initier ou à intensifier le traitement, en particulier l'insuline, en raison du fardeau perçu de l'hypoglycémie.[12]

La gestion du diabète de type 1 et de ses complications à long terme entraîne des coûts directs importants pour les organismes de prise en charge, et son fardeau sociétal est associé à des coûts directs supplémentaires.

Les objectifs du traitement du diabète de type 1 sont un compromis entre le fait d'assurer un mode de vie le plus libre possible et la prévention des complications aiguës ou chroniques de la maladie. Le DCCT est à l'origine des recommandations thérapeutiques actuelles.

De façon surprenante, très peu de données sont disponibles sur la façon dont les patients avec DT1 gèrent ces épisodes et sur les possibles conséquences de la prise glucidique, parfois excessive, secondaire aux hypoglycémies.

Les 2 principaux événements indésirables survenus chez les personnes diabétiques de type 1 traitées avec une insulinothérapie intensive sont les hypoglycémies et la prise de poids[13]–[15]. L'intensification du traitement et la réduction de l'hémoglobine glyquée (HbA1c ; biomarqueur qui permet d'estimer la moyenne des glycémies sur trois mois) ont de nombreux avantages sur la diminution du risque de complications chroniques, démontrés par l'étude du DCCT. Cependant, elles ont pour conséquence une augmentation du risque de gain de poids et une augmentation du risque d'hypoglycémie d'environ trois fois[16], [17]. C'est dans ce contexte, qu'a été conçue notre étude sur les impacts de ces événements sur la vie de ces patients du DCCT.

L'objectif général de cette thèse est d'apporter de nouvelles données par rapport aux événements liés à l'hypoglycémie et la prise de poids constatée dans le diabète de type 1, et d'étudier tous les paramètres associés. Il s'agira d'étudier spécifiquement :

- 1- La variation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) contemporaine de l'épisode d'HS et trois mois après, chez les patients du DCCT.
- 2- L'association entre la fréquence d'hypoglycémie non sévère détectée par auto-surveillance de la glycémie (SMBG) et l'hypoglycémie sévère chez les participants du DCCT.
- 3- L'association entre l'hypoglycémie non sévère et le gain de poids dans le diabète de type 1 à partir des données du DCCT.

I- La cohorte DCCT

La plupart des études antérieures à cet essai chez l'homme ont été des études de suivi de cohortes transversales ou non randomisées de type épidémiologique. Bon nombre de ces études ont démontré qu'il existe une corrélation entre le degré d'hyperglycémie et le risque de développement de complications diabétiques à long terme[18]–[20]. De ces études, il est devenu possible d'estimer le nombre de patients et la durée du suivi nécessaire pour concevoir un essai clinique sur les effets d'une intervention thérapeutique sur la rétinopathie diabétique[18], [20], [21]. La preuve qu'une relation causale existe entre une réduction du degré d'hyperglycémie et une réduction du risque de complications nécessitait en effet une expérience contrôlée.

Sur la base de ces développements, et après de longues consultations par deux groupes consultatifs d'experts ad hoc, le NIADDK (National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases) a suggéré que deux questions d'essai clinique soient proposées[22]:

1. Un programme de traitement intensif préviendra-t-il ou retardera-t-il l'apparition d'une rétinopathie précoce ?
2. Une telle intervention empêchera-t-elle la progression de la rétinopathie précoce vers des formes plus avancées de rétinopathie ?

Pour répondre à ces différentes préoccupations, le Diabetes Control Complications Trial (DCCT) a été mis en place afin de procéder à une évaluation détaillée des avantages et des risques potentiels des méthodes de traitement intensif conçues pour maintenir des niveaux de glycémie quasi-normaux.

I-1- Objectifs

L'objectif du DCCT est de fournir une évaluation des bénéfices et des risques d'une prise en charge intensive et d'élucider le rôle précis d'une telle thérapie dans les soins et le traitement des patients diabétiques insulino-dépendants.

I-2- Patients et interventions

C'est une étude prospective randomisée, incluant 1 441 patients sur vingt-neuf centres aux États-Unis et au Canada, recrutés entre 1983 et 1989 ans avec un suivi moyen de 6,5 ans, présentant les critères classiques majeurs de diabète de type 1, diabétiques depuis au moins 1 an, ayant une moyenne d'âge de 26 ans. Deux cohortes sont définies parmi ces patients :

une cohorte est indemne de toute complication, donc suivie en prévention primaire ; une deuxième cohorte avec présence de complications débutantes est suivie en prévention secondaire d'aggravation.

Un groupe traité par insulinothérapie dite « conventionnelle », consistant en une ou deux injections quotidiennes d'insuline sans adaptation des doses. Un deuxième groupe traité par insulinothérapie dite « intensive », consistant en trois à quatre injections quotidiennes ou la mise en place d'une pompe à insuline, avec autocontrôle glycémique quatre fois par jour et adaptation des doses d'insuline visant à obtenir une glycémie inférieure à 1,20 g/l à jeun et inférieure à 1,80 g/l en postprandial.

I-3- Critères du jugement

Les photographies rétiniennes ont été réalisées tous les 6 mois avec cotation de la rétinopathie sur une échelle de 25 points, la recherche de la microalbuminurie annuelle, la recherche clinique d'une neuropathie, l'évaluation clinique de la macroangiopathie et l'incidence des hypoglycémies sévères sont des critères de jugements majeurs au cours du suivi.

I-4- Principaux résultats

99 % des patients sont restés jusqu'au bout dans l'étude. La différence d'équilibre glycémique entre les deux groupes a été significative et stable pendant toute la durée de l'étude. Le groupe intensif a réduit l'HbA1c de 2 points ($p < 0,001$: 9 % versus 7 % environ) (**figure n°1**) par rapport au groupe contrôle. L'insulinothérapie « intensive » a réduit de manière significative le risque d'apparition d'une rétinopathie (incidence diminuée de 50 % sur 6 ans) ou d'aggravation de la rétinopathie (risque de progression diminué de 50 % sur 6 ans) (**figure n°2**). Elle a diminué le risque d'apparition ou d'aggravation de la microalbuminurie de 30 à 40 %. De même, le risque d'apparition d'une neuropathie a diminué de 70 % sur 5 ans. Ces résultats ont conduit à l'arrêt prématuré du DCCT pour faire bénéficier les autres participants du traitement intensif. Le risque de complications macroangiopathiques était faible compte tenu de l'âge moyen bas des patients et de l'absence de facteurs de risque cardiovasculaire associés. Celui-ci ne diffère pas significativement d'un groupe à l'autre. Le nombre d'hypoglycémies sévères était trois fois plus important dans le groupe traité de manière intensive que dans le groupe conventionnel, mais sans séquelles neurologiques ni coma mortel[9].

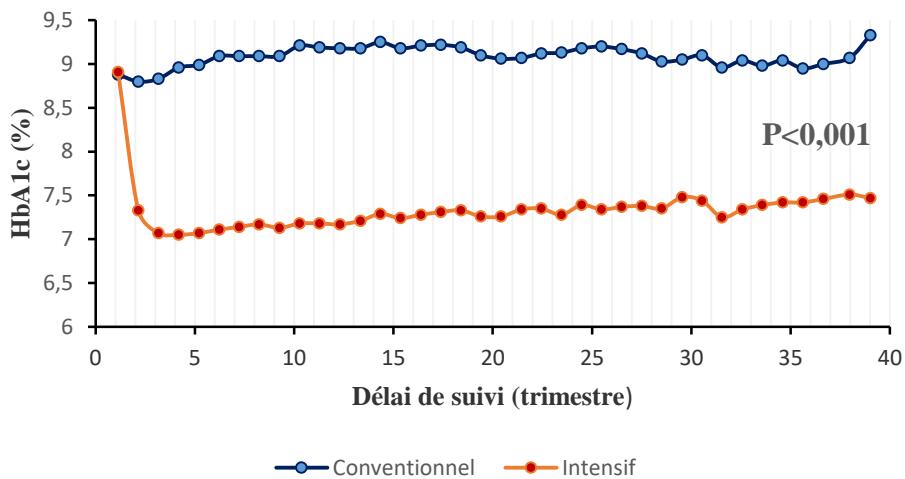


Figure n °1 : Variation de l'hémoglobine au cours du DCCT selon le groupe de traitement.

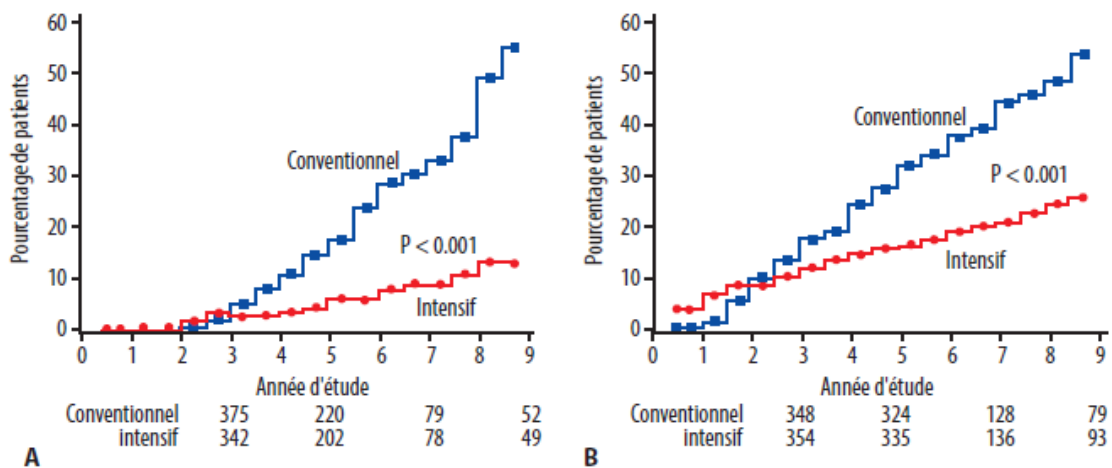


Figure n ° 2 : Incidence cumulée de l'apparition (A, cohorte de prévention primaire) ou de l'aggravation (B, cohorte de prévention secondaire) de la rétinopathie dans le DCCT.

I-5- Poursuite de l'étude DCCT : étude EDIC

L'étude DCCT fut arrêtée plus tôt, du fait des résultats obtenus qui montraient de façon significative la supériorité du traitement intensif. Tous les participants du DCCT furent alors invités à participer à une étude observationnelle à long terme qui sera dénommée EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). Les patients du groupe conventionnel bénéficièrent d'une initiation au traitement intensif, tandis que les modalités

de suivi devinrent à nouveau celles d'un suivi conventionnel pour tous les patients, EDIC étant une étude observationnelle[23].

Cependant, l'évaluation des complications du diabète continua à être réalisée de façon régulière tout au long du suivi, qui a duré 20 ans supplémentaires après l'étude DCCT. L'objectif de l'étude EDIC était de déterminer la durabilité des effets du DCCT et leur impact sur des stades plus avancés des complications du diabète, incluant les complications cardiovasculaires.[3], [9], [24]–[28]

Une grande partie des sujets de la première étude a continué à être suivie. Les patients du groupe contrôle ont intensifié leur insulinothérapie et ceux du groupe intensif, un peu moins sollicités, ont relâché leur effort.[23], [29], [30]

Les deux groupes se sont retrouvés avec des valeurs proches d'HbA_{1c} autour de 7,8 % (**figure n°3**). Cette prolongation de l'étude a permis de montrer que l'incidence des complications de la macroangiopathie avait aussi été influencée favorablement par la qualité de l'équilibre pendant la période DCCT dans le groupe intensif. Elle a aussi permis de mettre en évidence cette mémoire métabolique du déséquilibre qui retentit sur l'histoire naturelle des complications micro et macroangiopathiques, même après amélioration du contrôle glycémique[23], [30].

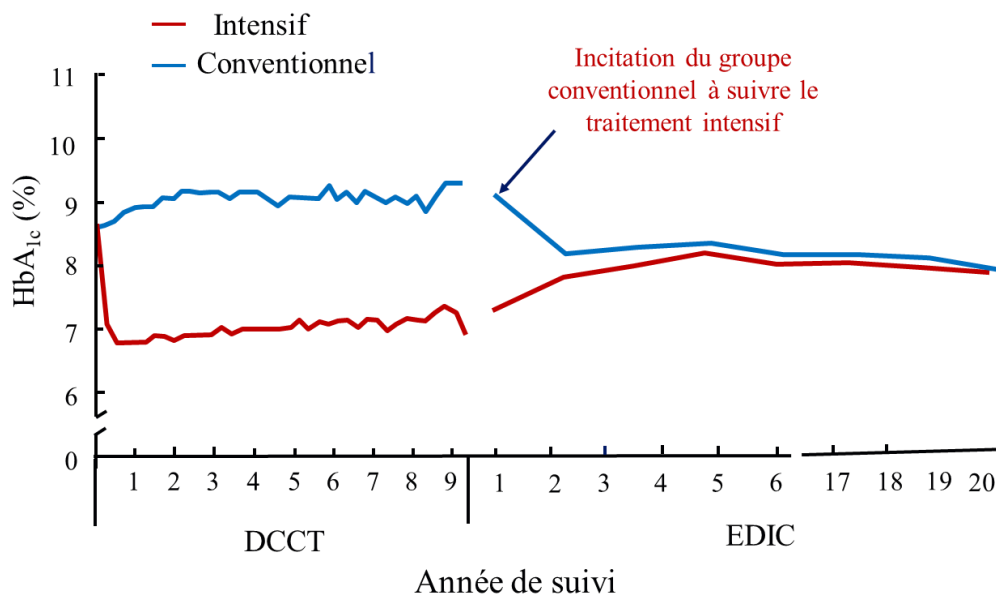


Figure n° 3 ; Variation de l'hémoglobine glyquée au cours du DCCT/EDIC

II- Diabète de type 1 : Epidémiologie, physiologie et traitement

II-1- Epidémiologie

En France, selon Santé Publique France, le diabète de type 1 touche environ 0,4 % de la population totale et environ 10 % des diabétiques. L'incidence est de 7,8 pour 100 000 et par an, l'augmentation est de + 4% par an surtout avant 5 ans[31]. L'incidence du diabète de type 1 est très faible avant l'âge de 1 an, maximale entre 4 et 10 ans[32], elle subit ensuite une décroissance, puis reste stable après 20 ans : le diabète de type 1 peut donc apparaître à tout âge, même si dans la majorité des cas il débute avant l'âge de 35 ans [33]. On observe depuis plusieurs années une tendance à l'abaissement de l'âge de début du diabète chez les enfants[8]. La prévalence du diabète de type 1 varie d'un pays à un autre, notamment, elle est plus fréquente en Europe du Nord qu'en Europe du Sud (gradient Nord-Sud)[34], [35].[33]

II-2- Physiologie

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune se caractérisant par une destruction progressive des cellules bêta, cellules du pancréas, qui sont les seules à sécréter de l'insuline, seule hormone hypoglycémisante de l'organisme[36]–[39]. Anciennement défini comme diabète insulino-dépendant, le diabète de type 1 dispose d'autres formes cliniques qui n'exigent pas un traitement par insuline. Nous pouvons citer entre autre le pré-diabète de type 1, la phase de rémission et le diabète de type 1 lent[38].

A partir de la classification de l'American Diabetes Association qui fait référence, on distingue deux sous-types qui sont le diabète de type 1 auto-immun qui constitue les 90% des cas et le diabète de type 1 idiopathique caractérisé par l'absence d'auto-anticorps[1].

La connaissance du diabète de type 1 a rapidement évolué au cours de ces 25 dernières années, ce qui a permis de mieux comprendre de nombreux aspects de la maladie, notamment sa génétique, son épidémiologie, ses phénotypes immunitaires, ainsi que l'impact de la maladie[40].

II-3- Traitements

Les diabétiques de type 1 sont ainsi généralement traités avec des injections quotidiennes d'insuline exogène. Le traitement a beaucoup évolué au fil des dernières années, particulièrement suite à l'étude du Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) et à son extension EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), qui ont permis de démontrer les nombreux bienfaits d'un contrôle intensif de la glycémie sur la

réduction des complications chroniques associées au DT1 (rétinopathie, néphropathie, neuropathie, maladies cardiovasculaires).

À la suite de cette étude, le traitement intensif s'est imposé comme traitement de choix pour les patients atteints de DT1. Le traitement intensif réfère aux injections multiples d'insuline ou à la pompe à insuline visant des glycémies le plus près possible de la normale. En plus du traitement pharmacologique, la prise en charge du DT1 inclut des recommandations relatives, entre autres, aux habitudes de vie (HDV), à l'auto-surveillance glycémique et aux hypoglycémies.[9], [14], [41], [42].

III- Hypoglycémie dans le diabète de type 1

L'hypoglycémie est une réalité pour la plupart des personnes atteintes de diabète de type 1[43]. Le patient moyen présente un nombre incalculable d'épisodes d'hypoglycémie asymptomatique et souffre en moyenne de deux épisodes d'hypoglycémie symptomatique par semaine (des milliers d'épisodes de ce type sur une vie entière de diabète). Il ou elle subit un ou plusieurs épisodes d'hypoglycémie sévère, temporairement invalidante, souvent avec convulsions ou coma, par an[44], [45]. Rien n'indique que ce problème se soit atténué au cours des quinze dernières années depuis sa mise en évidence par le rapport du DCCT[9] en 1993. Par exemple, en 2007, le groupe d'étude de l'hypoglycémie au Royaume-Uni[46] a signalé une incidence d'hypoglycémie beaucoup plus élevée de 110 épisodes par 100 années-patients (près de deux fois celle du DCCT) chez les patients diabétiques de type 1 exclusivement traités à l'insuline pendant au moins 5 ans et une incidence de 320 épisodes par 100 années-patients chez ceux d'une durée d'au moins 15 ans.

Bien qu'elles ne représentent qu'une petite fraction de l'expérience totale de l'hypoglycémie, les hypoglycémies sévères sont des événements dramatiques[47], [48] qui sont mal vécus par tous les patients diabétiques constitués généralement par les enfants et les jeunes adultes[40].

III- 1- Définition

La Société américaine du diabète ADA (American Diabetes Association) considère que toute valeur égale ou inférieure à 70 mg/dL (3,9 mmol/L) est une hypoglycémie chez un sujet diabétique[11], [41], [49], [50]. Cette valeur est retenue pour deux raisons : c'est la limite inférieure de la glycémie normale mesurée à distance des repas chez un sujet non diabétique et c'est le seuil d'activation des mécanismes de contre-régulation activés par l'hypoglycémie. Cette valeur seuil est toutefois plus haute que celle nécessaire au

déclenchement des symptômes d'hypoglycémies ou à l'altération des fonctions supérieures chez des sujets non diabétiques. Mais ces valeurs sont abaissées chez les sujets diabétiques qui présentent des hypoglycémies récurrentes[51].

Les manifestations cliniques de l'hypoglycémie sont liées à l'activation du système adrénergique (palpitations, tachycardie, anxiété, tremblements, sensation de faim, pâleur, sueurs) puis à la neuroglycopénie (vision floue, dysarthrie, sensation de faiblesse, difficulté à se concentrer, confusion, étourdissement, troubles du comportement)[52]. D'autres symptômes peuvent être également observés : fatigue, nausées, céphalées.

L'hypoglycémie est un événement indésirable fréquent qui constitue un obstacle majeur à l'atteinte de la valeur glycémique proche de la normale.

III-2- Différents types d'hypoglycémie

Selon la classification de l'American Diabetes Association[1], on distingue

- **L'hypoglycémie sévère** est un événement nécessitant l'assistance d'une tierce personne pour administrer activement des glucides, du glucagon ou prendre d'autres mesures correctives. Les concentrations de glucose plasmatique peuvent ne pas être disponibles pendant un événement, mais le rétablissement neurologique consécutif au retour du glucose plasmatique à la normale est considéré comme une preuve suffisante que l'événement a été provoqué par une faible concentration en glucose plasmatique.
- **L'hypoglycémie symptomatique documentée** est un événement au cours duquel les symptômes typiques de l'hypoglycémie sont accompagnés d'une concentration de glucose plasmatique mesurée ≤ 70 mg/dL ($\leq 3,9$ mmol/L)
- **L'hypoglycémie asymptomatique** est un événement non accompagné de symptômes typiques d'hypoglycémie, mais dont la concentration de glucose plasmatique mesurée est ≤ 70 mg/dL ($\leq 3,9$ mmol/L).
- **L'hypoglycémie symptomatique probable** est un événement au cours duquel les symptômes typiques d'une hypoglycémie ne sont pas accompagnés d'une détermination de la glycémie mais sont probablement dus à une concentration de glucose dans le plasma ≤ 70 mg/dL ($\leq 3,9$ mmol/L).
- **L'hypoglycémie relative** est un événement au cours duquel la personne diabétique signale l'un des symptômes typiques de l'hypoglycémie avec une concentration de glucose plasmatique mesurée > 70 mg/dL ($> 3,9$ mmol/L) mais se rapprochant de ce niveau.

III-3- Tableau n°1 Différentes étapes du diabète de type 1[53], [54]

	Etape 1	Etape 2	Etape 3
Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunité • Normoglycémie • Présymptomatique 	<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunité • Dysglycémie • Présymptomatique 	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperglycémie récente • Symptomatique
Critères diagnostiques	<ul style="list-style-type: none"> • Autoanticorps multiples • Pas d'intolérance au glucose isolée (IGT) ou d'hyperglycémie isolée (IFG) 	<ul style="list-style-type: none"> • Autoanticorps multiples • Dysglycémie hyperglycémie isolée et/ou intolérance au glucose isolée • Glycémie à jeun 100-125mg/dL (5,6-6,9mmol/L) • Glycémie postprandiale 140-199 mg/dL (7,8-11mmol/L) • HbA1c 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol) ou 10% de plus 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes cliniques • Diabète selon les normes standard

III-4- Impact des hypoglycémies sur la qualité de vie des patients atteints de diabète de type 1

L'hypoglycémie et la peur de l'hypoglycémie ont un impact significatif sur les mesures de la qualité de vie des patients atteints de diabète de type 1[55], [56]. L'hypoglycémie nocturne en particulier peut avoir une incidence sur le sentiment de bien-être du lendemain en raison de son impact sur la quantité et la qualité du sommeil. Les patients présentant une hypoglycémie récurrente ont des troubles de l'humeur chroniques, notamment la dépression et l'anxiété[56], [57], bien qu'il soit difficile d'établir une relation de cause à effet entre l'hypoglycémie et les changements d'humeur. Les relations interpersonnelles, notamment de craintes de dépendance et de perte de contrôle, peuvent entraîner une hypoglycémie chez les patients diabétiques[58], [59]. Il en ressort des difficultés à parler de problèmes liés à l'hypoglycémie avec des proches[51], [60]. Ces difficultés peuvent se prolonger dans la vie professionnelle, où l'hypoglycémie a été liée à une productivité réduite. L'hypoglycémie nuit également à la capacité de conduire, et de nombreuses juridictions exigent que les documents prouvent qu'une hypoglycémie grave ne se produit pas avant que les personnes diabétiques ne puissent obtenir le permis de conduire[61], [62]. Cependant, la conscience altérée de l'hypoglycémie n'a pas toujours été associée à un risque accru d'accidents de route.[51]

Matériels et méthodes

IV- Traitement des données du DCCT

Ce travail est fondé essentiellement sur les données du DCCT. En effet, au cours de mes 6 premiers mois au sein du laboratoire, mon travail a consisté à procéder au traitement des données et à la préparation de mes différentes bases de données. Les données étaient compilées sur des supports informatiques sous forme de table contenant des fichiers de bibliothèque d'exportation SAS (DCCT Data Archives NTIS PB96-501895, distribué par U.S Department of Commerce NTIS 02/17/10). Sur un second support informatique de 1542 pages (référence PB96157367) (**figure n° 5,6,7,8,9,10**), on dispose de la documentation des archives des données des fiches scannées accompagnant chaque table de la base de données.

Ce document décrit les archives de données primaires du DCCT. Les archives comprennent des données sur les résultats primaires et secondaires, la gestion du diabète, des événements différents et des covariables telles que les antécédents médicaux du patient, les caractéristiques démographiques et l'apport alimentaire estimé. Les jeux de données archivés ont été limités aux résultats de l'étude principale de patients randomisés. Toute information pouvant servir à identifier des patients individuels a été supprimée.

A partir de la documentation des archives des données, et du code-book (figure n°5 et 6) du DCCT, nous avons procédé à l'identification de toutes les variables incluses dans l'étude pour leur future exploitation.

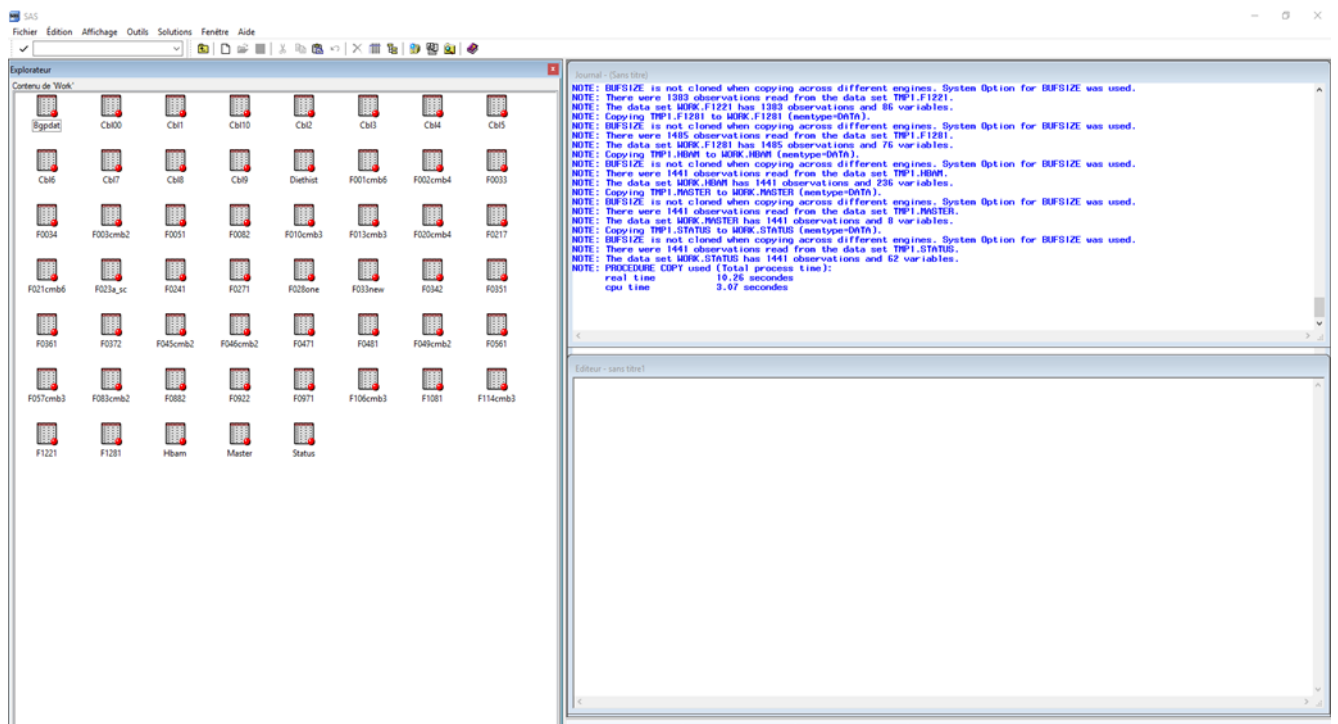


Figure n°4 : Répertoire SAS des différentes tables fournies par la base de DCCT.

En effet, les données ont été compilées par thématique dans les tables statistiques. En premier lieu, nous avons procédé à l'identification des tables et leur contenu à partir du code-book fourni par le NIH. Cette identification nous a pris beaucoup de temps compte tenu de la qualité variable des documents qui sont scannés et qui datent de plus de 30 ans. Nous y avons consacré beaucoup plus de temps que prévu. Et pour se rassurer sur la qualité de nos données à titre de contrôle interne, nous avons entrepris plusieurs analyses qui ont été réalisées sur la base et déjà publiées.

IV-1 - Contenus de la base de données DCCT fournie par le NIH

Le seul lien entre les 53 tables SAS fournies est l'identifiant unique des patients qui nous a permis de fusionner les données après identification. On dénombre :

1- La table MASTER : L'identification des patients

Elle associe le numéro d'identification du patient à des covariables fondamentales telles que l'âge, le sexe, la strate initiale de la rétinopathie, l'assignation de traitement randomisée, avec 1441 observations pour 8 variables. Elle a été surtout utilisée pour constituer toutes les bases de données du fait qu'elle contient la classification des groupes et des strates de randomisation, les données sur l'âge et le sexe des participants.

2- La table BGPTDAT : Profil glycémique

Elle est la table réunissant les 7 dosages glycémiques au cours des 38 visites trimestrielles du DCCT. Celle-ci nous a permis de pouvoir, à chaque fois que c'est nécessaire, rajouter les dosages glycémiques à notre base de travail. Elle est composée de 1441 observations pour 888 variables. Nous avons prélevé les données sur les dosages glycémiques pour constituer notre base sur les hypoglycémies non sévères et le calcul de l'hyposcore (cf. infra), et aussi pour la validation de nos bases par rapport aux études du groupe de recherche du DCCT.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL Central Biochemistry Laboratory Results -- SECTION A (C-peptide)

Each time a new specimen analysis is performed for a given patient, the appropriate area of this form is to be completed by personnel at the Central Biochemistry Laboratory and a copy of the form is mailed to the Coordinating Center...

Table with columns: DCC TEST #, TEST NAME, COLLECTION DATE, DATE OF ARRIVAL, ANALYSIS DATE, ACCESSION NUMBER, RESULTS VALUE, UNITS, CODE. Includes handwritten entries for patient 233 A and 233 R.

00111

- CODES: IF MORE THAN ONE APPLIES, LIST THE MOST IMPORTANT ONE FIRST. A Specimen lost in transit--request backup specimen, B Specimen thawed in transit--request backup specimen, C Specimen leaked in transit, D Backup specimen, E Isotonic specimen, F Inadequate mixing--blood in capillary, G Inadequate mixing--blood on side of tube, H Hemolyzed specimen, I Specimen lost due to laboratory accident--request backup specimen, J Unsatisfactory determination--request backup specimen, K Repeat determination requested by CoC, L Repeat determination requested by CoC, M Specimen improperly collected, N Quantity not sufficient--request backup specimen, O Mislabeled specimen--identification questionable, P Unlabeled specimen--identification questionable, Q Test cancelled by clinic, R Test cancelled by CoC, S No specimen received, T Either serum or urine not sent for renal battery, U Not collected by patient, V Varying levels of homolyzing reagent--results questionable, W Inadequate volume of homolyzing reagent--results questionable, X Inadequate volume of blood--results questionable, Y Glucose non-detectable, Z Excessive volume of homolyzing reagent--results questionable

Figure n°5 Présentation du codebook du DCCT.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL Central Biochemistry Laboratory Results -- SECTION B (Blood Glucose Profile) Table with columns: BLOOD GLUCOSE (MG/DL), OPTICAL DENSITY @ 340 nm, CODE. Includes handwritten entries for patient 15.

Figure n°6 : Identification des variables du code-book du DCCT.

3- Les dix tables CBLs Données Biologiques

Elles sont constituées des données biologiques à l'inclusion et au cours du suivi. Ces données ont été recueillies une fois par an au cours du DCCT. Les données rapportées sur les reins et les lipides ont été organisées en 11 séries de données annuelles, une pour la référence, une chaque année, de la première à la neuvième année du suivi et une à l'arrêt du DCCT. Des variables biochimiques et des résultats des estimations du taux de filtration glomérulaire (eGFR) figurent dans les onze bases de données CBL (CBL00-CBL10). A travers ces tables, nous avons prélevé les données biologiques comme les différents dosages annuels réalisés, les prises de poids, la taille et autres. Elle nous a servi à constituer la base sur l'association entre hypoglycémie non sévère et gain de poids dans le diabète de type 1.

4- La table DIETHIST : Antécédents alimentaires et apports nutritionnels

Elle présente des estimations détaillées de l'apport en éléments nutritifs à partir de l'historique de sept jours de régime établi par les diététiciens des cliniques et de informations liées à l'alimentation apportées par les patients. Elle contient 5241 observations pour 156 variables. Cette table nous a servi à élaborer notre base de données sur l'association entre la fréquence d'hypoglycémie non sévère détectée par auto-surveillance de la glycémie (SMBG) et le taux d'hypoglycémies sévères.

5- La table F001CMB6 : Première visite clinique

Elle contient les données cliniques initiales de tous les patients. Les données de l'entretien initial y sont consignées, y compris la première étape de la vérification de l'éligibilité. Dans la table, il y a 1439 observations pour 43 variables.

This form is to be completed whenever a potential patient first visits a DCCT clinic.

- 1) It records the patient's name, address and telephone number.
- 2) Individuals who are obviously ineligible to participate in the study need not be further evaluated.
- 3) A record will be kept of the number of people who visited the clinic. Individuals were found ineligible. This information will be used for the study.

In completing this form, you may check a box marked "HOLD" which indicates that the subject is temporarily ineligible for the study. In this case, you should check the box and explain to the subject why he/she cannot participate. If a box with "STOP" is checked, the subject is permanently ineligible to participate. But again, continue the interview.

When you have finished asking all of the screening questions, you should check the "HOLD" box if so, you should explain to the subject why he/she will not participate. If one or more HOLD boxes were checked, you should explain to the subject why he/she is not participating.

Everyone who visits a DCCT clinic is assigned a Patient ID Number. The Patient ID Number is a four-digit number followed by a three-digit accession number. (The first digit of the Patient ID Number is 15001. The second patient visiting this clinic will have a Patient ID Number of 15002, and so on. The second patient visiting this clinic will not be participating.) When a patient is found to be ineligible, the original ID Number. This screening form is not to be used for patients who have already been screened by the Clinic Coordinator at the patient's home.

Each interviewee is assigned another identifier in addition to the Patient ID Number. This identifier is the patient's first, middle and last initials. If the patient has no middle initial, the initials identifier, once determined, is never changed, although the Patient ID Number may be changed.

In the event that the patient is being rescreened, i.e., was found to be ineligible, the Patient's ID Number must be changed and his/her initials may be changed.

Send the originals (white copies) of pages 2 and 3 of this form to the Clinic Coordinator. Keep page 1 and the yellow copies of pages 2 and 3 in the clinic file.

A. SUBJECT'S NAME, ADDRESS AND TELEPHONE NUMBER

1. Subject's name: Mr. Ms. Mrs. Miss _____ First Name _____

2. Subject's address: _____ Number and Street _____
 _____ City _____ State or _____

3. Subject's home phone number: _____ Area Code and Number _____

800000

Figure n°7 : Identification des variables du codebook du DCCT.

6- La table HBAM : Les dosages de l'hémoglobine glyquée

L'hémoglobine A1c (HbA1c) était la principale mesure utilisée par le DCCT pour contrôler la glycémie à long terme. Elle a été utilisée à la fois pour guider la gestion de patients individuels dans le groupe de traitement intensif et pour surveiller et décrire le traitement glycémique entre les groupes de traitement tout au long de l'essai, pour les patients traités intensivement, à partir de leur inclusion, et à chaque visite clinique mensuelle à la fin du DCCT et pour les patients traités de manière conventionnelle, aux visites au moins une fois par trimestre jusqu'à la fin du DCCT. Nous avons utilisé cette table pour constituer la base de données sur la variation de l'hémoglobine glyquée contemporaine des hypoglycémies sévères.

Patient				
49	OBPUMPMD	4.	Has the patient ever received treatment for diabetes with three or more daily injections of insulin or with an insulin infusion pump (except for periods of less than four weeks to manage an intercurrent illness or to determine optimal blood glucose control or for a period of at least one year ago for management of a pregnancy)? (1) (No Yes ST
50	OBDKAHSP	5.	Number of episodes of DKA requiring hospitalization in past YEAR;	—
51	OBDHNSP2	6.	Is the number of episodes of DKA in Question 5 greater than two? (1) (No Yes ST
52	OBYHYPSP	7.	Number of hospitalizations for hypoglycemia in past YEAR; (Hospitalization implies overnight admission to the hospital; an emergency ward visit that did not result in hospitalization does not apply.) If any, give specific reasons: _____ _____	—
53	OBC8A	8.	How many times during the past YEAR did the patient experience hypoglycemia of such severity that the patient	
54	OBC8B	a)	lost consciousness without seizure	—
		b)	lost consciousness with seizure	—
55	OBC9	9.	How many times during the past YEAR did the patient experience hypoglycemia of such severity that the patient required professional medical assistance, including placement of an IV or an intravenous injection of glucose?	—
56	OBC10	10.	How many times during the past YEAR did the patient experience hypoglycemia of such severity as to require the assistance of another person, such as for the administration of parenteral glucagon, but not require any of the assistance described above?	—

CHA 26
WOOD.

000026

Figure n°9 : Identification des variables du codebook du DCCT.

8- Les tables F003CMB2 et F0033 : Historique médical et examen physique.

Ces tables ont permis de recueillir des données actualisées sur les caractéristiques physiques, le mode de vie, la gestion du diabète, le traitement attribué et les antécédents médicaux provisoires, y compris une maladie intercurrente mineure. La table F003CMB2 contient 4841 observations et 424 variables, et la table F0033 quant à elle contient 3100 observations et 347 variables.

9- La table F0034 : clôture des antécédents médicaux et examen physique.

Entre décembre 1992 et avril 1993, ils ont recueilli des données actualisées sur les caractéristiques physiques, le mode de vie, la gestion du diabète, le traitement attribué, les antécédents médicaux depuis la dernière visite et les antécédents médicaux familiaux. Elle contient 1423 observations pour 501 variables. Elle a été utilisée dans toutes nos bases pour apporter les informations sur les antécédents familiaux des participants.

10- La table F0051 : Histoire et examen neurologique

Ils ont enregistré les résultats d'une anamnèse neurologique détaillée et d'un examen physique, des réflexes et le déclenchement des symptômes correspondant à une neuropathie périphérique. Le formulaire recueille également des données sur d'éventuels facteurs de confusion tels que l'exposition aux neurotoxines et les antécédents familiaux de troubles neuromusculaires et caractérise le patient comme étant définitivement, potentiellement ou non atteint de neuropathie périphérique diabétique. Cette base contient 4041 observations pour 58 variables.

11- La table F0082 : Examen ophtalmique initial et antécédents oculaires

Cette table a permis de documenter les caractéristiques ophtalmiques du patient au début de l'étude, y compris l'acuité visuelle, la pression intraoculaire et les résultats des examens à la lampe à fente et ophtalmoscopique, avec un enregistrement par participant. Elle contient 1466 observations pour 39 variables. Cette table nous a servi à établir la base sur le développement des rétinopathies.

12- La table F010CMB3 : Évaluation neurocomportementale

Cette table SAS a permis de recueillir des données sur divers aspects de la fonction du système nerveux central, notamment la performance cognitive, la mémoire, la perception de l'espace, ainsi que le contrôle et la coordination musculaires. Elle dispose de 5112 observations pour 227 variables.

13- La table F013CMB3 : Questionnaire sur les études démographiques neurocomportementales

Elle a été utilisée pour obtenir les informations contextuelles nécessaires pour noter et interpréter les résultats bruts de l'évaluation neurocomportementale. Elle contient 3807 observations pour 38 variables.

14- La table F020CMB4 : Notification d'événement intercurrent

Au cours du suivi, cette table a recueilli des détails sur les événements indésirables et complications liées au diabète de type 1. Elle contient 7703 observations pour 91 variables.

15- La table F021CMB6 et F0217 : Visites trimestrielles

A chaque visite trimestrielle, les informations intermédiaires ont été recueillies sur la condition physique, la gestion du diabète, les complications du diabète et les événements

intercurrents. La table F021CMB6 contient 18137 observations pour 377 variables, alors que la table F0217 contient 9892 observations pour 298 variables.

16- La table F023A_SC : Test du C-peptide

Elle a été utilisée pour évaluer l'éligibilité des patients (les critères sont indiqués ci-dessous). Les critères d'éligibilité du DCCT exigeaient que les patients ne présentant pas plus de cinq ans d'ancienneté du diabète aient une concentration basale du peptide C inférieure à 0,2 pmol/mL et une concentration du peptide C stimulée inférieure à 0,5pmol / ml. Les patients de plus de cinq ans ont été exclus si la concentration basale ou stimulée du peptide C excédait 0,2 pmol/mL. Elle dispose de 1441 observations pour 11 variables.

17- La table F0241 : Classement des électrocardiogrammes au repos

Elle indique la catégorisation des électrocardiogrammes au repos par l'unité centrale de lecture des électrocardiogrammes. La table F0241 contient 6182 observations pour 54 variables.

18- La table F0271 : Examen ophtalmique final

Elle a enregistré les résultats des examens ophtalmiques détaillés, y compris l'examen à la lampe à fente et ophtalmoscopique, la mesure de l'acuité visuelle et de la pression intraoculaire, ainsi que l'historique de toute chirurgie oculaire ou événement intercurrent. Elle contient 8846 observations pour 137 variables.

19- La table F028ONE : Etude de l'autonomie neuropathique

Elle indique les mesures de la réponse sur l'autonomie cardiaque, y compris la variation de la fréquence cardiaque à la fois pendant la respiration calme et la manœuvre de Valsalva (effort d'expiration contre des voies aériennes fermées), ainsi que des modifications du rythme cardiaque et de la pression artérielle dans des études posturales. Cette base contient 6182 observations pour 54 variables.

DIABETES CONTROL and COMPLICATIONS TRIAL
 Autonomic Neuropathy Studies

A. IDENTIFYING INFORMATION

CLINIC	1. DCCT Clinic Number	01
PATIENT	2. Patient ID Number	01151
INITIALS	3. Patient's Initials	STA
CERTNO	4. Certification Number of Tester	01-21
VISITNO	5. Visit Number	00

B. SINUS ARRHYTHMIA DURING QUIET RESPIRATION

MIN	1. Six Minutes of Recording Available?	2
RRSTDT	2. RR Study Date (mm-dd-yy)	05-13-86
RRRCDT	3. RR Receive Date (mm-dd-yy)	05-19-86
RRRVDT	4. RR Evaluation Date (mm-dd-yy)	05-20-86
RRRPT	5. Is this a Repeat Evaluation?	1
	6. Is this a Duplicate Evaluation?	1 <i>Not on tape</i>
RRMEAN	7. Mean RR Interval (msec)	811.
RRSD	8. Standard Deviation	50.
RRVAR	9. RR Variation (x 1000)	32.1

C. POSTURAL STUDIES

TILT	1. Post. Study Date (mm-dd-yy)	05-13-86
POST	2. Post. Receive Date (mm-dd-yy)	05-19-86
POSTEVD	3. Post. Evaluation Date (mm-dd-yy)	05-20-86

Figure n°10 : Identification des variables du codebook du DCCT.

20- La table F033New : Classement détaillé des photographies du fond d'œil

Elle indique le classement détaillé des photographies du fond d'œil et fournit des rapports détaillés sur les lésions rétinienne détectées par sept clichés stéréoscopiques de fond d'œil. Cette table contient 38 534 observations pour 304 variables. Elle a permis de compléter les données sur la définition de la rétinopathie dans notre base de données.

21- La table F0342 : classification détaillée de l'Angiogramme à la fluorescéine

Cette table fournit des rapports détaillés sur les lésions de rétinopathies détectées dans les angiogrammes à la fluorescéine. Elle contient 2536 observations pour 161 variables.

22- La table F0351 : SCL-90R[63]

Le SCL-90R est un instrument standardisé utilisé pour recueillir des données sur les symptômes suggérant de possibles troubles psychiatriques ou émotionnels. Outre les réponses au questionnaire, l'ensemble de données archivées contient des variables récapitulatives pour chacune des dix sous-échelles spécifiques à un élément et trois mesures de la détresse psychiatrique globale. Les variables de processus utilisées pour calculer les scores bruts et le score T sont également inclus. Cette table dispose de 11 167 observations pour 145 variables.

23- La table F0361 : Questionnaire sur la qualité de vie

Cette table a permis de recueillir des données sur des aspects de la qualité de vie du patient spécialement liés au diabète et à la participation à l'essai du DCCT. Elle contient 11 391 observations pour 94 variables. Outre les réponses au questionnaire, l'ensemble de données archivées contient des variables récapitulatives pour plusieurs aspects spécifiques de la qualité de la vie, ainsi qu'un score total de qualité pour la vie. Les sous-échelles comprennent des éléments spécifiques aux adolescents ainsi que plusieurs domaines généraux.[59]

24- La table F0372 : Etudes des conceptions nerveuses

Les données sur les études des conceptions nerveuses sont enregistrées dans cette table, entre autres les valeurs mesurées de la vitesse de conduction nerveuse, de l'amplitude et des latences de l'onde F dans deux nerfs moteurs périphériques, la vitesse et l'amplitude dans deux nerfs sensoriels périphériques et les distances inter-électrodes et les températures d'essai. Elle contient 4021 observations pour 38 variables.

25- La table F045CMB2 : Compréhension des questionnaires

Elle a permis d'évaluer la compréhension par les participants du matériel de briefing présenté lors de la sélection de l'éligibilité. Elle contient 1702 observations pour 17 variables.

26- La table F046CMB2 : Réévaluation de la compréhension des 1^{er}s questionnaires

Cette table comporte des données sur la réévaluation de la compréhension du matériel d'information présenté lors de la sélection de l'admissibilité chez les volontaires qui ont mal répondu à une ou plusieurs questions de la version A du questionnaire. Elle contient 572 observations pour 17 variables.

27- La table F0471 : Entretien sur la disponibilité, l'adhérence et les attentes

Un entretien sur la disponibilité, l'adhésion et les attentes a eu lieu et a permis d'évaluer la volonté et la capacité d'un volontaire à mettre en œuvre un schéma de traitement attribué au hasard et le calendrier de suivi correspondant. Cette table est composée de 1422 observations pour 79 variables.

28- La table F0481 : Les attentes de la famille des participants

L'évaluation du potentiel soutien ou l'obstacle d'une participation volontaire d'un membre de la famille ou d'amis à un volontaire a été consignée dans cette table. Elle contient 1298 observations pour 29 variables.

29- La table F049CMB2 : Evaluation du consentement

Evaluer la confiance du volontaire dans sa capacité à effectuer les tâches requises pour participer à l'essai. Elle comporte 2832 observations pour 46 variables.

30- La table F0561 : Evaluation clinique de la performance du volontaire dans les tâches comportementales

Elle évalue la capacité d'un volontaire à apprendre et à exécuter les tâches requises pour participer à l'essai et à déterminer s'il peut effectuer en toute sécurité l'évaluation ultérieure de tâches comportementales effectuées à la maison. Elle comporte 1425 observations pour 45 variables.

31- La table F057CMB3 : Evaluation quotidienne

Elle évalue la capacité d'un volontaire à se conformer aux exigences quotidiennes des schémas thérapeutiques du DCCT. Elle contient 1433 observations pour 37 variables.

32- La table F083CMB2 : Signalement des évènements d'hypoglycémie

Cette table a permis de recueillir des informations détaillées sur les événements hypoglycémiques intercurrents définis dans le protocole manuel d'opérations du DCCT. Elle contient 3833 observations pour 50 variables. Cette table a été exploitée pour préparer notre base sur les évènements liés aux hypoglycémies sévères.

33- La table F0882 : Evaluation du consensus neurocomportemental

Elle est utilisée par l'unité centrale de codage neurocomportementale pour rendre compte de son évaluation de l'état neurocomportemental des patients sélectionnés pour des notations détaillées³⁸. Elle contient 1805 observations pour 36 variables.

34- La table F0922 : Détails sur les évènements hypoglycémiques

Cette table est un recueil des informations supplémentaires sur les épisodes d'hypoglycémie sévère. Ces données ont été plusieurs fois utilisées dans toutes nos études. Cette base dispose de 3103 observations pour 72 variables.

35- La table F0971 : Calcul du taux de filtration glomérulaire

Elle renseigne sur les variables de processus nécessaires pour compléter le calcul du débit de filtration glomérulaire (GFR). Elle est très importante dans l'étude de la néphropathie dans le DCCT. Elle contient 3131 observations pour 39 variables.

36- La table F106CMB3 : Détails sur les grossesses et leur issue

Dans cette table, ils ont recueilli des informations détaillées sur le déroulement de la grossesse et les issues néonatales. Elle est constituée de 273 observations pour 148 variables.

37- La table F1081 : Parents atteints de diabète

Identifier les parents au premier degré des volontaires du DCCT et déterminer ceux qui, le cas échéant, avaient été diagnostiqués avec le diabète, comme première étape vers la recherche d'une éventuelle prédisposition génétique aux complications du diabète, avec 8321 observations pour 14 variables.

38- La table F114CMB3 : Estimation de la composition corporelle

Elle rapporte des mesures de caractéristiques d'impédance bioélectrique, de taille et de poids à utiliser pour estimer la composition corporelle. Elle contient 1799 observations pour 69 variables.

39- La table F1221 : Expérience personnelle des patients au cours de l'essai

Elle a évalué les attitudes des patients concernant la conduite de l'essai et les divers aspects de leur participation à celui-ci. Cette table est composée de 1393 observations pour 88 variables.

40- La table F1281 : Recueil sur l'état de santé

C'est le recueil de la mesure générale de la santé générale et de la fonction physique à l'aide d'un instrument normalisé et validé. Avec 1485 observations pour 76 variables.

41- La table STATUS : Le statut des patients

Cette table donne des détails sur les déviations par rapport à la thérapie assignée et des changements liés à l'inactivité temporaire.

IV-2- Construction des tables d'analyse

Ces bases ont été construites essentiellement pour l'étude des complications du diabète et éventuellement le contrôle de ces complications. Toutes les données dont nous avons besoin étaient disponibles. Mais un travail de fond était nécessaire pour l'identification préalable des données et la construction de nos bases.

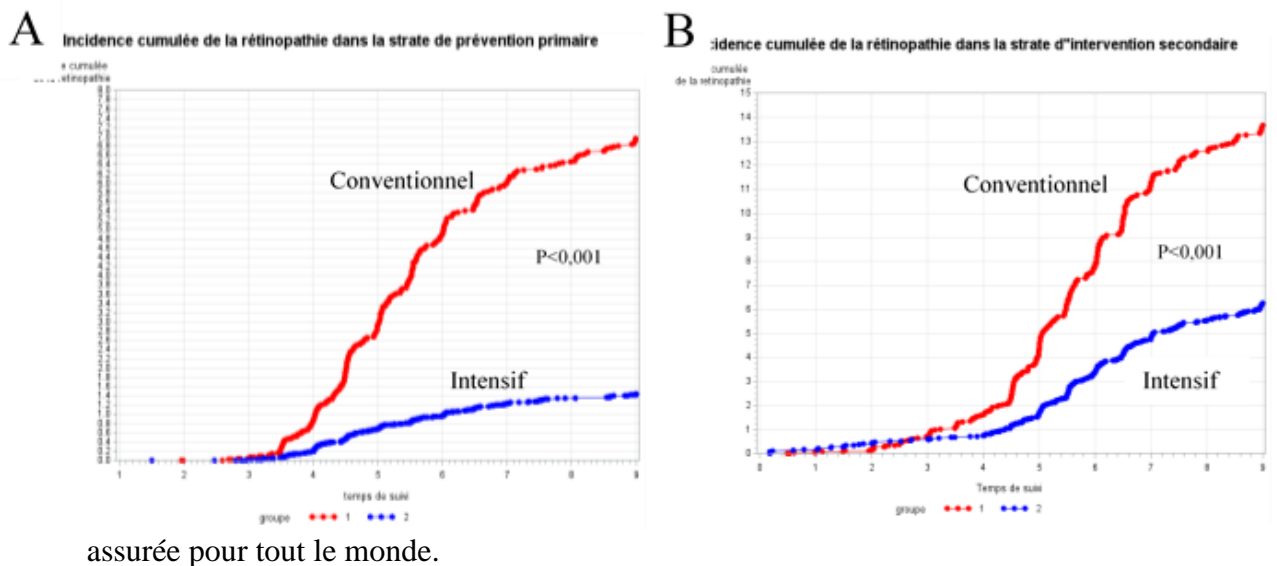
A partir de la table **F0922** contenant les informations supplémentaires sur les épisodes d'hypoglycémie sévère, nous avons sélectionné les patients ayant développé au moins une fois un épisode d'hypoglycémie sévère et les dates d'évènement. Ensuite, nous avons identifié à partir des dates d'hypoglycémie sévère les dosages d'hémoglobine glyquée contemporain des épisodes d'hypoglycémie sévère (Table **HBAM** des dosages d'HbA1c). Par la suite, nous avons relevé systématiquement les dosages d'hémoglobine glyquée réalisés 3 mois après. La difficulté à ce niveau du travail consiste à trouver un dosage d'hémoglobine effectué à une date aussi proche que possible du premier épisode d'hypoglycémie sévère. Enfin, il est nécessaire de rattacher toutes ces données par l'identifiant unique du patient en plus des caractéristiques générales des patients dans la table **MASTER** (table sur les données d'identification) comme l'âge, le sexe, l'ancienneté du diabète, la strate de randomisation et le groupe de traitement. Cette table deviendra exploitable après avoir récolté des variables biologiques se trouvant dans les 11 tables CBL00 à CBL10 (Données biologiques). L'organisation de ma première base était d'isoler les dosages d'hémoglobine glyquée (HbA1c).

A l'issue des différents extraits des données des tables fournies, nous avons créé trois bases pour la réalisation de notre projet. Ainsi, en plus de la base de données fournie par le groupe de recherche du DCCT, on dispose aujourd'hui des bases :

- Sur la variation des hémoglobines glyquées autour des hypoglycémies sévères dénommée « **HYPODEUX** ».
- Sur l'association entre la fréquence d'hypoglycémie non sévère détectée par auto-surveillance de la glycémie (SMBG) et le taux d'hypoglycémies sévère chez les participants du DCCT, dénommée « **HYPO_NON_SEV** ».
- Sur l'association entre hypoglycémie non sévère et gain de poids dans le diabète de type 1, dénommée « **POIDS10** ».(Cf codes SAS en annexes)

IV-3- Validation des données.

Afin de garantir une bonne validation de nos données, nous avons effectué, à partir des bases reconstituées, quelques analyses déjà réalisées au cours du DCCT. En effet, pour valider les cas de rétinopathie, le groupe du DCCT, selon les recommandations de l'étude ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)[64], a défini une rétinopathie comme une progression d'au moins trois stades d'évolution par rapport au stade de base, et qui se maintient pendant au moins six mois [2], [9], [65]. L'objectif de cette reconstitution est d'obtenir des tables statistiques proches de celles utilisées par le groupe du DCCT. Après reconstitution, nous avons obtenu une base de données qui nous a permis, non seulement de confirmer les résultats du DCCT, mais aussi de pouvoir réaliser nos différentes analyses (**figure n°11**) (cf annexes pour le reste des analyses). Les données sont aujourd'hui conservées et l'accessibilité et leur réutilisation est



assurée pour tout le monde.

Figure n°11 : Incidence cumulée de la rétinopathie selon la strate de randomisation.

V- Présentation des articles

V-1- Article n°1

Etude de la variation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) contemporaine de l'épisode d'Hypoglycémie Sévère et trois mois après, chez les patients du DCCT

V-1-1 Contexte

Dans le diabète de type 1 (DT1), le contrôle intensif du glucose est la pierre angulaire de la prévention des complications chroniques. Cependant, Le risque majeur associé à un contrôle optimal est le risque d'hypoglycémies notamment d'hypoglycémies sévères (HS), qui peuvent avoir des impacts négatifs significatifs sur la santé et la qualité de vie[2], [9], [65]. En effet, la survenue d'HS peut entraîner une anxiété due à la peur de la récurrence et, par conséquent, à l'adoption par le patient de comportements inadaptés. Malgré la mise en place de stratégies éducatives, les patients qui ont souffert d'HS peuvent réagir en relâchant leurs objectifs glycémiques pour prévenir la récurrence hypoglycémique. Les conséquences d'une HS sont multiples. Ils comprennent l'activation sympatho-adrénergique à court terme, des effets hémodynamiques, hémostatiques[52], la neuroglycopenie avec risque de coma ou de convulsions, des troubles potentiels du rythme cardiaque et des conséquences plus tardives : altérations du sommeil, troubles de l'humeur, avec des traits dépressifs et anxiété, et dysfonctionnement cognitif. Cependant, peu de données à grande échelle sont disponibles sur l'impact réel d'un événement hypoglycémique sur le contrôle glycémique. Peu de données sont disponibles sur l'impact d'une HS sur le contrôle glycémique.

Le but de cette étude était de décrire la variation de l'HbA1c mesurée avant un épisode d'HS et la mesure suivante chez des patients atteints de DT1 dans l'étude sur les complications et le contrôle du diabète (DCCT).

À cette fin, nous avons utilisé la base de données du DCCT.

V-1-2- Méthodes

La conception, les méthodes et les résultats du DCCT ont déjà été rapportés[9]. En 1993, après un suivi moyen de 6,5 ans, le DCCT a été arrêté prématurément en raison des effets clairement bénéfiques d'un traitement intensif sur les résultats microvasculaires[9].

V-1-2.1. Accès aux données DCCT

L'accès aux données a été accordé par l'Institut national américain du diabète et des maladies digestives et rénales (NIDDK n ° de commande PB96-501985). Toutes les définitions utilisées ici sont tirées du Manuel des opérations du DCCT (facture NTIS PB96157367). Des descriptions détaillées des critères d'éligibilité et des procédures de randomisation pour les sujets entrant dans le DCCT ont été publiées ailleurs[22].

V-1-2.2. Définition de l'hypoglycémie sévère (HS)

L'HS était définie comme un épisode de symptômes compatibles avec une hypoglycémie lors de laquelle le patient a eu besoin de l'assistance d'une autre personne, et lorsqu'un rétablissement rapide était constaté après un apport glucidique oral ou glucagon, ou une injection de glucose [9], [41].

V-1-2.3. Participants

À partir de la base de données du DCCT, notre étude a inclus tous les participants ayant eu au moins un épisode d'HS au cours du suivi. Les patients ont été suivis pendant une moyenne de 6,5 ans. Les sujets ont été invités à signaler tous les épisodes de suspicion d'HS à leur équipe soignante par téléphone. En outre, lors de visites de suivi trimestrielles, chaque sujet a été interrogé sur la survenue d'une HS. Dans les cas d'épisodes d'HS récurrents, le premier a été pris comme événement index. A partir de la table HBAM, on a recueilli les HbA1c dosées à des dates très proches d'un épisode d'HS et 3 mois plus tard. Les doses d'insuline injectée immédiatement avant et 3 mois après l'épisode d'HS ont également été documentées. En tant que témoins, 500 patients ont été sélectionnés au hasard à partir du DCCT, et la variation moyenne de l'HbA1c entre une visite choisie au hasard et la suivante a été mesurée.

V-1-2.4. Analyses statistiques

Les caractéristiques générales des sujets du DCCT et de ceux ayant eu au moins un épisode d'HS ont été comparées à l'aide de tests du Chi-deux pour les variables catégorielles et de tests t de Student pour les variables continues. Le critère principal était la variation de l'HbA1c entre l'épisode d'HS et 3 mois plus tard selon le groupe de randomisation. Le résultat secondaire était le changement de la dose d'insuline après un épisode d'HS. Une analyse de sensibilité a été effectuée en comparant la variation d'HbA1c des 500 patients « témoins ». Les données catégorielles ont été présentées selon leur effectif et leur pourcentage et les variables continues présentant une distribution normale selon leur moyenne arithmétique et leur écart-type. Pour

les variables nécessitant une normalisation par log-transformation, les résultats ont été donnés par les moyennes géométriques accompagnées des interquartiles. Pour les variables catégorielles, les comparaisons ont été réalisées grâce à des tests du Chi-2 ou des tests exacts de Fisher (pour les petits effectifs). Des tests de Student de comparaisons de moyennes ont été mis en œuvre pour les variables continues présentant de bonne condition de normalité et sur les variables log-transformées si nécessaire. Les différences ont été considérées significatives pour $p < 0,05$ après ajustement pour les tests multiples. Tous les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel Statistical Analysis System 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, États-Unis).

V-1-3. Résultats

Le tableau n° 8 (cf annexes) présente les caractéristiques générales des participants selon leur groupe de randomisation et le développement d'une HS ou non. Au cours du suivi de 6,5 ans, un total de 664 sujets a eu au moins un épisode d'HS. Les taux globaux d'hypoglycémie sévère étaient respectivement de 61,2 pour 100 patients-années contre 18,7 pour 100 patients-années respectivement dans les groupes de traitement intensif et conventionnel, avec un risque relatif (RR) de 3,28 pour le groupe intensif versus conventionnel. Ces patients avaient une durée significativement plus longue de diabète ($69,8 \pm 49,7$ vs $75,1 \pm 50,5$ mois, $P < 0,05$) (**Tableau n°2**) et étaient légèrement plus jeunes ($26,2 \pm 7,2$ vs $26,8 \pm 7,1$ ans, $p = 0,05$). Comme prévu, près de deux fois plus de patients dans le groupe intensif avaient au moins un épisode d'HS par rapport au groupe conventionnel (64,9% contre 35,1%, respectivement, $p < 0,001$). Aucune autre différence n'a été trouvée dans les caractéristiques de base entre les patients avec et sans HS pendant le suivi. (Caractéristiques générales à l'inclusion : cf tableau n°8 Annexes)

Sur les 625 patients avec des valeurs d'HbA1c disponibles avant et 3 mois après un épisode d'HS, la variation moyenne de l'HbA1c était de $0,20 \pm 1,26$ ($P < 0,01$, **Figure n°12**). Une interaction significative a été observée entre la variation du taux d'HbA1c et le groupe de randomisation ($P = 0,01$). La variation moyenne de l'HbA1c était de $0,21 \pm 0,92$ ($P < 0,01$) dans le groupe intensif et de $0,19 \pm 1,51$ ($P = 0,19$) dans le groupe conventionnel.

Les mêmes analyses ont été effectuées sur la variation d'insuline avant et après un épisode d'hypoglycémie sévère et nous avons observé une baisse significative entre la dose avant l'épisode et celle d'après seulement dans le groupe intensif ($p < 0,01$). (**Figure n°13**)

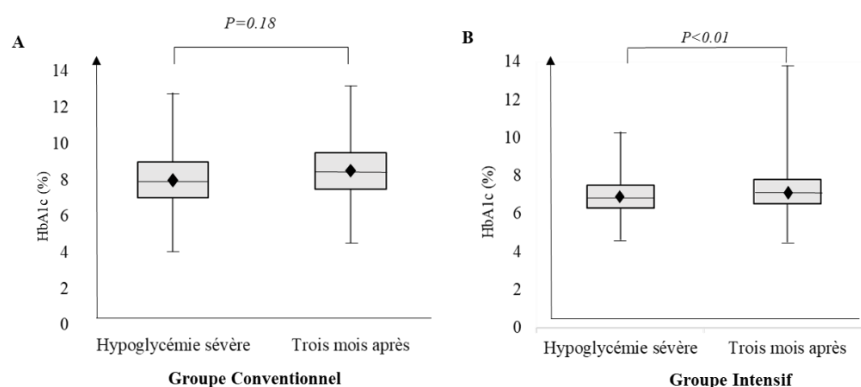


Figure 12 : HbA1c avant et 3 mois après une hypoglycémie sévère dans les groupes conventionnel (A) et intensif (B).

Tableau n°2 : Caractéristiques générales de la population d'étude à l'inclusion

Caractéristiques	DCCT générale (n=1441)	Hypo sévère (n=664)	p-value
Bras de randomisation			
Conventionnel	730 (50,7)	223 (35,1)	
Intensif	711 (49,3)	431 (64,9)	
Age (année)	26,8 (7,1)	26,2 (7,2)	0,05
Sexe			0,81
Féminin	680 (47,2)	317 (47,7)	
Masculin	761 (52,8)	347 (52,3)	
Ancienneté Diabète à l'inclusion	69,8 (49,7)	75,1 (50,52)	0,02
Statut tabagique			
Non-fumeur	659 (45,7)	290 (36,8)	
Ancien fumeur	516 (35,8)	240 (36,1)	
Fumeur actuel	266 (18,5)	134 (27,1)	
Dosages biologiques			
Dose d'insuline U/Kg	0,67 (0,22)	0,69 (0,23)	0,15
Hémoglobine glyquée	8,9 (1,6)	8,8 (1,6)	
Glycémie	232,1(110,3)	230,5 (108,9)	
Cholestérolémie T	176,4 (33,4)	174,9 (32,7)	
Cholestérol HDL sérique	50,5 (12,3)	50,5 (12,5)	
Cholestérol LDL sérique	109,7 (29,1)	108,4 (28,5)	
Triglycérides	81,3 (47,5)	80,5 (43,1)	
BMI	23,37 (2,82)	23,2(2,69)	0,18
Pression artérielle systolique	114,07 (11,62)	114,47 (11,36)	0,45
Pression artérielle diastolique	72,55 (8,86)	72,61 (8,76)	0,75

Parmi les 500 patients sélectionnés au hasard, la variation moyenne de l'HbA1c après une visite sélectionnée de façon aléatoire était de $-0,01 \pm 0,74\%$ pour l'ensemble du groupe témoin ($0,03 \pm 0,75\%$ pour les patients du groupe conventionnel et $-0,04 \pm 0,72\%$ pour ceux du groupe intensif). Les variations du taux d'HbA1c étaient significativement plus élevées chez les patients ayant présenté une hypoglycémie sévère que chez le groupe témoin sélectionné au hasard pour l'ensemble de la population ($0,20 \pm 1,26$ contre $-0,01 \pm 0,74$; $P < 0,01$) et séparément pour chaque groupe de traitement ($0,21 \pm 0,92$ vs $-0,04 \pm 0,72$ dans le groupe intensif, $0,19 \pm 1,51$ vs $0,03 \pm 0,75$ dans le groupe conventionnel, $P < 0,01$ pour les deux) (**figure n°14**). Une augmentation de 1 point de pourcentage ou plus de l'HbA1c a été observée chez 10% des patients avec l'hypoglycémie sévère, alors qu'une diminution de 1 point de pourcentage ou plus a été observée chez seulement 5% des participants ($P < 0,01$).

Tableau n° 3 Tableau comparatif des caractéristiques générales des patients ayant fait l'hypoglycémie sévère selon le groupe conventionnel et intensif.

Caractéristiques	Hypo sévère Conventionnel (n=233)	Hypo sévère Intensif (n=431)	p-value
Age (année)	25,8 (7,1)	26,4 (7,4)	0,32
Sexe			0,44
Féminin (n)	116 (49,8)	201 (46,6)	
Masculin (n)	117 (50,2)	230 (53,4)	
Ancienneté de la maladie (mois)	73,9 (48,9)	75,8 (51,4)	0,65
Statut tabagique			
Non-fumeur (n)	94 (40,3)	196 (45,5)	
Ancien fumeur (n)	89 (38,2)	151 (35,1)	0,42
Actuel fumeur (n)	50 (21,5)	84 (19,5)	0,86
Dosages biologiques			
Dose d'insuline (U/Kg)	0,66 (0,19)	0,71 (0,25)	< 0,01
Hémoglobine glyquée	8,9 (1,6)	8,9(1,6)	0,78
Glycémie	223,7 (109,6)	234,1 (113,7)	0,51
Cholestérol Total	173,3 (32,8)	175,8 (32,6)	0,34
Cholestérol HDL sérique	50,6 (12,8)	50,5 (12,4)	0,93
Cholestérol LDL sérique	106,8 (27,8)	109,3 (28,8)	0,27
Triglycérides	80,2 (43,7)	80,6 (42,9)	0,9
IMC	23,18 (2,76)	23,20 (2,66)	0,91
Pression artérielle systolique	116,0 (11,10)	113,6 (11,43)	0,01
Pression artérielle diastolique	73,1 (8,5)	72,5 (8,9)	0,43

Parmi les 406 (64,96%) patients ayant présenté un deuxième épisode d'hypoglycémie sévère, la variation de l'HbA1c entre le moment de l'événement et 3 mois plus tard était similaire dans les deux cas ($0,20 \pm 0,83\%$ et $0,18 \pm 0,82\%$ au premier et deuxième respectivement, $P = 0,62$). Une diminution moyenne de $0,02 \pm 0,13$ UI / kg / jour ($p = 0,05$) de la dose d'insuline a été observée pour l'ensemble de la population. La diminution était significative dans le groupe intensif ($0,04 \pm 0,15$ UI / kg / jour, $p < 0,01$), mais pas dans le groupe conventionnel ($0,01 \pm 0,10$ UI / kg / jour, $p = 0,56$). Une interaction significative a été observée entre le changement de dose d'insuline et le groupe de randomisation ($p < 0,01$). Nous avons étudié également la distribution des changements de dose d'insuline après un épisode d'HS. Une augmentation de $\geq 0,10$ UI/kg / jour a été observée chez 6% des participants et une diminution de $\geq 0,10$ UI/kg / jour chez 22% ($p < 0,01$).

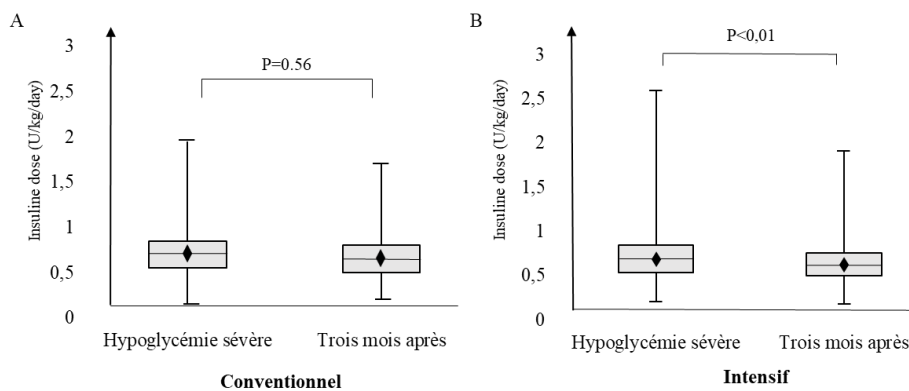


Figure 13 : Variation de la dose d'insuline avant et 3 mois après une hypoglycémie sévère dans les groupes conventionnel (A) et intensif (B).

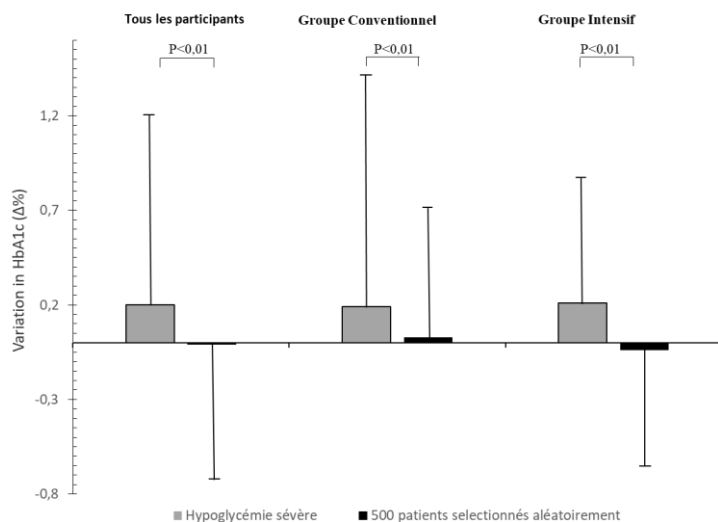


Figure 14 : Variation moyenne de l'HbA1c sur une période de 3 mois chez les participants ayant au moins une HS comparée à la variation moyenne de l'HbA1c chez 500 participants choisis au hasard.

V-1-4. Discussion

Dans l'étude DCCT, la survenue d'une HS a été suivie d'une augmentation significative et modeste de l'HbA1c 3 mois plus tard. Cette augmentation était significative seulement dans le groupe de traitement intensif et était également associée à une diminution modeste mais significative de la dose d'insuline. Ces résultats suggèrent que la survenue de l'hypoglycémie sévère peut décourager les personnes atteintes de DT1 d'atteindre des objectifs glycémiques stricts.

L'hypoglycémie sévère chez les personnes atteintes de diabète est un sujet de préoccupation croissante. L'hypoglycémie est un effet secondaire fréquent du traitement intensif. Des études récentes ont rapporté un taux élevé d'hypoglycémie, y compris des épisodes sévères, chez des patients DT1[66]–[68]. De plus, la charge financière associée à l'hypoglycémie est également importante[69]. En outre, la survenue d'une HS a été associée à des conséquences psychologiques et de santé, et une perte de qualité de vie[2], [65], [70], [71]. Ces facteurs peuvent contribuer à une aversion pour l'hypoglycémie et pourraient compromettre le contrôle de la glycémie. Cependant, jusqu'à présent, seules des informations très limitées sont disponibles concernant ce problème.

Il est possible que, en raison d'une aversion pour l'hypoglycémie, les personnes atteintes d'hypoglycémie sévère antérieure soient mal contrôlées, car des valeurs de glucose moyennes

élevées sont susceptibles de limiter le risque de valeurs extrêmement basses. Plusieurs études ont observé un lien étroit entre des taux d'HbA1c bas et des taux élevés d'HS[9], [50], [72]. Cependant, il existe peu de données sur l'impact direct d'hypoglycémies sévères sur le contrôle glycémique. À notre connaissance, seule une étude a évalué directement la variation de l'HbA1c après une HS[73]. Dans cette étude, un petit groupe de 20 jeunes patients atteints de DT1 ont été suivis après un épisode d'hypoglycémie sévère ; leur HbA1c moyenne augmentait significativement de $8,1 \pm 1,3\%$ à $9,1 \pm 1,1\%$ 6 à 12 mois plus tard, tandis que leurs doses d'insuline diminuaient graduellement de $0,82 \pm 0,25$ UI/kg / jour à $0,69 \pm 0,27$ UI/kg / jour. De même, Potter et al[74].ont rapporté une diminution de la dose d'insuline de 1,2 UI/kg/Jour à 0,8 UI/kg/Jour 1 an après un événement d'hypoglycémie sévère nécessitant une hospitalisation aux urgences chez les patients traités par insuline. De tels changements étaient beaucoup plus importants que ceux observés dans notre étude actuelle. Ces différences peuvent être attribuées aux différentes populations (avec les patients atteints de diabète DT1 et de type 2 dans l'étude de Casparie et al[73]), mais aussi à la conception différente des études (études randomisées versus études observationnelles).

Alors que la présente étude a trouvé des changements très similaires de d'HbA1c et des doses d'insuline dans les deux groupes de traitement randomisés, une différence significative n'a été observée que dans le groupe intensif. Cette différence pourrait s'expliquer par le taux deux fois plus élevé d'épisodes d'hypoglycémie sévère dans le bras intensif en comparaison du bras conventionnel, augmentant la puissance statistique de l'analyse.

Cette étude présente des points forts et des limites : les points forts sont la taille de la population, l'exactitude et la disponibilité des données d'un vaste essai randomisé. Une limitation pourrait être que l'étude DCCT a été terminée il y a plus de 20 ans, et les progrès dans les soins du diabète depuis lors peuvent avoir changé la fréquence et les conséquences d'hypoglycémie sévère chez les patients atteints de DT1. Cependant, en dépit d'une baisse des taux d'hypoglycémie au cours des dernières années, aucune donnée n'est disponible sur l'impact possible sur le contrôle de la glycémie.

V-1-5. Conclusion partielle

La présente étude a documenté, pour la première fois dans une grande population de patients DT1 inclus dans un essai contrôlé randomisé, l'effet d'un épisode d'hypoglycémie sévère sur la variation des taux d'HbA1c 3 mois après l'événement. L'augmentation résultante de l'HbA1c suggère que l'hypoglycémie sévère peut être une barrière majeure à l'obtention d'un bon contrôle glycémique chez les patients atteints de DT1. Cette conséquence négative de l'hypoglycémie sévère devrait être prise en compte dans les programmes éducatifs sur le diabète et renforce le besoin d'options thérapeutiques améliorées pour les patients atteints de DT1.



ELSEVIER

Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Diabetes & Metabolism 43 (2017) 187–190

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en

& Diabetes
Metabolism

Research letter

Short-term effect of severe hypoglycaemia on glycaemic control in the Diabetes Control and Complications Trial



1. Introduction

In type 1 diabetes (T1D), intensive glucose control is the cornerstone of the prevention of chronic complications. However, a major pitfall is the risk of severe hypoglycaemia (SH), which increases when glucose targets are more stringent with significant negative impacts on health and quality of life [1–3]. Indeed, experiencing SH can lead to anxiety due to fear of recurrence and, thus, to the patient adopting maladaptive behaviours. Despite educational strategies, patients who have experienced SH may react by relaxing their glucose targets to prevent its recurrence. However, few data are available on the impact of SH on glycaemic control.

The aim of our present study was to describe the change in HbA_{1c} following an SH episode and the next assessment of HbA_{1c} in patients with T1D in the Diabetes Complications and Control Trial (DCCT).

2. Material and methods

The design, methods and outcomes of the DCCT have been reported previously [1]. Briefly, 1441 patients with T1D and aged 13–39 years were recruited at 29 centres from 1983 to 1989 and randomized to either conventional ($n=730$) or intensive ($n=711$) diabetes therapy. In 1993, after an average follow-up of 6.5 years, the DCCT was terminated early because of the clearly beneficial effects of intensive treatment on microvascular outcomes [1].

2.1. DCCT data access

Data access was granted by the US National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK NTIS Order No. PB96-501985). All definitions used here were taken from the DCCT Manual of Operations (NTIS Invoice No. PB96157367). Detailed descriptions of the eligibility criteria and randomization procedures for subjects entering the DCCT have been published elsewhere [4].

2.2. Definition of severe hypoglycaemia (SH)

SH was defined as an episode with symptoms consistent with hypoglycaemia in which the patient required the assistance of another person, or where prompt recovery was after oral carbohydrate or glucagon intake, or intravenous glucose [1,5].

2.3. Participants

From the DCCT database, our study included participants with at least one SH during the 6.5-year follow-up. In cases of recurrent SH episodes, the first was taken as the index event. The documented HbA_{1c} was measured immediately before the index SH and also 3 months later. Also documented were the insulin doses taken immediately before and 3 months after the index SH episode. As a control, 500 patients were randomly selected from the DCCT, and the mean change in HbA_{1c} between a randomly selected visit and the following one was calculated.

2.4. Statistical methods

The primary outcome was the change in HbA_{1c} between the index SH and 3 months later according to randomization group. The secondary outcome was the change in insulin dose after an SH episode.

Results are expressed as means \pm SD for quantitative variables and as proportions for categorical variables. A log transformation was applied to several variables. Statistical testing was performed using the chi-square test or Mann–Whitney U test for categorical or non-normally distributed data, and Student's independent two-tailed *t*-test for continuous data. Differences were considered significant at the 5% probability level ($P<0.05$) after adjusting for multiple testing. All calculations were performed using Statistical Analysis System 9.4 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

3. Results

During the 6.5-year follow-up, a total of 664 subjects experienced at least one episode of SH. These patients had a significantly longer duration of diabetes (69.8 ± 49.7 vs. 75.1 ± 50.52 months; $P<0.05$) and were slightly younger (26.2 ± 7.2 vs. 26.8 ± 7.1 years; $P=0.05$). As expected, nearly

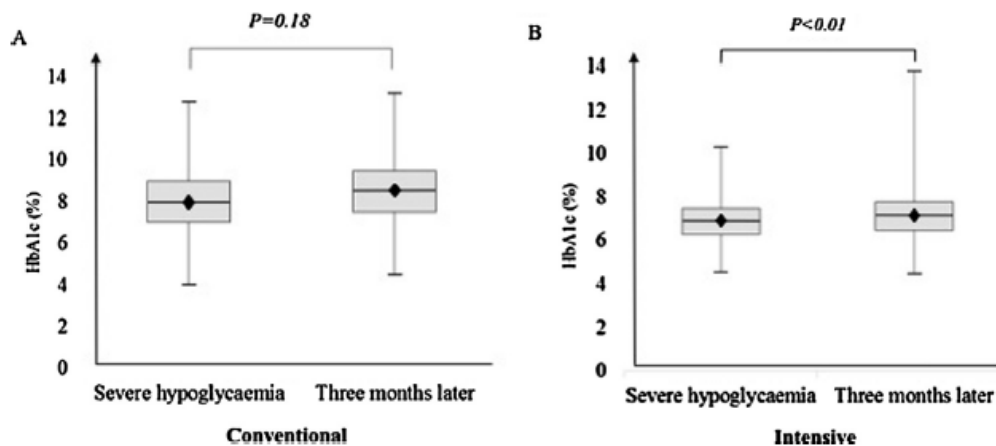


Fig. 1. HbA_{1c} levels before and 3 months after an episode of severe hypoglycaemia with conventional (A) and intensive (B) type 1 diabetes treatment.

twice as many patients in the intensive treatment randomization group had an SH compared with the conventional-treatment group (64.9% vs. 35.1%, respectively; $P < 0.001$). No other difference was found in the baseline characteristics between patients with and without SH during follow-up.

Of the 625 patients with available HbA_{1c} values before and 3 months after an SH, the mean change in HbA_{1c} was 0.20 ± 1.26 ($P < 0.01$; Fig. 1). A significant interaction was observed between change in HbA_{1c} and randomization group ($P = 0.01$). The mean change in HbA_{1c} was 0.21 ± 0.92 ($P < 0.01$) in the intensive group and 0.19 ± 1.51 ($P = 0.19$) in the conventional group.

Among the 500 randomly selected patients, the mean change in HbA_{1c} after a randomly selected visit was $-0.01 \pm 0.74\%$ for the whole control group ($0.03 \pm 0.75\%$ for patients in the conventional group and $-0.04 \pm 0.72\%$ for those in the intensive group). Variations in HbA_{1c} levels were significantly greater in patients who experienced an SH compared with the randomly selected control group for the whole population (0.20 ± 1.26 vs. -0.01 ± 0.74 ; $P < 0.01$) and for each treatment arm separately (0.21 ± 0.92 vs. -0.04 ± 0.72 in intensive group, 0.19 ± 1.51 vs. 0.03 ± 0.75 in conventional group; $P < 0.01$ for both). An increase of 1 percentage point or more in HbA_{1c} was observed in 10% of patients with an SH, whereas a decrease of 1 percentage point or more was observed in only 5% of the participants ($P < 0.01$).

Of the 406 (64.96%) patients who experienced a second SH episode, the change in HbA_{1c} between the time of the event and 3 months later was similar on both occasions ($0.20 \pm 0.83\%$ and $0.18 \pm 0.82\%$ at the first and second occurrence, respectively; $P = 0.62$).

A mean decrease of 0.02 ± 0.13 IU/kg/day ($P = 0.05$) in insulin dose was observed for the whole population. The decrease was significant in the intensive group (0.04 ± 0.15 IU/kg/day; $P < 0.01$), but not in the conventional group (0.01 ± 0.10 IU/kg/day; $P = 0.56$). A significant interaction was observed between change in insulin dose and randomization group ($P < 0.01$). Also studied was the distribution of changes in insulin dose after an SH episode. An increase of

≥ 0.10 IU/kg/day was observed in 6% of participants and a decrease of ≥ 0.10 IU/kg/day in 22% ($P < 0.01$).

4. Discussion

In the DCCT study, the occurrence of SH was followed by a significant and modest increase in HbA_{1c} 3 months later in all participants. This increase was significant only in the intensive treatment group, and was also associated with a modest but significant decrease in insulin dose. These findings suggest that the occurrence of SH can discourage patients with T1D from achieving glycaemic targets that are ambitious.

SH in people with diabetes is a subject of increasing concern. Hypoglycaemia is a frequent side effect of intensive therapy. Recent studies have reported a high rate of hypoglycaemia, including severe episodes, in patients with T1D [6–8]. As a consequence, the financial burden associated with hypoglycaemia is also important [9]. In addition, SH has been associated with psychological and health consequences, and loss of quality of life [2,3,10,11]. These factors may contribute to an aversion to hypoglycaemia and may be expected to compromise glycaemic control. However, so far, only very limited information is available regarding this issue.

It is possible that, due to an aversion to hypoglycaemia, people with prior SH may become poorly controlled because high mean glucose values are likely to limit the risk of extremely low values. Several studies have observed a strong link between lower HbA_{1c} levels and higher rates of SH [1,12,13]. However, there are few data on the direct impact of SH on glycaemic control. To the best of our knowledge, only a single study has directly assessed the change in HbA_{1c} after SH [14]. In that study, a small group of 20 young patients with T1D were followed after an SH episode; their mean HbA_{1c} rose significantly from $8.1 \pm 1.3\%$ to $9.1 \pm 1.1\%$ 6 to 12 months later, while their insulin doses gradually decreased from 0.82 ± 0.25 IU/kg/day to 0.69 ± 0.27 IU/kg/day. Similarly, Potter et al. [15] reported a decrease in insulin dose from 1.2 IU/kg/day to 0.8 IU/kg/day 1 year after an SH event requiring admission to the emergency department in insulin-treated patients. Such changes were much

greater than those observed in our present study. These discrepancies may be attributed to the different populations (with both T1D and type 2 diabetes patients in the study by Casparie et al. [14]), but also to the different design of the studies (randomized controlled vs observational studies).

While the present study found very similar changes in HbA_{1c} and insulin dose in both our randomized treatment groups, a significant difference was observed only in the intensive group. This difference could be explained by the twofold higher rate of SH episodes in the intensive vs. conventional arm, increasing the statistical power of the analysis.

Limitations and strengths: the strengths of our study were the size of the population, and the accuracy and availability of data from a large randomized trial. One limitation may be that the DCCT study was terminated more than 20 years ago, and advances in diabetes care since then may have changed the frequency and consequences of SH in patients with T1D. However, despite a decline in hypoglycaemia rates in recent years, no data are available on the possible impact of this on glycaemic control.

5. Conclusion

The present study has documented, for the first time in a large population of T1D patients nested in a randomized control trial, the effect of an SH episode on the change in HbA_{1c} levels 3 months after the event. The resultant increase in HbA_{1c} suggests that SH may be a major barrier against achieving near-normal glycaemic control in patients with T1D. This negative consequence of SH should be taken into account in diabetes educational programmes, and strengthens the need for improved therapeutic options for patients with T1D.

Disclosure of interest

A.M. was supported by a research grant from Sanofi. L.P. reports personal fees from Novo Nordisk, Sanofi and Servier, and grants from Sanofi for other than the submitted work. R.R. reports having received honoraria for conferences and consulting services from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, MSD-Chibret, Novartis, Novo Nordisk and Sanofi.

The other authors, MM, AL, BC, AN, RE, BD, KM, declare that they have no competing interest.

Acknowledgments

Funding for this study was provided by Sanofi through an unrestricted research grant. All analyses were prepared by independent authors not governed by the funding sponsors.

This paper was not prepared under the auspices of the DCCT study research group, and the findings and conclusions of the study do not engage the DCCT study research group.

We wish to thank the DCCT group investigators for making their trial dataset public, thereby allowing independent investigators to analyze their database for the greater benefit of patients with T1D.

References

- [1] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
- [2] Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, Wallace TM, Rasmussen AK, Jorgensen HV, et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:479–86.
- [3] Gruden G, Barutta F, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Stehouwer CD, Witte DR, et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease incidence in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care* 2012;35:1598–604.
- [4] The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. *Diabetes* 1986;35:530–45.
- [5] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycaemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997;46:271–86.
- [6] Pathak RD, Schroeder EB, Seaquist ER, Zeng C, Lafata JE, Thomas A, et al. Severe hypoglycaemia requiring medical intervention in a large cohort of adults with diabetes receiving care in U.S. integrated health care delivery systems: 2005–2011. *Diabetes Care* 2016;39:363–70.
- [7] Cariou B, Fontaine P, Eschwege E, Lievre M, Gouet D, Huet D, et al. Frequency and predictors of confirmed hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus patients in a real-life setting: results from the DIALOG study. *Diabetes Metab* 2015;41:116–25.
- [8] Weinstock RS, DuBose SN, Bergenstal RM, Chaytor NS, Peterson C, Olson BA, et al. Risk factors associated with severe hypoglycaemia in older adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:603–10.
- [9] Heller SR, Frier BM, Herslov ML, Gundgaard J, Gough SC. Severe hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes: impact on healthcare resources. *Diabet Med* 2016;33:471–7.
- [10] McCrimmon RJ, Frier BM, Deary IJ. Appraisal of mood and personality during hypoglycaemia in human subjects. *Physiol Behav* 1999;67:27–33.
- [11] Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY, Moffet HH, Sudore R, Schillinger D, et al. Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the diabetes & aging study. *Diabetes Care* 2011;34:1749–53.
- [12] Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. Hypoglycaemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:22–5.
- [13] Svensson J, Johannesen J, Mortensen HB, Nordly S. Improved metabolic outcome in a Danish diabetic paediatric population aged 0–18 yr: results from a nationwide continuous registration. *Pediatr Diabetes* 2009;10:461–7.
- [14] Casparie AF, Elving LD. Severe hypoglycaemia in diabetic patients: frequency, causes, prevention. *Diabetes Care* 1985;8:141–5.
- [15] Potter J, Clarke P, Gale EA, Dave SH, Tattersall RB. Insulin-induced hypoglycaemia in an accident and emergency department: the tip of an iceberg? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:1180–2.

A. Moutairou^{a,b}

R. Roussel^{a,b,c}

B. Charbonnel^d

R. El Boustany^{a,b,e,f}

A. Nicolas^{a,b,f}

A. Leye^g

K. Mohammedi^{a,b,c}

M. Marre^{a,b,c}

B. Detournay^h

L. Potier^{a,b,c,*}

^a INSERM U1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France

^b Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

^c *Diabetology, Endocrinology and Nutrition Department, DHU
FIRE, Hôpital Bichat, AP-HP, Paris, France*

^d *Faculté de Médecine, Université de Nantes, Nantes, France*

^e *Danone Research, Palaiseau, France*

^f *Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06,
Paris, France*

^g *Service Médecine Interne/Endocrinologie-Diabétologie,
CHN de Pikine, Faculté de Médecine de Dakar, Dakar, Senegal*

^h *CEMKA-EVAL, Bourg-La-Reine, France*

* Corresponding author. Département de diabétologie,
endocrinologie et nutrition, Hôpital Bichat, 46, rue
Henri-Huchard, 75018 Paris, France. Tel.: +33 1 40 25 73 01;
fax: +33 1 40 25 88 42.

E-mail address: louis.potier@gmail.com (L. Potier)

Received 28 July 2016

Accepted 10 August 2016

Available online 21 September 2016

V-2- Article 2

Association entre la fréquence d'hypoglycémie non sévère détectée par auto-surveillance de la glycémie (SMBG) et le taux d'hypoglycémies sévère chez les participants du DCCT

V-2-1 Contexte

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insulinothérapie chez les patients atteints de diabète de type 1 (DT1) et l'hypoglycémie sévère (HS) a un impact significatif sur la santé et la qualité de vie[65]. Bien que les événements indésirables ne puissent pas être entièrement empêchés, l'HS doit être évitée et l'identification des facteurs de risque reste fondamentale. Cependant, la relation entre hypoglycémie non sévère et HS n'a pas été complètement étudiée. L'objectif de cette étude était donc d'étudier l'association entre la fréquence de l'hypoglycémie non sévère détectée par l'auto-surveillance de la glycémie (SMBG) et l'HS, en se basant sur les données des participants du DCCT. L'accès aux données a été accordé par l'Institut National Américain du Diabète et des Maladies Digestives et Rénales (NIDDK NTIS Order PB96-501985).

V-2- 2- Méthodes

Lors de chaque visite trimestrielle, sept prélèvements sanguins ont été réalisés pour chaque patient avant et après chacun des trois principaux repas et avant le goûter. Ces sept échantillons ont été ainsi recueillis et réfrigérés jusqu'à leur arrivée dans des centres cliniques où ils étaient congelés, et expédiés à un laboratoire central pour analyse par la méthode à l'hexokinase[9].

A partir de la base de données SAS dénommée **BGPDAT**, nous avons sélectionné tous les dosages glycémiques inférieur ou égale à 70 mg/dL. Pour chaque patient, nous avons calculé un score d'hypoglycémie (hyposcore) en divisant le nombre de dosage par auto-surveillance (SMBG) < 70 mg/dL par le nombre total de mesures (SMBG) réalisé au cours de toutes les visites trimestrielles du DCCT.

$$\text{Hyposcore (\%)} = \frac{\text{Nombre de valeur de glycémie} < 70\text{mg/dL}}{\text{Nombre total de glycémie}}$$

L'HS était définie comme un épisode dans lequel le patient avait besoin de l'aide d'une tierce personne pour administrer activement des glucides, du glucagon ou prendre d'autres mesures correctives et était associée à une glycémie < 50 mg/dL[41].

Les résultats sont exprimés en moyennes \pm écart-type pour les variables quantitatives et en proportions pour les variables catégorielles. Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le test bilatéral indépendant de Student et le test de Chi2 selon le cas. Les associations entre l'hyposcore et l'HS ont été évaluées par des modèles de régression logistique non ajustés et ajustés.

V-2-3- Résultats

Le nombre moyen de valeurs SMBG au cours du suivi était de 155 ± 16 par patient. L'hyposcore moyen était de $9,3 \pm 7,0$ (**figure n°15**). Ce score était plus élevé dans le groupe intensif comparé au groupe conventionnel ($13,3 \pm 6,5$ vs $5,5 \pm 4,9$; $P < 0,001$). La moyenne hyposcore était plus élevée chez les patients qui ont eu au moins un épisode d'HS par rapport à ceux qui n'en ont jamais eu au cours du DCCT ($10,72 \pm 8,09$ vs $6,09 \pm 6,77$; $p < 0,001$). Le taux d'HS par quartile de d'hyposcore était : Q1 : $17 \pm 7,9\%$; Q2 : $38 \pm 5,1\%$; Q3 : $58 \pm 5,2\%$; et Q4 : $71 \pm 4,8\%$ ($P < 0,001$). Dans les modèles de régression logistique non ajusté, le risque d'HS était associé au hyposcore (OR 1,13 (1,12-1,15)), à l'âge (OR 1,04 (1,03-1,06)), à l'ancienneté du diabète (OR 0,98 (0,97-0,99)), au groupe de traitement (OR 3,10 (2,53-3,82)), à l'HbA1c moyenne annuelle (OR 1,39 (1,28-1,51)) et à l'indice de masse corporelle (OR 1,03 (1,01-1,05)) (**Tableau n°4**).

Dans le modèle de régression logistique multivarié ajusté sur l'âge, le sexe, le groupe de traitement, la strate de randomisation (prévention primaire ou intervention secondaire), l'ancienneté du diabète et l'HbA1c moyenne annuelle, le risque de survenue d'HS reste associé à l'hyposcore (OR 1,11 (1,09-1,13)). Dans un modèle de régression logistique non ajusté entre les quartiles d'hyposcore et la survenue d'HS, le risque d'hypoglycémie sévère était associé aux quartiles d'hyposcore (Q2 (OR 3,05 (2,15-4,31) ; Q3 (OR 6,71 (4,75-9,48) ; Q4 (OR 12,10 (8,47-17,30)). Cette association était confirmée en ajustant sur l'âge, le sexe, l'ancienneté du diabète, le groupe de traitement, la strate de randomisation, l'HbA1c moyenne annuelle, l'IMC, la dose journalière d'insuline [Q2 : OR 2,82 (1,92-4,13) ; Q3 : OR 6,13 (4,08-9,02) ; Q4 : OR 10,30 (6,50-16,30)] (**figure n°16**). Les mêmes analyses ont été effectuées avec les SMBG mesurées seulement pendant la première année de suivi et avec les épisodes d'HS survenant après cette 1^{ère} année. De manière constante, l'hyposcore de la première année était associé à un risque d'HS future au cours du suivi.

Tableau n°4 : Modèle de régression logistique avec les hyposcores en quartile

Variables	Modèle 1		Modèle 2	
	OR (IC 95%)	P-value	OR (IC 95%)	P-value
Score<3,79	1,00 (réf)		1,00 (réf)	
3,79≤Score<8.41	3,05 (2,15-4,31)	<0,001	2,82 (1,92-4,13)	<0,001
8,41≤Score≤13,91	6,71 (4,75-9,48)	<0,001	6,13 (4,08-9,02)	<0,001
13,91<Score≤60	12,1 (8,47-17,3)	<0,001	10,3 (6,50-16,3)	<0,001
Age	1,04 (1,03-1,06)	0,001	1,05 (1,04-1,07)	<0,001
Sexe	1,04 (0,85-1,28)	0,69	1,04 (0,80-1,35)	0,74
Groupe randomisation	3,10 (2,53-3,82)	<0,001	1,27 (0,95-1,70)	0,11
Strate randomisation	1,59 (1,29-1,96)	<0,001	1,67 (1,18-2,37)	0,003
Durée diabète	0,98 (0,97-0,99)	<0,001	1,00 (0,99-1,01)	0,81
HbA1c	1,39 (1,28-1,51)	<0,001	1,06 (0,96-1,19)	0,23
IMC	1,03 (1,01-1,05)	0,007	1,01 (0,98-1,02)	0,75
Dose Insuline	0,66 (0,43-1,01)	0,06	0,67 (0,39-1,13)	0,13

OR= Odd Ratio ; Modèle 1= modèle univarié ; Modèle 2= modèle multivarié ajusté sur les facteurs confondants

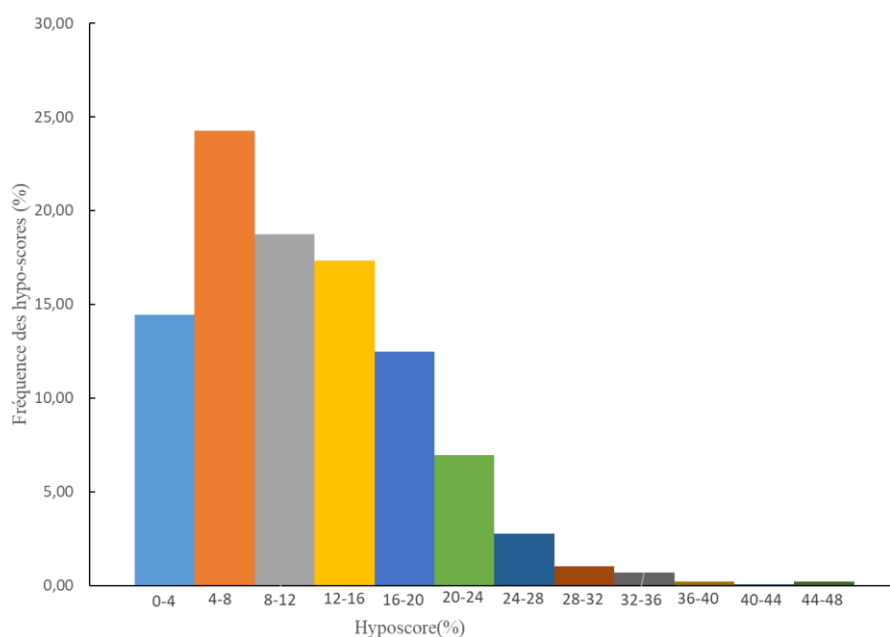


Figure n°15 : Répartition des hyposcores

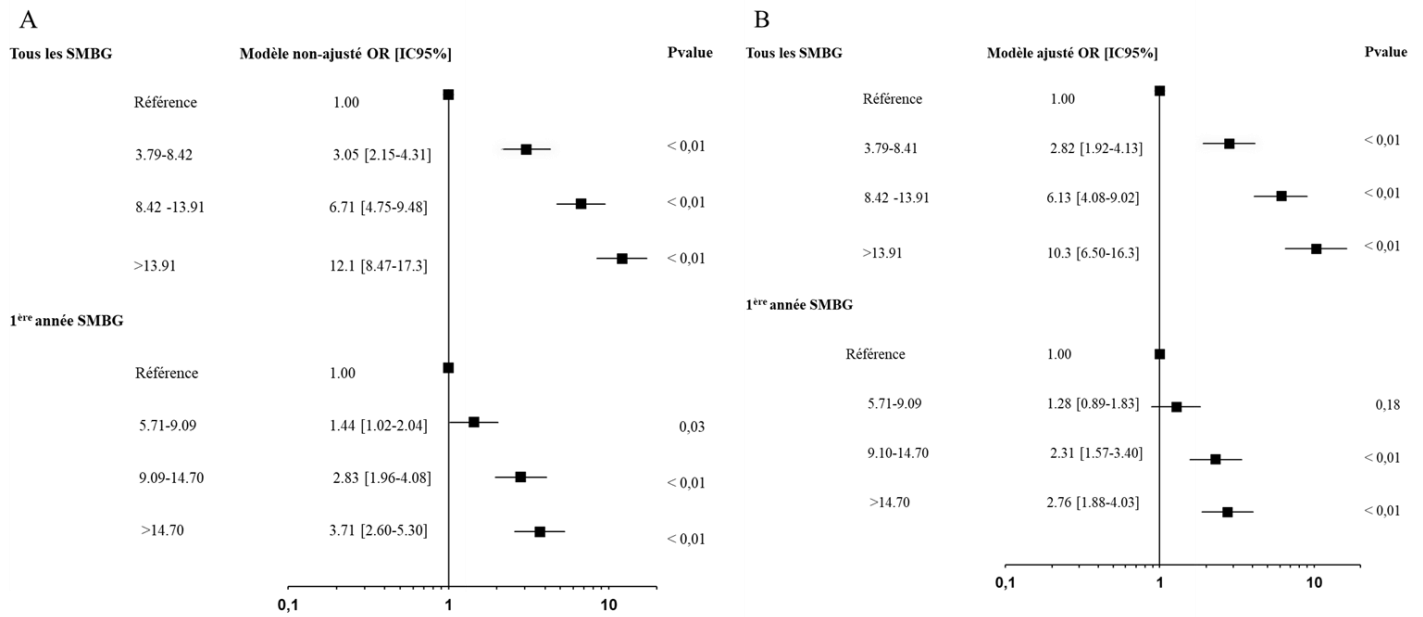


Figure n°16. Odd ratio (IC 95%) des épisodes d'HS par quartiles d'hyposcore (%) : les modèles de régression logistique étaient (A) non ajustés et (B) ajustés par l'âge, le sexe, la durée du diabète, le groupe de traitement, l'HbA1c, l'indice de masse corporelle et la dose journalière totale d'insuline. SMBG : auto-surveillance glycémique.

Tableau n°5 : Répartition des hypoglycémies sévères selon les hyposcores et par groupe de randomisation

Score (en %) en quartile	Groupe Conventiennel		Groupe Intensif		p-value
	Nombre de patients N (%)	hypo sévère N (%)	Nombre de patients N (%)	hypo sévère N (%)	
0 à 3,79	333 (45)	54 (23)	27 (03)	7 (2)	<0,001
3,79≤Score < 8,41	222 (30)	84 (36)	138 (20)	54 (13)	<0,001
8,41≤Score<13.91	131 (18)	69 (30)	229 (32)	139 (32)	<0,001
13,91≤Score≤60	44 (07)	26 (11)	317 (45)	231 (53)	<0,001
Total	730 (100)	233 (100)	711 (100)	431 (100)	

V-2- 5- Discussion

Ces résultats soulignent l'idée soutenue par de nombreux soignants et patients mais encore mal documentée que les patients atteints de T1D et ayant régulièrement des hypoglycémies non sévères ont un risque plus élevé d'HS. Les analyses antérieures du DCCT ont montré qu'un antécédent d'HS prédit la récurrence[41]. Cependant, peu de recherches, avec des résultats contradictoires, ont décrit une relation directe entre les événements non-sévères et l'HS dans le DT1. Pour Allen et al. aucune association n'a été signalée entre les épisodes fréquents d'hypoglycémie et les HS chez les patients T1D[75]. En revanche, dans l'étude de Sreenan et al., les patients ayant eu une hypoglycémie non sévère avaient plus de deux fois plus de chance de connaître au moins un épisode de HS[76]. Cependant, dans ces études, l'hypoglycémie et l'HS étaient auto-déclarées avec un risque de biais de rappel, ce qui a été évité dans notre analyse actuelle basée sur des auto-surveillances de glycémie systématiquement mesurées. Cox et al. ont rapporté une association significative entre le taux d'hypoglycémie dérivé de 50 enregistrements de SMBG pris pendant 2 à 3 semaines et la survenue de HS au cours des 6 mois suivants chez 78 patients atteints de DT1[77]. Nos résultats concordent avec ces résultats dans une population plus large avec un suivi plus long, et sont également proches des résultats de l'essai ORIGIN, qui a montré une relation indépendante entre non-sévère et HS chez les patients atteints de diabète de type 2 [78].

Des données antérieures au DCCT ont montré l'importance de la variabilité de la glycémie dans la prédiction du risque d'HS [79], et nos résultats actuels sont en accord avec cette idée parce que notre hyposcore est probablement lié à la variabilité de la glycémie. Cependant, la fréquence de l'hypoglycémie en tant que marqueur d'HS dérivé de SMBG est plus susceptible d'être utile en pratique clinique que les scores de variabilité calculés de manière complexe.

La limite de notre étude est le fait que les patients avec une HS dans les deux années précédant le recrutement ou avec une altération de la conscience de l'hypoglycémie ont été spécifiquement exclus de la participation au DCCT[22]. Ces critères d'exclusion limitent l'extrapolation des résultats à tous les patients atteints de DT1.

En effet, il a été démontré que les participants DCCT ne représentent qu'une faible proportion d'HS observée dans la pratique clinique[2].

V-2- 6- Conclusion partielle

En conclusion, dans notre étude, on a mis évidence que l'hypoglycémie non sévère est un prédicteur majeur des épisodes d'HS chez les patients DT1. Les auto-surveillances provenant du DCCT sont proches des pratiques courantes en matière de soins de routine, et nos résultats servent à renforcer les stratégies préventives actuelles pour les patients atteints de DT1 et hospitalisés pour une HS.



ELSEVIER

Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en

Diabetes
& *Metabolism*

Diabetes & Metabolism xxx (2017) xxx–xxx

Research letter

Predicting severe hypoglycaemia with self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes

Hypoglycaemia is the most common adverse effect of insulin therapy in patients with type 1 diabetes (T1D), and severe hypoglycaemia (SH) has a significant impact on health and quality of life [1]. While non-severe events cannot be entirely prevented, SH should be avoided and the identification of risk factors is essential. Yet, the relationship between non-severe hypoglycaemia and SH has not been fully investigated.

Thus, our aim was to study the association between the frequency of mild hypoglycaemia and SH, as detected by self-monitoring of blood glucose (SMBG), in participants of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Data access was granted by the US National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK NTIS Order PB96-501985).

Briefly, the DCCT included 1441 patients with T1D, aged 13–39 years, recruited at 29 centres from 1983 to 1989 and randomized to receive conventional or intensive diabetes therapy. At each quarterly visit, capillary blood glucose samples were collected by each patient preprandial and 90 min postprandial for each of the three major meals and before the bedtime snack. These seven samples were refrigerated until they were brought to clinical centres, where they were frozen and shipped in dry ice to a central laboratory for analysis by the hexokinase method [2].

For each patient, a HYPO score was calculated by dividing the number of SMBG values <70 mg/dL by the total number of measurements taken during all DCCT quarterly visits. SH was defined as an episode in which the patient required the assistance of another person, and was associated with a blood glucose level <50 mg/dL and prompt recovery after receiving oral carbohydrate, or injected glucagon or intravenous glucose [3].

Results are expressed as means \pm SD for quantitative variables and as proportions for categorical variables. Statistical analyses were performed using Student's independent two-tailed *t*-test and χ^2 test as appropriate. Associations between the HYPO score and SH were assessed by unadjusted and adjusted logistic regression models.

The mean number of SMBG values during the follow-up was 248 ± 16 per patient. The mean HYPO score was 9.3 ± 7.0 . As expected, this score was higher in the intensive arm compared with the standard one (13.3 ± 6.5 vs. 5.5 ± 4.9 ; $P < 0.001$). The incidence of SH by quartile of HYPO score was: Q1: $17 \pm 7.9\%$;

Q2: $38 \pm 5.1\%$; Q3: $58 \pm 5.2\%$; and Q4: $71 \pm 4.8\%$ ($P < 0.001$). Risk of SH was linearly associated with the HYPO score whether the model was unadjusted or adjusted (Fig. 1). Similar analyses were conducted with the SMBGs collected only during the first year of follow-up and with SH episodes that occurred only after the first year. Consistently, the first year HYPO score was associated with a risk of future SH during the follow-up (Fig. 1).

These results underline the idea—suspected by many caregivers and patients, yet poorly documented—that patients with T1D and frequent unremarkable hypoglycaemia have a higher risk of SH.

Previous DCCT analyses showed that a history of SH predicts recurrence [3]. However, few researches, with inconsistent results, have described a direct relationship between non-severe events and SH in T1D. Allen et al. reported no association between frequent hypoglycaemia episodes and SH in patients with T1D [4]. In contrast, in the study by Sreenan et al., patients who experienced non-severe hypoglycaemia had more than twice the chances of experiencing at least one episode of SH [5]. However, in these studies, hypoglycaemia and SH were retrospectively self-reported with a risk of recall bias, which was avoided in our present analysis based on systematically collected SMBGs. Cox et al. reported a significant association between frequency and level of hypoglycaemia derived from 50 SMBG recordings taken for 2–3 weeks and the occurrence of SH over the following 6 months in 78 patients with T1D [6]. Our findings support these results in a larger population with a longer follow-up, and are also in line with analyses of the ORIGIN trial, which showed an independent relationship between non-severe and SH in patients with type 2 diabetes [7].

Previous data from the DCCT emphasized the importance of blood glucose variability in predicting the risk of SH [8], and our present findings are in line with that idea because our HYPO score is probably related to blood glucose variability. However, the frequency of hypoglycaemia as a risk marker of SH derived by SMBG is more likely to be useful in clinical practice than complex calculated scores of variability.

One limitation of our present study is the fact that patients with SH within the 2 years prior to recruitment or with impaired hypoglycaemia awareness were specifically excluded from participating in the DCCT [2]. These exclusion criteria limit the extrapolation of findings to all patients with T1D. Indeed, it has

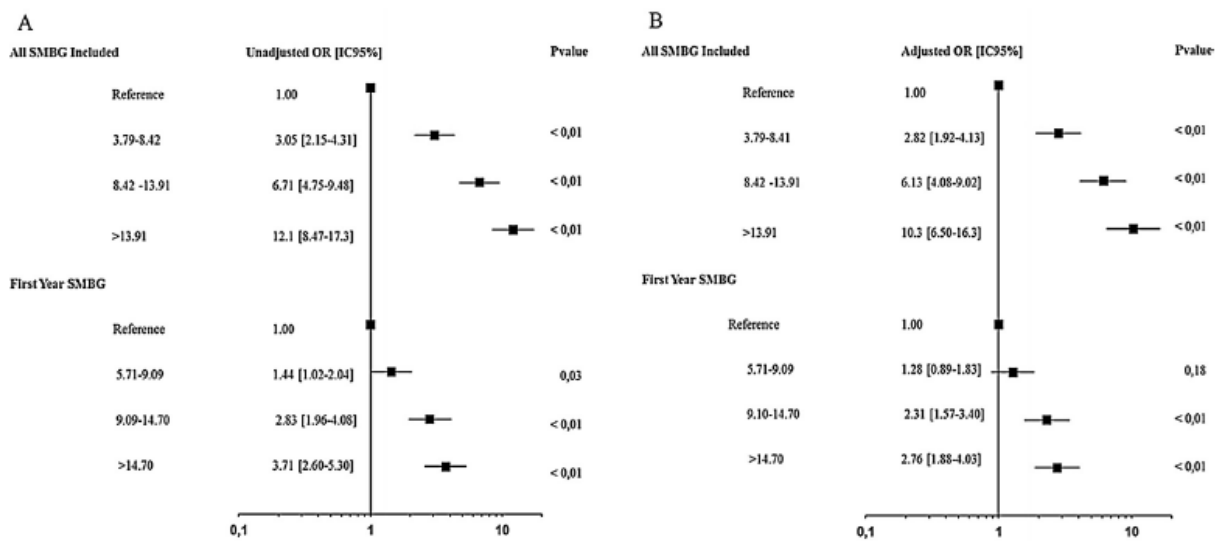


Fig. 1. Odds ratios (95% CI) of severe hypoglycaemia episodes by quartiles of HYPO score (%): logistic regression models were (A) unadjusted and (B) adjusted for age, gender, diabetes duration, study treatment arm, updated HbA_{1c}, body mass index and total daily insulin dose. SMBG: self-monitoring of blood glucose.

been shown that the DCCT participants only account for a small proportion of SH observed in clinical practice [9].

In conclusion, our present study has established that non-severe hypoglycaemia is a major predictor of SH episodes in patients with T1D. These SMBG data from the DCCT are closely similar to the current practices in routine care, and our results serve to reinforce the current preventative strategies for SH in patients with T1D.

Funding

The Sanofi Company supported this work through an unrestricted research grant.

Disclosure of interest

A.M. was supported by a research grant from sanofi. L.P. reports personal fees from Novo Nordisk, Sanofi and Servier, grants from Sanofi outside the submitted work. R.R. reported having received honoraria for conferences and consulting services from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck-Sharpe & Dohme (MSD)-Chibret, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi. B.C. reported having received honoraria for conferences and consulting services from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck-Sharpe & Dohme (MSD)-Chibret, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi and Takeda. BD reported having received honoraria for consulting services from Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck-Sharpe & Dohme (MSD)-Chibret, Novo Nordisk, Sanofi. A.L. and K.M. declare that they have no competing interest.

Acknowledgments

This paper was not prepared under the auspices of the DCCT research group, and the findings and conclusions of this study do not engage the DCCT research group.

We wish to thank the DCCT group investigators for making their trial dataset public, and thereby allowing independent investigators to analyze their database for the greater benefit of patients with T1D.

References

- [1] Gruden G, Barutta F, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Stehouwer CD, Witte DR, et al. Severe hypoglycemia and cardiovascular disease incidence in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care* 2012;35:1598–604.
- [2] The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. *Diabetes* 1986;35:530–45.
- [3] Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997;46:271–86.
- [4] Allen C, LeCaire T, Palta M, Daniels K, Meredith M, D'Alessio DJ. Risk factors for frequent and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1878–81.
- [5] Sreenan S, Andersen M, Thorsted BL, Wolden ML, Evans M. Increased risk of severe hypoglycemic events with increasing frequency of non-severe hypoglycemic events in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2014;5:447–58.
- [6] Cox DJ, Kovatchev BP, Julian DM, Gonder-Frederick LA, Polonsky WH, Schlundt DG, et al. Frequency of severe hypoglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus can be predicted from self-monitoring blood glucose data. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1659–62.
- [7] Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes Care* 2015;38:22–8.

- [8] Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:2553–61.
- [9] Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, Wallace TM, Rasmussen AK, Jorgensen HV, et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:479–86.

A. Moutairou^{a,b}

R. Rousel^{a,b,c}

B. Charbonnel^d

A. Leye^e

B. Detournay^f

K. Mohammedi^{a,b,c}

L. Potier^{a,b,c,*}

^a INSERM U1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France

^b Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

^c Diabetology, Endocrinology and Nutrition Department, DHU FIRE, Hôpital Bichat, AP-HP, Paris, France

^d Faculté de Médecine, Université de Nantes, Nantes, France

^e Service Médecine Interne/Endocrinologie-Diabétologie, CHN de Pikine, Faculté de Médecine de Dakar, Dakar, Senegal

^f CEMKA-EVAL, Bourg-La-Reine, France

* Corresponding author. Département de diabétologie, endocrinologie et nutrition, Hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France. Tel.: +33 1 40 25 73 01; fax: +33 1 40 25 88 42.

E-mail address: louis.potier@gmail.com (L. Potier)

Received 25 October 2016

Accepted 6 November 2016

V-3- 3^{ème} Article

Association entre hypoglycémie non sévère et gain de poids dans le diabète de type 1 : résultat du DCCT.

V-3-1- Contexte

Dans le diabète de type 1, le gain du poids est souvent perçu comme indésirable. Au moment du diagnostic, les patients peuvent présenter une insuffisance pondérale après une période de glycosurie, une diurèse osmotique et un catabolisme franc en raison d'un manque d'insuline[80]. Ces patients étaient autrefois reconnus pour leur minceur, mais on observe maintenant chez eux des problèmes métaboliques (résistance à l'insuline, dyslipidémies) qui étaient originalement associés au DT2. La prise de poids au début de l'insuline est donc souvent considérée comme une normalisation[80], [81]. Cependant, cette vision populaire du diabète de type 1 pourrait être d'une pertinence plus historique qu'actuelle. Il a été démontré dans les études antérieures que le contrôle intensif glycémique prévient les complications chroniques du diabète de type 1 (DT1). Ce contrôle glycémique intensif a été instauré à la suite de l'étude DCCT chez les personnes atteintes du diabète de type 1 et de l'étude britannique sur le diabète prospectif (UKPDS) chez des patients diabétiques de type 2 (DT2)[46]. Cet effet bénéfique est associé à un risque accru d'événements hypoglycémiques qui ont un impact négatif sur la qualité de vie, conduisant ainsi à un mauvais contrôle glycémique[16], [82], [83]. La prévalence de l'obésité a augmenté plus rapidement chez les patients atteints de DT1 que dans la population générale[84]. Aussi, même avec une insulinothérapie intensive, le manque d'activité physique pourrait expliquer certains des mécanismes de gain de poids chez les patients atteints de DT1. En effet, ils font face à des problèmes spécifiques en ce qui concerne l'adoption des habitudes d'une vie saine avec un taux de sédentarité plus élevé que dans la population générale[85]. La première conséquence du gain de poids peut être un problème esthétique qui inquiète le patient. Peu d'études ont été menées sur les interventions efficaces de gestion du poids chez cette population longtemps décrite comme maigre. Des études antérieures du DCCT ont montré une faible association entre l'hypoglycémie sévère et le gain de poids[86], [87].

Cependant, peu de données sont disponibles concernant l'effet de l'hypoglycémie non sévère beaucoup plus fréquente sur la prise de poids dans le DT1. Le rôle joué par la prise de poids excessive dans le développement et / ou l'évolution de cette maladie et ses conséquences n'est pas clair. L'objectif de cette étude était de décrire la relation entre l'hypoglycémie non sévère et le gain de poids chez les patients atteints de DT1 provenant du DCCT.

V-3-2- Méthodes

À chaque visite trimestrielle, des prélèvements sanguins ont été effectués pour chaque patient avant et après chacun des trois principaux repas et avant le goûter et analysés au laboratoire central à l'aide de la méthode à l'hexokinase²². Comme dans le précédent article, nous avons calculé l'hyposcore en divisant le nombre de valeurs de glycémie < 70 mg/dL (décrit dans la littérature comme une « valeur d'alerte » pour les patients) par le nombre total de mesures prises pendant toutes les visites trimestrielles du DCCT^{55,86}. L'hyposcore était exprimé en pourcentage. Le poids a été mesuré tous les 3 mois. Le gain de poids annuel moyen était le gain de poids entre la randomisation et la visite finale divisé par le nombre d'années de participation au DCCT.

Tous les 1441 participants ont été inclus dans notre analyse. Les résultats sont exprimés en moyennes \pm écart-type pour les variables quantitatives et en proportions pour les variables catégoriques. Les comparaisons entre les groupes ont été faites en utilisant le test T de Student et le test du chi carré. L'hyposcore a été analysé à la fois comme une variable continue et aussi comme une variable ordinale en tertiles dans la population étudiée. Les analyses sur les variables continues ont été effectuées avec des modèles de régression linéaire non ajustés ou ajusté sur les covariables pertinentes et cofacteurs associés (Modèle 1 : âge, sexe, groupe de randomisation, prévention primaire ou secondaire, indice de masse corporelle au départ, durée du diabète, HbA1c au départ, temps de participation et nombre de mesures de glycémie ; Modèle 2 : modèle 1 plus les variations de l'HbA1C au cours de la première année de l'étude). La relation entre les tertiles d'hyposcore et le gain de poids a été évaluée en utilisant une régression logistique non ajustée et ajustée. Pour ces analyses, la population étudiée a été stratifiée par un gain de poids supérieur ou inférieur à 1,8 kg / an (75e centile de gain de poids annuel). Nous avons effectué une analyse de sensibilité en étudiant l'effet de la consommation de calories liée aux carbohydrates (évalués au départ, à 2 et 5 ans) sur l'hyposcore et le gain de poids. Les statistiques ont été effectuées avec SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, Caroline du Nord), et $p < .05$ a été considérée comme significative.

V-3-3- Résultats

Le gain de poids total moyen à la fin de l'étude DCCT était de $7,4 \pm 8,4$ kg et le gain de poids annuel moyen était de $1,2 \pm 1,4$ kg/an. Selon que les patients présentent une hypoglycémie sévère ou non, le gain de poids total moyen était significativement différent dans tout le DCCT ($8,95 \pm 8,81$ vs $6,09 \pm 7,78$, $p < 0.001$); le groupe intensif ($10,72 \pm 9,09$ vs $8,49 \pm 8,12$, $p < 0.001$); et pas dans le groupe conventionnel ($4,75 \pm 7,25$ vs $5,69 \pm 7,24$, $p=0,10$) (**figure n°17**). Le gain de

poids annuel était significativement associé à l'âge ($p < 0,001$), au groupe de randomisation ($p < 0,001$; **figure n°18**), à la durée du diabète et à l'HbA1c au départ, mais pas au sexe ni à l'IMC. Le nombre moyen d'auto-surveillance glycémique réalisé lors des visites trimestrielles durant l'étude DCCT était de 155 ± 18 par patient. L'hyposcore moyen était de $9,3 \pm 7,0\%$. L'écart interquartile pour les valeurs de d'auto-surveillance glycémique < 70 mg/dL était compris entre 46 et 64 mg/dL.

L'association entre l'hyposcore et le gain de poids total ($p < 0,001$), et l'hyposcore et le gain de poids annuel était significative ($P < 0,001$). Le gain de poids total pour chaque tertile d'hyposcore était de $5,2 \pm 7,7$ kg (T1), $8,3 \pm 8,8$ kg (T2) et $8,8 \pm 8,2$ kg (T3) (p de tendance $< 0,001$), avec une différence significative pour T2 et T3 par rapport à T1 (T1 vs. T2 $p < 0,001$ et T1 vs. T3 ($p < 0,001$). Pas de différence entre T2 et T3 (**Figure n° 19**). Un gain pondéral annuel plus faible a été observé pour T1 ($0,8 \pm 1,2$ kg/an) comparé à T2 ($1,3 \pm 1,5$ kg/an) et à T3 ($1,4 \pm 1,3$ kg / an) (p de tendance $< 0,001$). Après ajustement sur les covariables comme l'âge, le sexe, l'ancienneté du diabète et la consommation de calories, l'association entre l'hyposcore et le gain de poids total et annuel reste significative ($P < 0,001$). Nous avons effectué une analyse de sensibilité en stratifiant sur la médiane de l'HbA1c à l'inclusion, et nous avons observé une association significative entre le gain de poids total et les tertiles d'hyposcore T2 et T3. Cependant, pour chaque tertile, le gain de poids était significativement plus élevé chez les patients avec HbA1c supérieure à la médiane ($P < 0,001$ pour chaque tertile). (**Figure n° 20**)

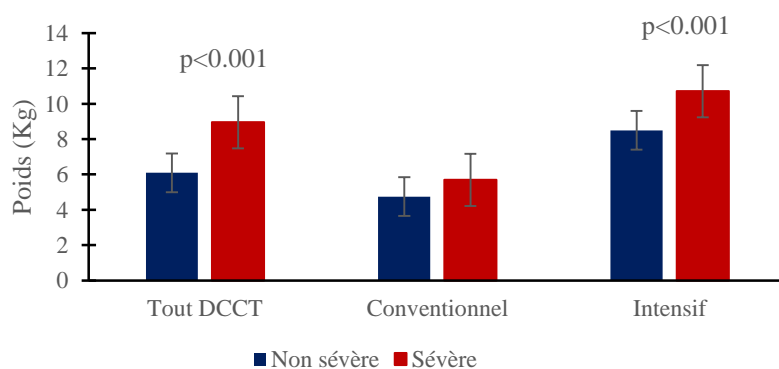


Figure n°17 : Etude comparative de la variation de poids selon groupe de randomisation.

V-3-4- Analyses de sensibilité

Parce que l'effet anabolique de l'insuline et la diminution de la glycosurie associée au contrôle glycémique pourraient être les principaux déterminants de ces changements, nous avons analysé

l'effet du changement de l'HbA1c de la randomisation à la première année de l'étude DCCT (Δ HbA1c) sur le gain de poids. Nous avons trouvé une association positive significative entre le gain de poids annuel et Δ HbA1c ($P < 0,0001$). Après l'addition de Δ HbA1c à notre modèle d'ajustement (modèle 2), l'association entre l'hyposcore et le gain de poids annuel ou total est demeurée significative ($P < 0,001$ pour les deux). L'OR pour un gain de poids $> 1,8$ kg / an était de 1,68 (IC à 95%, 1,16-2,45) pour T2 et 1,52 (IC à 95%, 0,99-2,32) pour T3 (P pour tendance = 0,03) (**Tableau n° 6**) De même, nous avons analysé l'association avec la dose quotidienne totale d'insuline utilisée au départ et n'avons trouvé aucune association significative avec l'hyposcore ou avec le gain de poids total et annuel ($P > 0,05$).

Tableau n°6 : Odd ratio de la prise de poids par rapport aux tertiles d'hyposcore

	Modèle Brute			Modèle 1			Modèle 2		
	OR	IC 95%	Test de tendance	OR	IC 95%	Test de tendance	OR	IC 95%	Test de tendance
Tertile 1	1		<0,001	1		0,02	1		0,03
Tertile 2	2,15	1,57-2,95		1,76	1,22-2,56		1,68	1,16-2,45	
Tertile 3	2,51	1,84-3,42		1,61	1,06-2,46		1,52	0,99-2,32	

OR, Odd Ratio ; IC Intervalle de Confiance. Tertile 1 est la référence. Modèle 1 ajusté par l'âge, le sexe, la durée du diabète, l'IMC au départ, HbA1c au départ et les groupes de traitement. Modèle 2 ajusté pour le modèle 1 plus la variation de l'HbA1c de la randomisation à la première année de l'étude DCCT.

L'hypoglycémie pouvant entraîner une augmentation de l'apport alimentaire, nous avons analysé l'association entre l'hyposcore et la consommation de calories ou carbohydrates de carbone moyens au cours de l'étude DCCT et n'avons trouvé aucune association statistiquement significative ($P > 0,05$).

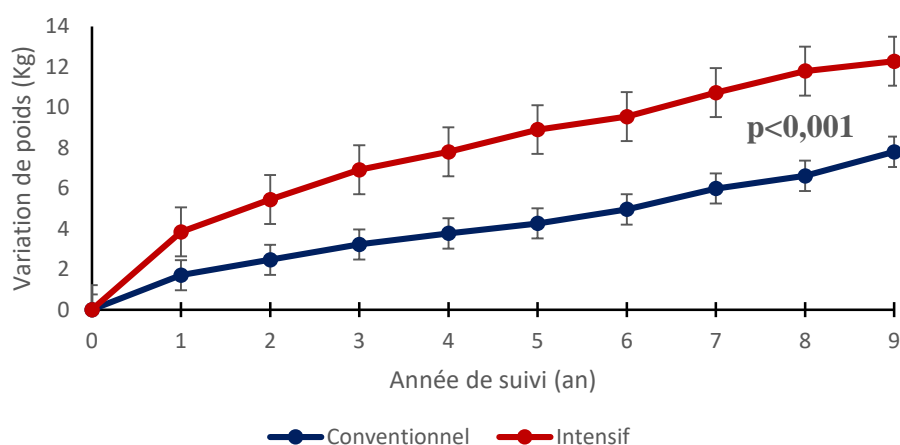


Figure n°18 : Variation du gain poids moyen (en kg) au cours du DCCT selon le groupe de randomisation.

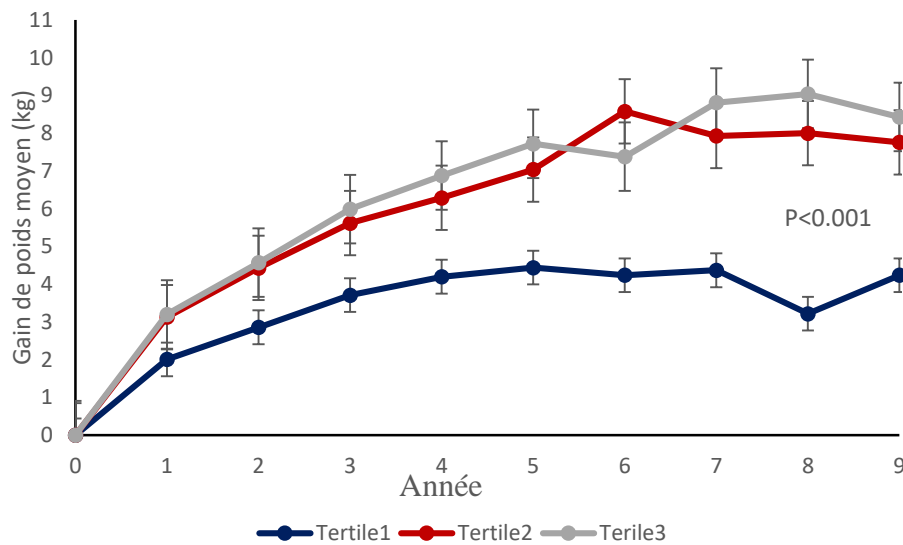


Figure n° 19 : Gain de poids (en kg) au cours du DCCT selon les tertiles d'hyposcore. Différence significative entre **T1 vs. T2** et **T1 vs. T3**. Pas de différence entre **T2 et T3**

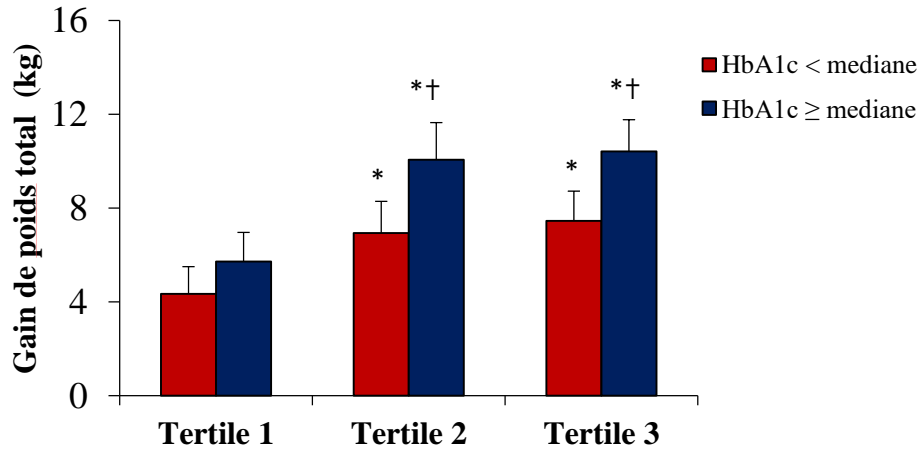


Figure n° 20 : Gain de poids total selon le tertile de l'hyposcore et HbA1c à l'inclusion : HbA1c médiane = 8,7%. * $p < 0,001$ vs. Tertile 1, $p < 0,001$ vs. Tertile 2. † $p < 0,01$ HbA1c < médiane vs. HbA1c ≥ médiane.

V-3-5- Discussion

Dans cette étude, nous avons observé qu'un taux plus élevé d'hypoglycémie non sévère, basé sur les mesures trimestrielles de glycémie dans le DCCT, était significativement associé à un gain poids plus important, indépendamment d'autres facteurs incluant le bras de randomisation, le contrôle glycémique moyen, l'HbA1c au départ et la variation de HbA1c au cours du suivi.

Une étude préliminaire du DCCT, à partir de la première année de l'essai, a trouvé une association significative entre l'hypoglycémie sévère et le gain de poids. Cependant, en utilisant les données du DCCT, Purnell et al.[86]. n'ont pas trouvé d'association significative entre hypoglycémie sévère et prise de poids[86]. Dans une autre analyse, les mêmes auteurs ont constaté que la variation de l'IMC au cours de l'étude DCCT avait une relation linéaire avec la fréquence des épisodes d'hypoglycémie sévère[87]. Cependant, ils ont conclu que le changement de l'IMC avait un lien étroit avec le nombre d'épisodes d'hypoglycémie sévère et représentait 2% du gain de poids. Ferriss et al.[17], dans l'étude EURODIAB, ont trouvé qu'il y avait moins d'épisodes d'hypoglycémie sévère chez les patients atteints de DT1 avec un gain de poids marqué par rapport à ceux ayant un gain de poids moindre ou nul. Ces résultats suggèrent qu'une hypoglycémie sévère est seulement marginalement associée au gain de poids. Néanmoins, une différence importante entre notre étude et les études antérieures du DCCT est que l'analyse de ce dernier était limitée à l'hypoglycémie sévère. Par conséquent, la question restait ouverte concernant l'hypoglycémie non sévère beaucoup plus fréquente.

Jacob et al. n'ont pas trouvé de corrélation significative entre la fréquence des épisodes hypoglycémiques non sévères et la prise de poids chez 21 sujets atteints de DT1 avec un taux initial d'HbA1c de 10%. Cependant, la courte période de suivi de 6 mois et la petite taille de l'échantillon étaient des limites claires[88]. En accord avec nos résultats, une étude récente sur le traitement par pompe à insuline d'un an dans le DT1 a montré que la cohorte qui a pris plus de poids pendant le suivi a rapporté des épisodes plus fréquents d'hypoglycémie non sévère.[89]

Bien que dépassant le cadre de cette analyse post-hoc descriptive, nous pouvons spéculer sur des questions mécanistes. Premièrement, on pourrait soutenir que l'association entre le gain de poids et l'hypoglycémie était liée à l'effet anabolique de l'insuline, probablement due à la survenue plus fréquente d'hypoglycémie, et à la diminution de la perte d'énergie induite par la glycosurie à la suite d'un contrôle glycémique intensif. Cependant, dans notre étude, l'association entre le gain de poids et l'hyposcore reste significative après ajustement sur les

bras de traitement. De plus, l'ajout de la variation du taux d'HbA1c au cours de la première année de l'étude DCCT dans notre modèle d'ajustement n'a pas changé la significativité de nos résultats. Deuxièmement, l'association entre la prise de poids et l'hypoglycémie pourrait s'expliquer par un apport énergétique accru. De fait, l'augmentation de l'appétit est une réponse précoce, involontaire et adaptative à l'hypoglycémie[87]. De plus, les personnes hypoglycémiques sont plus susceptibles d'augmenter leur apport alimentaire et, en particulier, de consommer des quantités élevées de glucides[90]. Inversement, il est possible que les participants qui prennent un écart entre les repas aient tendance à utiliser plus fréquemment des bolus d'insuline à action rapide, augmentant ainsi le risque d'hypoglycémie. Cependant, dans notre étude, nous n'avons trouvé aucune association entre l'apport alimentaire (calories et carbohydrates) pendant toute la durée du DCCT et l'utilisation de l'hyposcore. Cependant, les données disponibles sur l'apport alimentaire pendant le DCCT étaient limitées et peuvent ne pas avoir pris en compte l'apport lié au grignotage pour prévenir ou corriger l'hypoglycémie.

Une autre hypothèse théorique pourrait être que le gain de poids était le résultat de la diminution de la dépense énergétique induite par l'hypoglycémie. Cependant, il a été observé que la dépense énergétique augmentait au cours de l'hypoglycémie induite par l'insuline chez des sujets sains[91]. À notre connaissance, aucune donnée n'est disponible pour les personnes ayant un DT1 de longue date.

Le point fort de cette étude est l'analyse des épisodes hypoglycémiques non sévères, plutôt que des épisodes sévères seulement, et le fait que nous avons basé notre analyse sur des mesures systématiques de glycémie, limitant ainsi le biais de rappel. Une limite était l'incertitude quant à savoir si l'hyposcore était associé à la fréquence d'hypoglycémie non sévère en dehors des visites, bien que nous ayons montré que l'hyposcore était associé à des épisodes sévères pendant le DCCT. De plus, nous ne disposons d'aucune donnée concernant les symptômes potentiellement associés à ces épisodes de faible glycémie, ni la prise en charge de l'hypoglycémie, le cas échéant. Enfin, la période au cours de laquelle le DCCT a été mené et la nature d'une étude de contrôle randomisée remettent en cause la validité de nos résultats concernant la pratique clinique courante. Cependant, il est remarquable que, même si des progrès ont été réalisés dans les soins du diabète depuis le DCCT, notamment en insulinothérapie, l'hypoglycémie demeure un problème majeur dans la prise en charge des patients atteints de DT1. En outre, notre objectif était d'évaluer la relation entre l'hypoglycémie et la variation de poids, mais pas d'analyser l'effet des régimes d'insuline ou de contrôle


glycémique sur le gain de poids. Néanmoins, d'autres analyses utilisant des données plus récentes devraient être effectuées pour confirmer nos résultats.

V-3-6- Conclusion partielle.

En conclusion, nous documentons ici, pour la première fois, une association statistiquement significative entre les épisodes hypoglycémiques non sévères et le gain de poids chez les patients atteints de DT1. Parallèlement aux stratégies visant à réduire les événements hypoglycémiques, des programmes d'éducation spécifiques visant à réduire le gain de poids potentiellement induit par des épisodes d'hypoglycémie devraient également être mis en œuvre chez les personnes atteintes de DT1.

BRIEF REPORT

Non-severe hypoglycaemia is associated with weight gain in patients with type 1 diabetes: Results from the Diabetes Control and Complication Trial

Anisoara Bumbu MD¹ | Abdul Moutairou MSc^{2,3} | Odette Matar MD¹ |
Frédéric Fumeron PhD^{2,3} | Gilberto Velho PhD^{2,3} | Jean-Pierre Riveline MD^{2,3,4} |
Jean-François Gautier MD^{2,3,4} | Michel Marre MD^{1,2,3} | Ronan Roussel MD^{1,2,3}  |
Louis Potier MD^{1,2,3}

¹Department of Diabetology, Endocrinology and Nutrition, DHU FIRE, Bichat Hospital, AP-HP, Paris, France

²Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

³INSERM U1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France

⁴Department of Diabetes and Endocrinology, DHU FIRE, Lariboisière Hospital, Paris, France

Correspondence

Louis Potier, Département de Diabétologie, Endocrinologie et nutrition, Hôpital Bichat, 46, rue Henri Huchard, F-75018 Paris, France.
Email: louis.potier@gmail.com

Funding information

The Sanofi Company supported the work through an unrestricted research grant.

It is unclear whether the frequent non-severe episodes of hypoglycaemia observed during intensive glucose control in individuals with type 1 diabetes (T1D) are associated with subsequent weight gain. We analysed the association between non-severe hypoglycaemia and weight gain in 1441 Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) participants. Non-severe hypoglycaemia was assessed by hypo-score (ie, number of blood glucose values <70 mg/dL divided by the total number of measurements during the DCCT quarterly visits). Significant associations were observed between the hypo-score and annual and total weight gain. The annual weight gain by hypo-score tertiles was 0.8 ± 1.2 (T1), 1.3 ± 1.5 (T2) and 1.4 ± 1.3 kg/y (T3), $P < .001$ for T2 and T3 vs T1, and for T3 vs T2. The odds ratio for a weight gain of 1.8 kg/y was 2.14 (95% CI, 1.56-2.93) for T2, and 2.53 (95%CI, 1.85-3.45) for T3 vs T1. These differences in weight gain and in risk of weight gain remained significant after adjustment for sex, age, duration of diabetes, HbA1c at baseline and treatment arms. In conclusion, our analysis shows a significant association between non-severe hypoglycaemia and weight gain in individuals with T1D from the DCCT.

KEYWORDS

glycaemic control, hypoglycaemia, type 1 diabetes, weight gain

1 | INTRODUCTION

Intensive glucose control was shown to prevent the chronic complications of type 1 diabetes (T1D). However, this beneficial effect is associated with increased risk of hypoglycaemic events which have a negative impact on quality of life, thus leading to poorer glycaemic control.¹⁻³ Another detrimental effect of intensive glucose control in T1D is excessive weight gain, which decreases long-term compliance with therapy and leads to metabolic abnormalities.^{4,5} Multiple factors that clarify the relationship between weight gain and intensive glycaemic control have been identified.⁶ Previous studies from the Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) have shown a weak association between severe hypoglycaemia and weight gain.^{5,7}

However, few data are available concerning the effect of the much more frequent non-severe hypoglycaemia on weight gain in T1D. Our aim was to describe the relationship between non-severe hypoglycaemia and weight gain in patients with T1D from the DCCT.

2 | METHODS

Briefly, the DCCT included 1441 patients with T1D, aged 13 to 39 years, recruited from 29 centres in the USA between 1983 and 1989 and randomized to conventional or intensive diabetes therapy groups for 6.5 years. The authors were not involved in the design and did not participate in conducting the DCCT. The analysis

presented here was based on original data from DCCT participants that was publicly available (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease [NIDDK NTIS Order PB96-501985] repository). At each quarterly visit, capillary blood glucose (BG) was collected by each patient [pre-prandially, 90 minutes post-prandially after meals, and before the bedtime snack] and was analyzed at the central laboratory using the hexokinase method.⁶ For each patient, we calculated the hypo-score by dividing the number of BG values <70 mg/dL (described in the guidelines as an "alert value" for patients) by the total number of measurements taken during all DCCT quarterly visits.^{9,10} The hypo-score was expressed as a percentage. Weight was measured every 3 months. The average annual weight gain was the weight gain between randomization and the final visit divided by the number of years of DCCT participation.

All 1441 participants have been included in our analysis. Results were reported as means \pm SD or as proportions. Comparisons between groups were made using the Student's *t*-test and the chi-squared test. The hypo-score was analysed both as a continuous variable and as expressed in tertiles of its distribution in the study population. Analyses as a continuous variable were performed with linear regression models, adjusted or unadjusted for relevant covariates (Model 1: age, sex, randomization group, primary or secondary prevention, body mass index [BMI] at baseline, diabetes duration, HbA1c at baseline, duration of participation and number of BG measurements. Model 2: as Model 1 plus changes in HbA1C during the first year of the study). The relationship between hypo-score tertiles and weight gain was assessed using adjusted and unadjusted linear regression, followed by post-hoc tests for pairwise comparisons. For these analyses, the study population was stratified for weight gain of more or less than 1.8 kg/y (75th percentile of weight gain). Characteristics of patients by hypo-score tertiles are presented online (Table S1). Linear regression was used to analyse the relationship between the hypo-score and intake of mean calories and carbohydrates (assessed at baseline and at 2 and 5 years). Statistics were

performed with SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina), and $P < .05$ was considered significant.

3 | RESULTS

Mean total weight gain at the end of the DCCT study was 7.4 ± 8.4 kg and mean annual weight gain was 1.2 ± 1.4 kg/y. Annual weight gain was significantly associated with age, randomization group, diabetes duration and HbA1c at baseline, but not with sex or BMI. The mean number of BGs during the DCCT study was 155 ± 18 per patient. The mean hypo-score was $9.3\% \pm 7.0\%$. The interquartile range for BG values <70 mg/dL was 46–64 mg/dL.

The association of the hypo-score with total and annual weight gain was significant ($P < .0001$ for both). Total weight gain for each tertile of the hypo-score was 5.2 ± 7.7 kg (T1), 8.3 ± 8.8 kg (T2) and 8.8 ± 8.2 kg (T3) (P for trend $< .001$), with a significant difference for patients in T2 and in T3 compared to T1 ($P < .001$ for both comparisons). A lower annual weight gain was observed in T1 (0.8 ± 1.2 kg/y) compared with T2 (1.3 ± 1.5 kg/y) and with T3 (1.4 ± 1.3 kg/y) (P for trend $< .001$). After adjustment for Model 1, association of the hypo-score with total and annual weight gain remained significant ($P < .001$ for both). Whether HbA1c at baseline was above or below the median, total weight gain in T2 and T3 remained significantly higher compared with that of T1 (Figure 1). However, for each tertile, weight gain was significantly higher in patients with HbA1c above the median ($P < .001$ for each tertile).

The odds ratio (OR) for weight gain >1.8 kg/y was 2.15 (95%CI, 1.57–2.95) for T2 and 2.51 (95%CI, 1.84–3.42) for T3 compared with T1 (P for trend $< .001$). After adjustment for Model 1, the OR remained significant (Table 1).

3.1 | Sensitivity analyses

Because the anabolic effect of insulin and the effect of decreased glycosuria could be major determinants of changes in weight, we analyzed the effect of change in HbA1c from randomization to the first year of the DCCT study (Δ HbA1c) on weight gain. We found a significant positive association between annual weight gain and Δ HbA1c ($P < .0001$). After addition of Δ HbA1c to our adjustment model (Model 2), the association between the hypo-score and annual or total weight gain remained significant ($P < .001$ for both). The OR for weight gain >1.8 kg/y was 1.68 (95% CI, 1.16–2.45) for T2 and 1.52 (95% CI, 0.99–2.32) for T3 (P for trend = .03) (Table 1(s)). Similarly, we analyzed the association with the total daily dose of insulin used at baseline and found no significant association with the hypo-score or with total and annual weight gain ($P > .05$).

As hypoglycemia could lead to increased food intake, we analysed the association between the hypo-score and intake of mean calories or carbohydrates during the DCCT study and found no statistically significant association ($P > .05$).

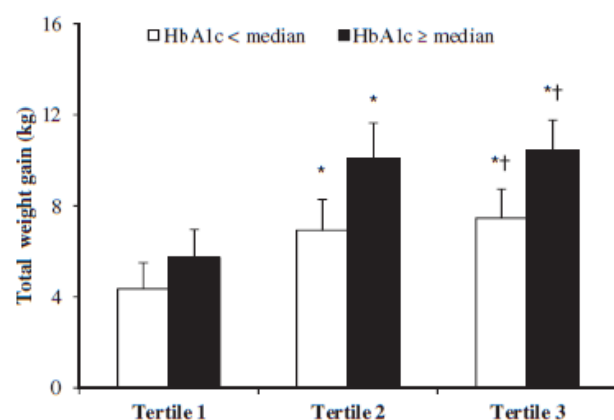


FIGURE 1 Total weight gain at the end of the DCCT study by tertiles of hypo-score, stratified by baseline HbA1c. White bars: HbA1c below the median (<8.7%). Black bars: HbA1c equal or above median ($\geq 8.7\%$). * $P < .001$ vs Tertile 1, † $P < .001$ vs Tertile 2. For each tertile of hypo-score, $P < .001$ between total weight gain of participants below or above the median

4 | DISCUSSION

In our study, we observed that a higher rate of non-severe hypoglycaemia, based on the quarterly BG measurements in the DCCT, was

TABLE 1 Crude and adjusted odds ratio for weight gain >1.8 kg/y during the DCCT study by tertiles of hypo-score

	Crude			Model 1			Model 2		
	OR	95% CI	P for trend	OR	95% CI	P for trend	OR	95% CI	P for trend
Tertile 1	1			1	–		1	–	
Tertile 2	2.15	1.57–2.95	<.001	1.76	1.22–2.56	.02	1.68	1.16–2.45	.03
Tertile 3	2.51	1.84–3.42		1.61	1.06–2.46		1.52	0.99–2.32	

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval. Tertile 1 is the reference. Model 1 adjusted for age, sex, duration of diabetes, BMI at baseline, HbA1c at baseline and treatment arms. Model 2 adjusted for Model 1 plus change in HbA1c from randomization to first year of the DCCT study.

significantly associated with more weight gain, independently of other factors including randomization arm, mean glycaemic control, HbA1c at baseline and change in HbA1c.

A preliminary study from the DCCT, from the first year of the trial, found a significant association between severe hypoglycaemia and weight gain.³ However, using data from the 6-year duration of DCCT, Purnell et al. did not find a significant association between severe hypoglycaemia and weight gain either.⁵ In another analysis, the same authors found that the change in BMI during the DCCT study had a linear relationship with the frequency of severe hypoglycaemic episodes.⁷ However, they concluded that the number of severe hypoglycaemic episodes accounted for 2% of the weight gain. Ferriss et al., in the EURODIAB study, found that there were fewer episodes of severe hypoglycaemia in patients with T1D with marked weight gain compared with those with less or no weight gain.¹¹ Taken together, these reports suggested that severe hypoglycaemia was not, or only marginally, associated with the weight gain. Nevertheless, an important difference between our study and previous studies from the DCCT is that analysis of the latter was restricted to severe hypoglycaemia. Therefore, the issue remained open regarding the much more frequent non-severe hypoglycaemia.

Jacob et al. found no significant correlation between the frequency of non-severe hypoglycaemic episodes and weight gain in 21 subjects with T1D with a baseline HbA1c of 10%; however, the short follow-up period of 6 months and the small sample size were clear limitations.¹² Consistent with our results, a recent study on 1-year insulin pump therapy in T1D showed that the cohort that gained more weight during follow-up reported more frequent episodes of non-severe hypoglycaemia.¹³

Although beyond the scope of this descriptive post-hoc analysis, we can speculate on mechanistic issues. First, it could be argued that the association between weight gain and hypoglycaemia was linked to the anabolic effect of insulin and to decreased glycosuria-induced loss of energy as a result of intensive glycaemic control. However, in our study, the association between weight gain and the hypo-score remained significant after adjustment for treatment arms. Moreover, the addition of change in HbA1c during the first year of the DCCT study in our adjustment model did not change the significance of our results. Second, the association between weight gain and hypoglycaemia could be explained by increased energy intake. In fact, increased appetite is an early, involuntary and adaptive response to low blood glucose levels.⁷ Furthermore, individuals with hypoglycaemia are more likely to increase their food intake, and particularly, to consume high amounts of carbohydrates.¹⁴ Conversely, it could be possible that participants who snack between meals tend to use boluses of

rapid-acting insulin more frequently, increasing the risk of hypoglycaemia. However, in our study, we found no association between food intake (calories and carbohydrates) throughout the duration of the DCCT and use of the hypo-score. However, available data on food intake during the DCCT were limited and may not have captured intake related to snacking to prevent or correct hypoglycaemia.

Another theoretical hypothesis could be that the weight gain was the result of the decreased energy expenditure induced by hypoglycaemia. However, it has been observed that energy expenditure increased during insulin-induced hypoglycaemia in healthy subjects.¹⁵ To the best of our knowledge, no data are available for individuals with longstanding T1D.

The strengths of this study include the analysis of non-severe hypoglycaemic episodes, rather than severe episodes only, and the fact that we based our analysis on systematic BG measurements, limiting recall bias. A limitation was the uncertainty concerning whether the hypo-score was associated with the frequency of non-severe hypoglycaemia outside the visits, although we did show that the hypo-score was associated with severe episodes during the DCCT.⁹ Moreover, we have no data regarding either symptoms potentially associated with these low BG episodes, or the ensuing management of hypoglycaemia, if any. Finally, the period during which the DCCT was conducted and the nature of a randomized control study puts into question the validity of our results regarding current clinical practice. However, it is notable that, even if progress has been made in diabetes care since the DCCT, especially in insulin therapy, hypoglycaemia remains a major issue in the management of patients with T1D. Furthermore, our aim was to assess the relationship between hypoglycaemia and weight change but not to analyse the effect of insulin regimens or glycaemic control on weight gain. Nonetheless, further analyses using more recent data should be performed to confirm our results.

In conclusion, we document here, for the first time, a statistically significant association between non-severe hypoglycaemic episodes and weight gain in patients with T1D. Along with strategies to reduce hypoglycaemic events, specific educational programs to reduce weight gain that is potentially induced by hypoglycaemic episodes should also be implemented for individuals with T1D.

ACKNOWLEDGMENT

We wish to thank the DCCT group investigators for making their trial dataset public and thereby allowing independent investigators to analyse their database for the greater benefit of patients with T1D. This paper was not prepared under the auspices of the DCCT Research

Group and the findings and conclusions of the study do not engage the DCCT Research Group.

Conflict of interest

A. B. reports non-financial support from Novo Nordisk, Sanofi and Elvie outside this work. A. M. was supported by a research grant from Sanofi. L. P. reports receipt of personal fees from Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi and Servier, and grants from Sanofi and Eli Lilly outside this work. R. R. reports having received honoraria for conferences and consulting services from Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck-Sharp & Dohme (MSD)-Chibret, Novo Nordisk, Physiogenex and Sanofi. M. M. has received honoraria and grants from Abbott, Astra-Zeneca, Eli Lilly, Merck, Novo-Nordisk, Sanofi and Servier. J. P. R. reports receipt of grants outside this work. J.-F. G. received consulting honoraria from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis and Servier; speaking fees from AstraZeneca/Bristol Myers Squibb, Eli-Lilly, Novartis, Novo Nordisk and Servier; received research grants from Eli Lilly, Novo Nordisk and Sanofi; and received travel grants from Janssen, AstraZeneca/Bristol Myers Squibb, Novartis and Sanofi. O. M., F. F. and G. V. report no conflicts of interests.

Author contributions

L. P. and R. R. were involved in study design, statistical analysis, data analysis and interpretation, and drafted the manuscript. A. B. was involved in study design and interpretation, and drafted the manuscript. A. M. was involved in statistical analysis and data analysis. F. F. and G. V. were involved in statistical analysis, data analysis and interpretation, and revised the manuscript. O. M., J. F. G., J. P. R. and M. M. were involved in data interpretation and revised the manuscript. All authors approved the final version to be published. L. P. is the guarantor of this work and takes full responsibility for the content.

ORCID

Ronan Roussel  <http://orcid.org/0000-0003-2292-8363>

REFERENCES

- Moutairou A, Roussel R, Charbonnel B, et al. Short-term effect of severe hypoglycaemia on glycaemic control in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Metab*. 2017;43:187-190.
- Barendse S, Singh H, Frier BM, Speight J. The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in type 2 diabetes: a narrative review. *Diabet Med*. 2012;29:293-302.
- The DCCT Research Group. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 1988;11:567-573.
- Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes--causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:799-812.
- Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. Diabetes Control and Complications Trial. *JAMA*. 1998;280:140-146.
- Larger E. Weight gain and insulin treatment. *Diabetes Metab*. 2005;31:4551-54556.
- Purnell JQ, Dev RK, Steffes MW, et al. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 2003;52:2623-2629.
- The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. *Diabetes*. 1986;35:530-545.
- Moutairou A, Roussel R, Charbonnel B, et al. Predicting severe hypoglycaemia with self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2017;43:392-394.
- Sequist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36:1384-1395.
- Ferriss JB, Webb D, Chaturvedi N, Fuller JH, Idzior-Walus B. Weight gain is associated with improved glycaemic control but with adverse changes in plasma lipids and blood pressure in type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2006;23:557-564.
- Jacob AN, Salinas K, Adams-Huet B, Raskin P. Potential causes of weight gain in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:404-411.
- Boucher-Berry C, Parton EA, Alemzadeh R. Excess weight gain during insulin pump therapy is associated with higher basal insulin doses. *J Diabetes Metab Disord*. 2016;15:47.
- Heller S. Weight gain during insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;65(suppl 1):S23-S27.
- Schopman JE, Admiraal WM, Soeters MR, et al. (18) F-fluorodeoxyglucose uptake in brown adipose tissue during insulin-induced hypoglycemia and mild cold exposure in non-diabetic adults. *Metabolism*. 2014;63:1280-1286.

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article.

How to cite this article: Bumbu A, Moutairou A, Matar O, et al. Non-severe hypoglycaemia is associated with weight gain in patients with type 1 diabetes: Results from the Diabetes Control and Complication Trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1289-1292. <https://doi.org/10.1111/dom.13197>

VI- Conclusions générales

- 1- La première étude a documenté, pour la première fois dans une grande population de patients DT1 inclus dans un essai contrôlé randomisé, l'effet d'un épisode d'HS sur la variation des taux d'HbA1c 3 mois après l'événement. L'augmentation résultante de l'HbA1c suggère que l'HS peut être une barrière majeure à l'obtention d'un contrôle glycémique optimal chez les patients atteints de DT1. Cette conséquence négative des HS devrait être prise en compte dans les programmes éducatifs sur le diabète et renforcé le besoin d'options thérapeutiques améliorées pour les patients atteints de DT1.
- 2- Pour la deuxième étude, la variabilité du glucose sanguin est importante dans la prédiction du risque d'HS, et nos résultats actuels sont en accord avec cette idée parce que notre hyposcore est probablement lié à la variabilité du glucose sanguin. Cependant, la fréquence de l'hypoglycémie en tant que marqueur d'HS dérivée de SMBG est plus susceptible d'être utile en pratique clinique que les scores de variabilité calculés complexes.
- 3- Enfin, dans la troisième étude, et pour une première fois, une association statistiquement significative entre les épisodes hypoglycémiques non sévères et le gain de poids chez les patients atteints de DT1 a été établie. Parallèlement aux stratégies visant à réduire les événements hypoglycémiques, des programmes d'éducation spécifiques visant à réduire le gain de poids potentiellement induit par des épisodes d'hypoglycémie devraient également être mis en œuvre chez les personnes atteintes de DT1.

L'approche éducative reste néanmoins indispensable. L'éducation thérapeutique des patients vise à réduire le risque hypoglycémique et à apprendre à prévenir l'hypoglycémie ou à la traiter efficacement et précocement. Le diabète de type 1 reste une affection complexe et chronique nécessitant des soins médicaux continus avec des stratégies multifactorielles de réduction des risques au-delà du contrôle glycémique. La formation continue en matière d'autogestion du patient et le soutien sont essentiels pour prévenir les maladies aiguës et réduire le risque de complications à long terme.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] American Diabetes Association, « Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019 », *Diabetes Care*, vol. 42, n° Supplement 1, p. S13-S28, janv. 2019.
- [2] U. Pedersen-Bjergaard *et al.*, « Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection », *Diabetes Metab. Res. Rev.*, vol. 20, n° 6, p. 479-486, déc. 2004.
- [3] D. Dabelea *et al.*, « Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood », *JAMA*, vol. 317, n° 8, p. 825-835, 28 2017.
- [4] J. A. Usher-Smith, M. Thompson, A. Ercole, et F. M. Walter, « Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review », *Diabetologia*, vol. 55, n° 11, p. 2878-2894, nov. 2012.
- [5] et al Kerdanet M., « Diabète de type 1 de l'enfant : des chiffres et des pistes. », *Bull Epidémiol Hebd*, vol. 570, n° 1, p. 27-28, 2017.
- [6] C. C. Patterson, G. G. Dahlquist, E. Gyürüs, A. Green, G. Soltész, et EURODIAB Study Group, « Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 373, n° 9680, p. 2027-2033, juin 2009.
- [7] M.-L. Charkaluk, P. Czernichow, et C. Lévy-Marchal, « Incidence data of childhood-onset type I diabetes in France during 1988-1997: the case for a shift toward younger age at onset », *Pediatr. Res.*, vol. 52, n° 6, p. 859-862, déc. 2002.
- [8] P. Barat, A. Valade, P. Brosselin, C. Alberti, S. Maurice-Tison, et C. Lévy-Marchal, « The growing incidence of type 1 diabetes in children: the 17-year French experience in Aquitaine », *Diabetes Metab.*, vol. 34, n° 6 Pt 1, p. 601-605, déc. 2008.
- [9] Diabetes Control and Complications Trial Research Group *et al.*, « The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus », *N. Engl. J. Med.*, vol. 329, n° 14, p. 977-986, 30 1993.
- [10] DCCT research Group, « Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus », *JAMA*, vol. 287, n° 19, p. 2563-2569, mai 2002.
- [11] S. Kalra *et al.*, « Hypoglycemia: The neglected complication », *Indian J. Endocrinol. Metab.*, vol. 17, n° 5, p. 819-834, 2013.
- [12] W. H. Polonsky, B. J. Anderson, P. A. Lohrer, J. E. Aponte, A. M. Jacobson, et C. F. Cole, « Insulin omission in women with IDDM », *Diabetes Care*, vol. 17, n° 10, p. 1178-1185, oct. 1994.
- [13] L. M. Crawford, R. N. Sinha, R. M. Odell, et R. J. Comi, « Efficacy of insulin pump therapy: mealtime delivery is the key factor », *Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.*, vol. 6, n° 3, p. 239-243, juin 2000.
- [14] DCCT Research Group, « Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial », *Diabetes Care*, vol. 24, n° 10, p. 1711-1721, oct. 2001.
- [15] R. J. Brown, R. C. Wijewickrama, D. M. Harlan, et K. I. Rother, « Uncoupling Intensive Insulin Therapy from Weight Gain and Hypoglycemia in Type 1 Diabetes », *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 13, n° 4, p. 457-460, avr. 2011.
- [16] The DCCT Research Group, « Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. », *Diabetes Care*, vol. 11, n° 7, p. 567-573, août 1988.
- [17] J. B. Ferriss, D. Webb, N. Chaturvedi, J. H. Fuller, B. Idzior-Walus, et EURODIAB Prospective Complications Group, « Weight gain is associated with improved glycaemic control but with adverse changes in plasma lipids and blood pressure in Type 1 diabetes », *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.*, vol. 23, n° 5, p. 557-564, mai 2006.
- [18] R. Klein, B. E. Klein, S. E. Moss, M. D. Davis, et D. L. DeMets, « Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy », *JAMA*, vol. 260, n° 19, p. 2864-2871, nov. 1988.

- [19] R. Klein, B. E. Klein, S. E. Moss, M. D. Davis, et D. L. DeMets, « The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema », *Ophthalmology*, vol. 91, n° 12, p. 1464-1474, déc. 1984.
- [20] R. L. Engerman et T. S. Kern, « Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control », *Diabetes*, vol. 36, n° 7, p. 808-812, juill. 1987.
- [21] R. Engerman, J. M. Bloodworth, et S. Nelson, « Relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control », *Diabetes*, vol. 26, n° 8, p. 760-769, août 1977.
- [22] DCCT Research Group, « The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. », *Diabetes*, vol. 35, n° 5, p. 530-545, mai 1986.
- [23] D. M. Nathan *et al.*, « Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Advances and Contributions », *Diabetes*, vol. 62, n° 12, p. 3976-3986, déc. 2013.
- [24] DCCT/EDIC Research Group, « Sustained Effect of Intensive Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus on Development and Progression of Diabetic Nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study », *JAMA*, vol. 290, n° 16, p. 2159, oct. 2003.
- [25] L. P. Aiello et for the DCCT/EDIC Research Group, « Diabetic Retinopathy and Other Ocular Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study », *Diabetes Care*, vol. 37, n° 1, p. 17-23, janv. 2014.
- [26] I. H. de Boer et for the DCCT/EDIC Research Group, « Kidney Disease and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study », *Diabetes Care*, vol. 37, n° 1, p. 24-30, janv. 2014.
- [27] J. M. Lachin, T. J. Orchard, D. M. Nathan, et for the DCCT/EDIC Research Group, « Update on Cardiovascular Outcomes at 30 Years of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study », *Diabetes Care*, vol. 37, n° 1, p. 39-43, janv. 2014.
- [28] C. L. Martin, J. W. Albers, R. Pop-Busui, et for the DCCT/EDIC Research Group, « Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study », *Diabetes Care*, vol. 37, n° 1, p. 31-38, janv. 2014.
- [29] DCCT Research Group, « Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes », *N Engl J Med*, n° 353, p. 2643-53, déc. 2005.
- [30] DCCT/EDIC Study Research Group, « Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up », *Diabetes Care*, vol. 39, n° 5, p. 686-693, mai 2016.
- [31] C. Briet *et al.*, « Epidemiology of type 1 diabetes and its complications », *Rev. Prat.*, vol. 68, n° 6, p. 607-610, juin 2018.
- [32] C. Piffaretti, L. Mandereau-Bruno, S. Guilmin-Crepon, C. Choleau, R. Coutant, et S. Fosse-Edorh, « Trends in childhood type 1 diabetes incidence in France, 2010 – 2015 », *Diabetes Res. Clin. Pract.*, nov. 2018.
- [33] Punthakee Z, Goldenberg R, et Katz P, « Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. », *Can J Diabetes*, vol. 42, p. S10-S15, 2018.
- [34] C. Lévy-Marchal, C. C. Patterson, A. Green, et EURODIAB ACE Study Group. Europe and Diabetes, « Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. European and Diabetes », *Diabetologia*, vol. 44 Suppl 3, p. B75-80, oct. 2001.
- [35] C. Lévy-Marchal, A. Fagot-Campagna, et M. Daniel, « Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant », p. 66.
- [36] L. A. DiMeglio, C. Evans-Molina, et R. A. Oram, « Type 1 diabetes », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 391, n° 10138, p. 2449-2462, 16 2018.

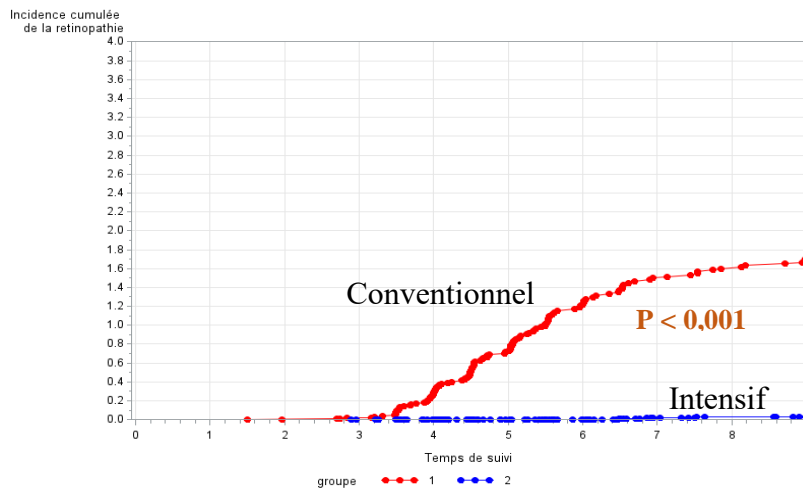
- [37] J. S. Skyler, « Hope vs hype: where are we in type 1 diabetes? », *Diabetologia*, vol. 61, n° 3, p. 509-516, mars 2018.
- [38] R. Barnett, « Type 1 diabetes », *The Lancet*, vol. 391, n° 10117, p. 195, janv. 2018.
- [39] M. A. Atkinson, G. S. Eisenbarth, et A. W. Michels, « Type 1 diabetes », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 383, n° 9911, p. 69-82, janv. 2014.
- [40] P. A. Diaz-Valencia, P. Bougnères, et A.-J. Valleron, « Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review », *BMC Public Health*, vol. 15, n° 1, déc. 2015.
- [41] DCCT Research Group, « Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. », *Diabetes*, vol. 46, n° 2, p. 271-286, févr. 1997.
- [42] DCCT Research Group, « Effects of intensive diabetes therapy on neuropsychological function in adults in the Diabetes Control and Complications Trial », *Ann. Intern. Med.*, vol. 124, n° 4, p. 379-388, févr. 1996.
- [43] P. E. Cryer et American Diabetes Association, *Hypoglycemia in diabetes: pathophysiology, prevalence, and prevention*. 2016.
- [44] S. Bortolotti *et al.*, « Impaired cognitive processing speed in type 1 diabetic patients who had severe/recurrent hypoglycaemia », *J. Diabetes Complications*, vol. 32, n° 11, p. 1040-1045, nov. 2018.
- [45] A. M. A. Brands, G. J. Biessels, E. H. F. de Haan, L. J. Kappelle, et R. P. C. Kessels, « The Effects of Type 1 Diabetes on Cognitive Performance: A meta-analysis », *Diabetes Care*, vol. 28, n° 3, p. 726-735, mars 2005.
- [46] UK Hypoglycaemia Study Group, « Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration », *Diabetologia*, vol. 50, n° 6, p. 1140-1147, juin 2007.
- [47] J.-C. Lachérade, « Consequences of hypoglycemia », *Ann. Fr. Anesth. Réanimation*, vol. 28, n° 5, p. e201-e208, mai 2009.
- [48] B. P. Childs, J. M. Grothe, et P. J. Greenleaf, « Strategies to Limit the Effect of Hypoglycemia on Diabetes Control: Identifying and Reducing the Risks », *Clin. Diabetes*, vol. 30, n° 1, p. 28-33, janv. 2012.
- [49] A. J. Graveling et B. M. Frier, « Hypoglycaemia: an overview », *Prim. Care Diabetes*, vol. 3, n° 3, p. 131-139, août 2009.
- [50] E. A. Davis, B. Keating, G. C. Byrne, M. Russell, et T. W. Jones, « Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM », *Diabetes Care*, vol. 20, n° 1, p. 22-25, janv. 1997.
- [51] E. R. Seaquist *et al.*, « Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, n° 5, p. 1845-1859, mai 2013.
- [52] A. Fritsche, O. Tschritter, H. Häring, J. Gerich, et M. Stumvoll, « The role of beta-adrenergic sensitivity in the pathogenesis of hypoglycaemia unawareness », *Diabetes Nutr. Metab.*, vol. 15, n° 5, p. 357-361; discussion 361-362, oct. 2002.
- [53] J. S. Skyler *et al.*, « Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis », *Diabetes*, vol. 66, n° 2, p. 241-255, févr. 2017.
- [54] R. A. Insel *et al.*, « Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association », *Diabetes Care*, vol. 38, n° 10, p. 1964-1974, oct. 2015.
- [55] S. B. Harris *et al.*, « Descriptions of health states associated with increasing severity and frequency of hypoglycemia: a patient-level perspective », *Patient Prefer. Adherence*, vol. 7, p. 925-936, 2013.
- [56] B. M. Frier, « How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes », *Diabetes Metab. Res. Rev.*, vol. 24, n° 2, p. 87-92, févr. 2008.
- [57] M. Evans *et al.*, « Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries », *Health Qual. Life Outcomes*, vol. 11, p. 90, juin 2013.

- [58] M. Saleh, « Hypoglycemia: An Excuse for Poor Glycemic Control? », *Clin. Diabete*, vol. 4, n° 19, p. 161-167, oct. 2001.
- [59] DCCT Research Group, « Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure for the diabetes control and complications trial (DCCT). », *Diabetes Care*, vol. 11, n° 9, p. 725-732, oct. 1988.
- [60] M. Peyrot *et al.*, « Diabetes Attitudes Wishes and Needs 2 (DAWN2): a multinational, multi-stakeholder study of psychosocial issues in diabetes and person-centred diabetes care », *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 99, n° 2, p. 174-184, févr. 2013.
- [61] T. Min et N. Younis, « Driving and insulin-treated diabetes: are we aware of changes in the Third European Driving Licence Directive? », *Diabet. Med.*, vol. 33, n° 4, p. 553-554, avr. 2016.
- [62] T. K. Burki, « Diabetes and driving », *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 1, n° 1, p. e7-e8, sept. 2013.
- [63] L. Derogatis, « SCL 90 R administration, scoring and procedures manual II for the revised version and other instruments of the psychopathology rating scale series. (Livre, 1986) [WorldCat.org] », *Clin. Psychom. Res.*, 1986.
- [64] ETDRS Group Research, « Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. », *Ophthalmology*, vol. 98, n° 5, p. 786-806, 1991.
- [65] G. Gruden *et al.*, « Severe hypoglycemia and cardiovascular disease incidence in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study », *Diabetes Care*, vol. 35, n° 7, p. 1598-1604, juill. 2012.
- [66] B. Cariou *et al.*, « Frequency and predictors of confirmed hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus patients in a real-life setting: results from the DIALOG study », *Diabetes Metab.*, vol. 41, n° 2, p. 116-125, avr. 2015.
- [67] R. D. Pathak *et al.*, « Severe Hypoglycemia Requiring Medical Intervention in a Large Cohort of Adults With Diabetes Receiving Care in U.S. Integrated Health Care Delivery Systems: 2005-2011 », *Diabetes Care*, vol. 39, n° 3, p. 363-370, mars 2016.
- [68] R. S. Weinstock *et al.*, « Risk Factors Associated With Severe Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes », *Diabetes Care*, vol. 39, n° 4, p. 603-610, 2016.
- [69] S. R. Heller, B. M. Frier, M. L. Hersløv, J. Gundgaard, et S. C. L. Gough, « Severe hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes: impact on healthcare resources », *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.*, vol. 33, n° 4, p. 471-477, avr. 2016.
- [70] R. J. McCrimmon, B. M. Frier, et I. J. Deary, « Appraisal of mood and personality during hypoglycaemia in human subjects », *Physiol. Behav.*, vol. 67, n° 1, p. 27-33, août 1999.
- [71] N. Laiteerapong *et al.*, « Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the diabetes & aging study », *Diabetes Care*, vol. 34, n° 8, p. 1749-1753, août 2011.
- [72] J. Svensson, J. Johannesen, H. B. Mortensen, S. Nordly, et Danish Childhood Diabetes Registry, « Improved metabolic outcome in a Danish diabetic paediatric population aged 0-18 yr: results from a nationwide continuous Registration », *Pediatr. Diabetes*, vol. 10, n° 7, p. 461-467, nov. 2009.
- [73] A. F. Casparie et L. D. Elving, « Severe hypoglycemia in diabetic patients: frequency, causes, prevention », *Diabetes Care*, vol. 8, n° 2, p. 141-145, avr. 1985.
- [74] J. Potter, P. Clarke, E. A. Gale, S. H. Dave, et R. B. Tattersall, « Insulin-induced hypoglycaemia in an accident and emergency department: the tip of an iceberg? », *Br. Med. J. Clin. Res. Ed*, vol. 285, n° 6349, p. 1180-1182, oct. 1982.
- [75] C. Allen *et al.*, « Risk factors for frequent and severe hypoglycemia in type 1 diabetes », *Diabetes Care*, vol. 24, n° 11, p. 1878-1881, nov. 2001.
- [76] S. Sreenan, M. Andersen, B. L. Thorsted, M. L. Wolden, et M. Evans, « Increased Risk of Severe Hypoglycemic Events with Increasing Frequency of Non-severe Hypoglycemic Events in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes », *Diabetes Ther.*, vol. 5, n° 2, p. 447-458, déc. 2014.

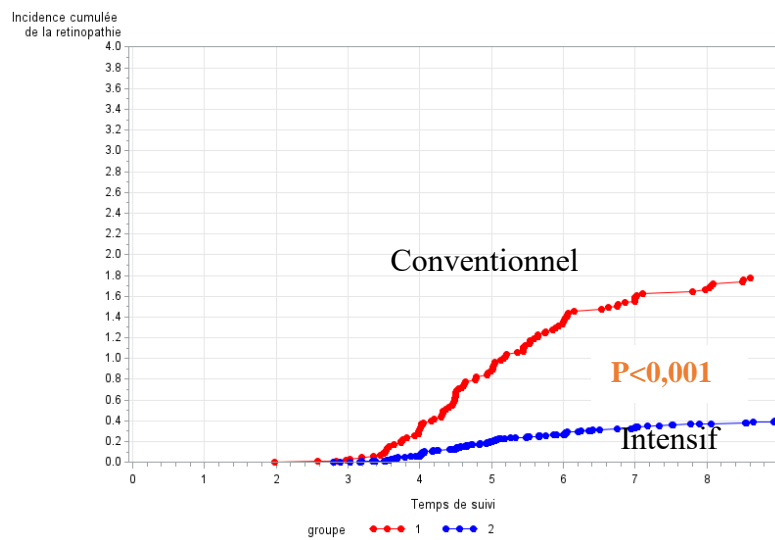
- [77] D. J. Cox *et al.*, « Frequency of severe hypoglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus can be predicted from self-monitoring blood glucose data », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 79, n° 6, p. 1659-1662, déc. 1994.
- [78] ORIGIN Trial Investigators, « Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial », *Diabetes Care*, vol. 38, n° 1, p. 22-28, janv. 2015.
- [79] E. S. Kilpatrick, A. S. Rigby, K. Goode, et S. L. Atkin, « Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes », *Diabetologia*, vol. 50, n° 12, p. 2553-2561, déc. 2007.
- [80] D. Russell-Jones et R. Khan, « Insulin-associated weight gain in diabetes--causes, effects and coping strategies », *Diabetes Obes. Metab.*, vol. 9, n° 6, p. 799-812, nov. 2007.
- [81] J. G. B. Derraik, P. W. Reed, C. Jefferies, S. W. Cutfield, P. L. Hofman, et W. S. Cutfield, « Increasing Incidence and Age at Diagnosis among Children with Type 1 Diabetes Mellitus over a 20-Year Period in Auckland (New Zealand) », *PLoS ONE*, vol. 7, n° 2, févr. 2012.
- [82] A. Moutairou *et al.*, « Short-term effect of severe hypoglycaemia on glycaemic control in the Diabetes Control and Complications Trial », *Diabetes Metab.*, vol. 43, n° 2, p. 187-190, avr. 2017.
- [83] S. Barendse, H. Singh, B. M. Frier, et J. Speight, « The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in Type 2 diabetes: a narrative review », *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.*, vol. 29, n° 3, p. 293-302, mars 2012.
- [84] A. Mottalib, M. Kasetty, J. Y. Mar, T. Elseaidy, S. Ashrafzadeh, et O. Hamdy, « Weight Management in Patients with Type 1 Diabetes and Obesity », *Curr. Diab. Rep.*, vol. 17, n° 10, p. 92, août 2017.
- [85] N. C. Øverby *et al.*, « Physical activity and overweight in children and adolescents using intensified insulin treatment », *Pediatr. Diabetes*, vol. 10, n° 2, p. 135-141, avr. 2009.
- [86] J. Q. Purnell, J. E. Hokanson, S. M. Marcovina, M. W. Steffes, P. A. Cleary, et J. D. Brunzell, « Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. Diabetes Control and Complications Trial », *JAMA*, vol. 280, n° 2, p. 140-146, juill. 1998.
- [87] J. Q. Purnell *et al.*, « Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial », *Diabetes*, vol. 52, n° 10, p. 2623-2629, oct. 2003.
- [88] A. N. Jacob, K. Salinas, B. Adams-Huet, et P. Raskin, « Potential causes of weight gain in type 1 diabetes mellitus », *Diabetes Obes. Metab.*, vol. 8, n° 4, p. 404-411, juill. 2006.
- [89] C. Boucher-Berry, E. A. Parton, et R. Alemzadeh, « Excess weight gain during insulin pump therapy is associated with higher basal insulin doses », *J. Diabetes Metab. Disord.*, vol. 15, p. 47, 2016.
- [90] S. Heller, « Weight gain during insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus », *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 65 Suppl 1, p. S23-27, sept. 2004.
- [91] J. E. Schopman *et al.*, « (18)F-fluorodeoxyglucose uptake in brown adipose tissue during insulin-induced hypoglycemia and mild cold exposure in non-diabetic adults », *Metabolism*, vol. 63, n° 10, p. 1280-1286, oct. 2014.

Annexes :

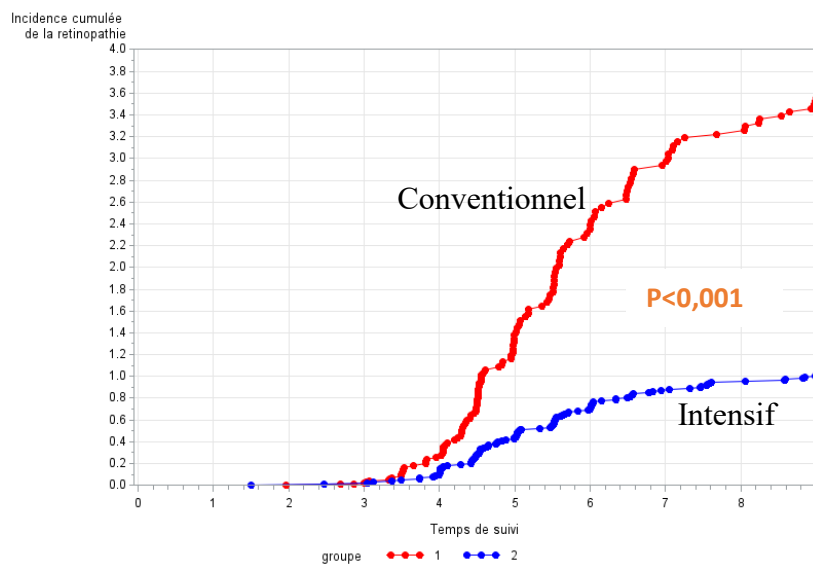
Incidence cumulée de la rétinopathie dans la strate de prévention primaire Avec une ancienneté de la maladie inférieure à 24 mois



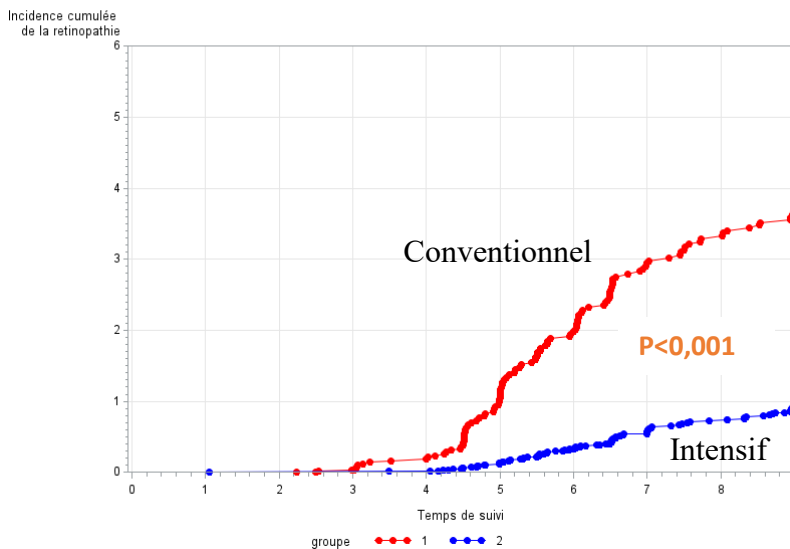
Incidence cumulée de la rétinopathie dans la strate de prévention primaire Avec une ancienneté de la maladie comprise entre 24 mois et 39 mois



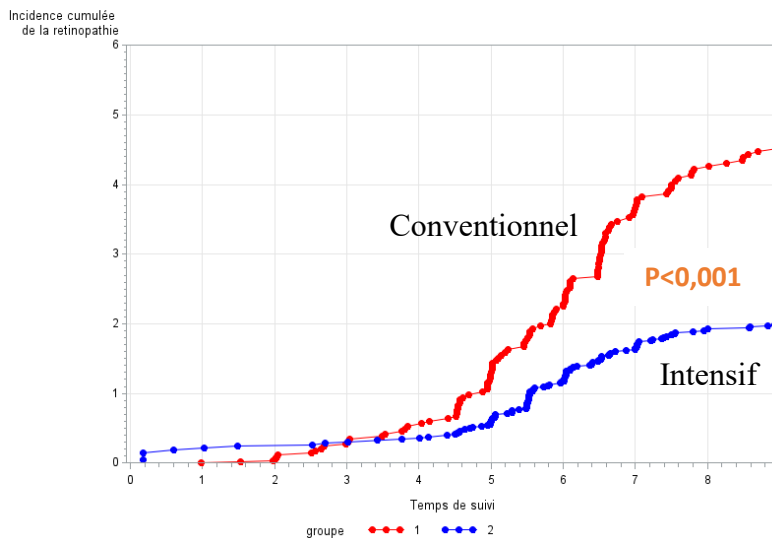
Incidence cumulée de la rétinopathie dans la strate de prévention primaire Avec une ancienneté de la maladie supérieure à 39 mois



Incidence cumulée de la rétinopathie dans la strate d'intervention secondaire
 Avec une ancienneté de la maladie inférieure à 86 mois



Incidence cumulée de la rétinopathie dans la strate d'intervention secondaire
 Avec une ancienneté de la maladie comprise entre 86 mois et 133 mois



Incidence cumulée de la rétinopathie dans la strate d'intervention secondaire
 Avec une ancienneté de la maladie supérieure à 133 mois

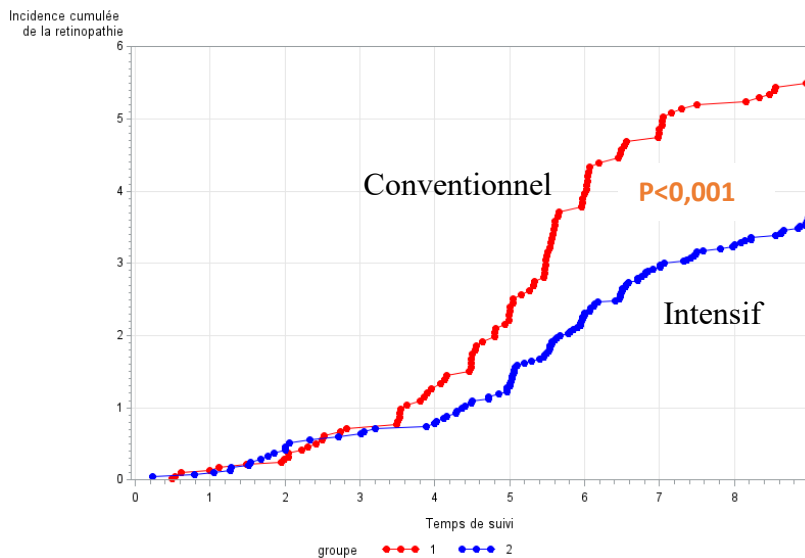


Tableau n°8 : Etudes comparatives des caractéristiques générales à l'inclusion de la population d'analyse et du DCCT.

Caractéristiques	DCCT générale (n=1441)	DCCT hypo sévère (n=664)	Conventionnel hypo sévère (n=431)	Intensif hypo sévère (n=233)
Bras de randomisation				
Conventionnel N (%)	730 (50,7)	223 (35,1)		
Intensif N (%)	711 (49,3)	431 (64,9)		
Age (année)	26,8 (7,1)	26,2 (7,2)	25,8 (7,1)	26,4 (7,4)
Sexe				
Masculin N (%)	761 (52,8)	347 (52,3)	117 (50,2)	230 (53,4)
Durée IDDM à l'entrée dans l'étude (mois)	69,8 (49,7)	75,1 (50,52)	73,9 (48,9)	75,8 (51,4)
statut tabagique				
Non-fumeur	659 (45,7)	290 (36,8)	94 (40,3)	196 (45,5)
Ancien fumeur	516 (35,8)	240 (36,1)	89 (38,2)	151 (35,1)
Fumeur actuel	266 (18,5)	134 (27,1)	50 (21,5)	84 (19,5)
Dosages biologiques				
Dose d'insuline U/Kg)	0,67 (0,22)	0,69 (0,23)	0,66 (0,19)	0,71 (0,25)
Hémoglobine glyquée	8,9 (1,6)	8,8 (1,6)	8,9 (1,6)	8,9 (1,6)
Glycémie (mg/dL)	232,1 (110,3)	230,5 (108,9)	223,7 (98,1)	234,1 (91,3)
Cholestérolémie T(mg/dL)	176,4 (33,4)	174,9 (32,7)	173,3 (32,8)	175,8 (32,6)
Cholestérol HDL sérique (mg/dL)	50,5 (12,3)	50,5 (12,5)	50,6 (12,8)	50,5 (12,4)
Cholestérol LDL sérique (mg/dL)	109,7 (29,1)	108,4 (28,5)	106,8 (27,8)	109,3 (28,8)
Triglycérides (mg/dL)	81,3 (47,5)	80,5 (43,1)	80,2 (43,7)	80,6 (42,9)
BMI	23,37 (2,82)	23,2 (2,69)	23,18 (2,76)	23,20 (2,66)
Pression artérielle systolique (mm Hg)	114,07 (11,62)	114,47 (11,36)	116,0 (11,10)	113,6 (11,43)
Pression artérielle diastolique (mm Hg)	72,55 (8,86)	72,61 (8,76)	73,1 (8,5)	72,5 (8,9)

Codes SAS

C:\Users\Inserm\Desktop \DCCT.XPT.sas7bdat

/******** Année Baseline ********/

```
data imc0;  
set cbl00;  
keep mask_pat F023CMBB BCVAL18 BCVAL17; run;
```

```
data imc0;  
set imc0(rename=(F023CMBB=F023CMBB0 BCVAL18=BCVAL180 BCVAL17=BCVAL170)); run;
```

/********Année 1 ********/

```
data imc1;  
set cbl11;  
keep mask_pat F023CMBB BCVAL18 BCVAL17; run;
```

```
data imc1;  
set imc1(rename=(F023CMBB=F023CMBB1 BCVAL18=BCVAL181 BCVAL17=BCVAL171)); run;
```

/********Année 2********/

```
data imc2;  
set cbl12;  
keep mask_pat F023CMBB BCVAL18 BCVAL17; run;
```

```
data imc2;  
set imc2(rename= (F023CMBB=F023CMBB2 BCVAL18=BCVAL182 BCVAL17=BCVAL172)); run;
```

/**********Année 3 ********/

```
data imc3;  
set cbl13;  
keep mask_pat F023CMBB BCVAL18 BCVAL17; run;
```

```
data imc3;  
set imc3(rename=(F023CMBB=F023CMBB3 BCVAL18=BCVAL183 BCVAL17=BCVAL173)); run;
```

/********Année 4 ********/

```
data imc4;  
set cbl14;  
keep mask_pat F023CMBB BCVAL18 BCVAL17; run;
```

```
data imc4;  
set imc4(rename=(F023CMBB=F023CMBB4 BCVAL18=BCVAL184 BCVAL17=BCVAL174)); run;
```

/********Année 5 ********/

```
data imc5;  
set cbl15;  
keep mask_pat F023CMBB BCVAL18 BCVAL17; run;
```

```
data imc5;  
set imc5(rename=(F023CMBB=F023CMBB5 BCVAL18=BCVAL185 BCVAL17=BCVAL175)); run;
```

/**********Année 6 ********/

```
data imc6;  
set cbl16;  
keep mask_pat F023CMBB BCVAL18 BCVAL17; run;
```

```
data imc6;  
set imc6(rename=(F023CMBB=F023CMBB6 BCVAL18=BCVAL186 BCVAL17=BCVAL176)); run;
```

```

/****Année 7 *****/
data imc7;
set cbl7;
keep mask_pat F023CMBB BCVAL18 BCVAL17; run;

data imc7;
set imc7(rename=(F023CMBB=F023CMBB7 BCVAL18=BCVAL187 BCVAL17=BCVAL177)); run;

/****Année 8 *****/
data imc8;
set cbl8;
keep mask_pat F023CMBB BCVAL18 BCVAL17; run;

data imc8;
set imc8(rename=(F023CMBB=F023CMBB8 BCVAL18=BCVAL188 BCVAL17=BCVAL178)); run;

/****Année 9 ***/
data imc9;
set cbl9;
keep mask_pat F023CMBB BCVAL18 BCVAL17; run;

data imc9;
set imc9(rename=(F023CMBB=F023CMBB9 BCVAL18=BCVAL189 BCVAL17=BCVAL179)); run;

/****Année recapitulative *****/

data imc10;
set cbl10;
keep mask_pat F023CMBB BCVAL18 BCVAL17; run;

data imc10;
set imc10(rename=(F023CMBB=F023CMBB10 BCVAL18=BCVAL1810 BCVAL17=BCVAL1710)); run;

/*****Donnees *****/

data maste;
set master;
if group='Conventional' then groupe=1;
if group='Intensive' then groupe=2;
if sex='M' then sexe=1;
if sex='F' then sexe=2;
if stratum='Primary prevention' then strate=1;
if stratum='Secondary intervention' then strate=2; run;

/*****hypo severe *****/
data severe;
set sasuser.hypo_non_sev;
keep mask_pat severe; run;

/***** Prise alimentaire *****/

/*****hbalc baseline *****/
data hbaum;
set sasuser.Hbalc;
keep mask_pat hbam000 hbam003 hbam006 hbam009 hbam012 hbam024 hbam036 Hbalc; run;

/*****Tous les poids du DCCT*****/
data sasuser.poids_cvd;
merge maste (in=c) hbaum severe imc0 imc1 imc2 imc3 imc4 imc5 imc6 imc7 imc8 imc9
imc10;
by mask_pat; if c; run;

```

```

/*****Création de la base Poids 10*****/
data sasuser.poids10;
merge maste(in=c) sasuser.glycemie severe hbamm imc0 imc10 sasuser.diet;
by mask_pat;
if c; run;

/*****Temps *****/
data poids10;
set sasuser.poids10;
temps=(F023CMBB10-F023CMBB0)/365.25;
run;

/*****Gain de poids *****/
data poids10;
set poids10;
poids=BCVAL1810-BCVAL180;
varpds=(BCVAL1810-BCVAL180)/temps; run;

/*****Inclure l'insuline*****/

data insuline;
set insulin;
keep mask_pat baellb; run;

/***** Inclusion de l'insuline dans poids10 *****/

data sasuser.poids10;
merge sasuser.poids10(in=c) insuline;
by mask_pat;
if c; run;

/*****Gain du poids annuel*****/
proc means data=poids10 n mean std Q1 median Q3 ;
var varpds;
run;

/*****Prise de poids global au cours du
DCCT*****/

proc means data=poids10 n mean std Q1 median Q3;
var poids; run;

/*****variation HbA1c à un an *****/
data poids10;
set poids10;
varhb=hbam000-hbam012; run;

proc means data=poids10 n mean std Q1 median Q3 ;
var varhb; run;

/*****BMI à Baseline*****/

data poids10;
set poids10;
imco=BCVAL180/((BCVAL170/100)*(BCVAL170/100)); run;

```

```

/*****Groupe conventionnel*****/

data poids10c;
set poids10;
if groupe=2 then delete; run;

/*****groupe intensif*****/

data poids10int;
set poids10;
if groupe=1 then delete; run;

/***** Prévention primaire*****/
data poids10_prim;
set poids10;
if strate=2 then delete; run;

/*****Intervention secondaire*****/

data poids10_sec;
set poids10;
if strate=1 then delete; run;

/*****Comparaison des moyennes de varpds entre les groupes *****/

proc means data=poids10 n mean std min max;
var imco; run;

proc means data=poids10 n mean std min max;
var bcval180; run;

/***** les chiffres de prise de poids annuelle du groupe intensif vs groupes conv
et les différences sans et après ajustement sur les variables que tu as déjà utilisé
(sexe, age, HbA1c initiale, durée de diabète)*****/

/****Poids en variable continue *****/

Proc REG data=poids10;;
model varpds=score age sexe groupe ; run;

Proc REG data=poids10;
model varpds=age; run;

Proc REG data=poids10;
model varpds=sexe; run;

Proc REG data=poids10;
model varpds=groupe; run;

Proc REG data=poids10;
model varpds=duration; run;

Proc REG data=poids10;
model varpds=strate; run;

Proc REG data=poids10;
model varpds=hbam000; run;

Proc REG data=poids10;
model varpds=varhb; run;

Proc means data=poids10 n mean median;
var imco; run;

```

```

Proc REG data=poids10;
model varpds=score sexe age groupe strate
hbam000 duration imco severe/selection=stepwise; run;

/*****/

Proc REG data=poids10;
model varpds=score sexe age groupe strate
varhb duration imco severe/selection=stepwise; run;

/*****/
Proc REG data=poids10;
model varpds=severe; run;

/*****Tester l'association entre hyposcore et dose d'insuline à baseline*/

Proc REG data=sasuser.poids10;
model score=bae11b; run;

Proc REG data=sasuser.poids10;
model varpds=bae11b; run;

Proc REG data=sasuser.poids10;
model poids=bae11b;
run;

/*****Pour le poids total et lhyposcore *****/

Proc REG data=poids10;
model poids=score;
run;

/*****Avec les tertiles de hyposcore *****/
proc univariate data=Poids10;
var score ; output out=tertile pctlpre=tert
pctlpts=0 to 100 by 33.33/*si on veut des tertiles*/; run;

data Poids10;
set Poids10;
tert1=0; tert2=0; tert3=0;
if score<=5.025 then tert1=1;
if 5.025<score<=11.7645 then tert2=1;
if 11.7645<score then tert3=1; run;

proc freq data=poids10;
tables tert1*tert2*tert3/list; run;

/***** Duration of follow up *****/

proc means data=poids10 mean std min max median maxdec=1;where score<=5.025;/*tert1*/
var temps; run;

proc means data=poids10 mean std min max median maxdec=1;where ( score<=11.7645 and
score>5.025);/*tert2*/
var temps; run;

proc means data=poids10 mean std min max median maxdec=1;where score>11.7645;/*tert3*/
var temps; run;

Proc REG data=poids10;
model temps=tert1; run;

```

```

/*****Total number of BG measurement *****/

proc means data=poids10 mean std min max median maxdec=1;where score<=5.025;/*tert1*/
var hyp2;run;

proc means data=poids10 mean std min max median maxdec=1;where ( score<=11.7645 and
score>5.025);/*tert2*/
var hyp2; run;

proc means data=poids10 mean std min max median maxdec=1;where score>11.7645;/*tert3*/
var hyp2; run;

Proc REG data=poids10;
model hyp2=tert2 tert3; run;

/*****Number of BG <70 mg/dl*****/

proc means data=poids10 mean std min max median maxdec=1;where score<=5.025;/*tert1*/
var hyp; run;

proc means data=poids10 mean std min max median maxdec=1;where ( score<=11.7645 and
score>5.025);/*tert2*/
var hyp; run;

proc means data=poids10 mean std min max median maxdec=1;where score>11.7645;/*tert3*/
var hyp; run;

/***** HBA1C 0000*****/

proc means data=poids10 mean std min max median maxdec=1;where score<=5.025;/*tert1*/
var hbam000; run;

proc means data=poids10 mean std min max median maxdec=1;where ( score<=11.7645 and
score>5.025);/*tert2*/
var hbam000 run;

proc means data=poids10 mean std min max median maxdec=1;where score>11.7645;/*tert3*/
var hbam000; run;

Proc REG data=poids10;
model hbam000=tert2 tert3; run;

/*****/

Proc REG data=poids10;
model varpds=hyp2; run;

Proc REG data=poids10;
model poids=hyp2; run;

/*****Prise de poids annuel DCCT*****/

Proc REG data=poids10;
model varpds=tert1; run;

Proc REG data=poids10;
model varpds=tert2; run;

Proc REG data=poids10;
model varpds=tert3;
run;

```



```

/*****Les moyennes de prise de poids par tertile de hyposcore*****/
proc means data=poids10;where score<=5.025;/*tert1*/
var varpds; run;

proc means data=poids10;where( score<=11.7645 and score>5.025);/*tert2*/
var varpds; run;

proc means data=poids10;where score>11.7645;/*tert3*/
var varpds; run;

/*****Poids global par tertile d'hyposcore*****/

proc means data=poids10 median ;where score<=5.025;/*tert1*/
var poids; run;

proc means data=poids10 median ;where( score<=11.7645 and score>5.025);/*tert2*/
var poids; run;

proc means data=poids10 median ;where score>11.7645;/*tert3*/
var poids; run;

/*****Poids en variables catégorielle*****/
data poids10;
set poids10;
if varpds<=1.80 then pds=0;
else pds=1; run;

/*****L'âge en variables catégorielle*****/
data poids10;
set poids10;
if age<19 then ado=1;
else ado=0; run;

/*****les valeurs de prise de poids annuelle selon les tertiles d'hyposcore
chez tous et dans le gpe int et conv et les différences sans et après ajustement
sur les variables que tu as déjà utilisé (sexe, age, HbA1c initiale, durée de
diabète)*****/

proc univariate data=Poids10;
var score ; output out=tertile pctlpre=tert
pctlpts=0 to 100 by 33.33/*si on veut des tertiles*/; run;

data Poids10;
set Poids10;
tert1=0; tert2=0; tert3=0;
if score<=5.025 then tert1=1;
if 5.025<score<11.7645 then tert2=1;
if 11.7645<score then tert3=1; run;

proc freq data=poids10;
tables tert1*tert2*tert3/list; run;

/*****Test de linéarité et test de tendance*****/

data Poids10;
set Poids10;
tert1=0; tert2=0; tert3=0;tertilet=.;
if score<5.025 then do tert1=1;tertilet=1;end;
if 5.025<=score<11.7645 then do tert2=1;tertilet=2;end;
if 11.7645<score then do tert3=1;tertilet=3;end; run;

```

```

/*****Test de tendance de linéarité*****/

proc freq data=Poids10;
tables tert1*tert2*tert3*tertilet tertilet*(tert1 tert2 tert3)/ LIST; run;

proc freq data=Poids10;
tables tertilet; run;

/*****/

Proc logistic data=poids10;
class tert2 tert3;
model pds= tert2 tert3; run;

/*****/
Proc logistic data=poids10;
class sexe groupe strate tert2 tert3;
model pds=tert2 tert3 sexe age groupe strate BAE11B
hbam000 varhb duration imco temps hyp2; run;

/*****/
Proc logistic data=poids10;
class tert2 tert3;
model pds=tert2 tert3 ; run;

/*****/

Proc REG data=poids10;
model varpds=tert2 tert3; run;

Proc REG data=poids10;
model varpds=tert2 tert3 sexe age groupe strate hbam000 duration imco; run;

Proc REG data=poids10;
model varpds=tertilet; run;

Proc REG data=poids10;
model varpds=tertilet age sexe duration strate hbam000 imc0; run;

/*****/

proc means data=poids10 n mean std min max median;
var hbam000; run;

proc ttest data=poids10;
class groupe;
var varpds; run;

/*****/

proc logistic data=poids10;
model pds=score; run;

proc logistic data=poids10;
model pds=age; run;

proc logistic data=poids10;
class sexe; model pds=sexe; run;

proc logistic data=poids10;
class groupe; model pds=groupe; run;

proc logistic data=poids10;
class strate; model pds=strate; run;

```

```

proc logistic data=poids10;
model pds=duration; run;

proc logistic data=poids10;
class sexe groupe strate;
model pds=score sexe age groupe strate hbam000 duration imco severe; run;

/*****/

proc logistic data=poids10;
class tert1 tert2 tert3; model pds=tert2 tert3 ; run;

proc logistic data=poids10;
class tert1 tert2 tert3 sexe groupe strate;
model pds=tert2 tert3 sexe age groupe strate hbam000 varhb duration imco temps hyp2;
run;

/*****2**Test de tendance *****/

Proc REG data=poids10;
title 'Régression variation annuelle du poids en fonction du score hypoglycémie';
model varpds=tert2 tert3; run;

Proc REG data=poids10;
title 'Régression variation annuelle du poids en fonction du score hypoglycémie';
model varpds=tert2 tert3 age sexe duration strate hbam000 ; run;

/*****Analyses univariée et multivariée *****/
/*****Age et adolescence*****/

proc logistic data=poids10;where (5.025<score<11.764);
model pds=age; run;

proc logistic data=poids10; where (score>11.764 or score=11.764);
model pds=age; run;

/*****Adolescence *****/
proc logistic data=poids10;where (5.025<score<11.764);
class ado; model pds=ado; run;

proc logistic data=poids10; where (score>11.764 or score=11.764);
class ado; model pds=ado ; run;

/*****Strate*****/
proc logistic data=poids10;where (5.025<score<11.764);
class strate; model pds=strate; run;

proc logistic data=poids10; where (score>11.764 or score=11.764);
class strate; model pds=strate ;run;

/*****IMCCCCC*****/
proc logistic data=poids10;where (5.025<score<11.764);
model pds=imco; run;

/*****Conventionnel*****/

proc means data=poids10c n mean median;
var varpds; run;

data poids10c;
set poids10c;
if varpds<=0.65 then pds=0; else pds=1; run;

```

```

Proc logistic data=poids10c;
class sexe strate;
model pds=score sexe age strate hbam000 duration imco;
run;

/*****/

proc univariate data=Poids10c;
var score ; output out=tertile pctlpre=tert
pctlpts=0 to 100 by 33.33/*si on veut des tertiles*/; run;

data Poids10c;
set Poids10c;
tert1=0; tert2=0; tert3=0;;
if score<=2.419 then tert1=1;
if 2.419<score<=6.504 then tert2=1;
if 6.504<score then tert3=1; run;

proc freq data=Poids10c;
tables tert1*tert2*tert3/ LIST; run;

Proc logistic data=poids10c;
class tert2;
model pds=tert2; run;

Proc logistic data=poids10c;
class tert3;
model pds=tert3; run;

Proc logistic data=poids10c;
class sexe strate tert2 tert3;
model pds= tert2 tert3 sexe age strate hbam000 duration imco; run;

/*****Intensif*****/

proc means data=poids10int n mean median;
var varpds;
run;

data poids10int;
set poids10int;
if varpds<=1.35 then pds=0;
else pds=1; run;

Proc logistic data=poids10int;
model pds=hbam000; run;

Proc logistic data=poids10int;
model pds=duration; run;

Proc logistic data=poids10int;
model pds=imco; run;

Proc logistic data=poids10int;
class sexe strate;
model pds=score sexe age strate hbam000 duration imco; run;

```

```

/*****/

proc univariate data=Poids10int;
var score ; output out=tertile pctlpre=tert
pctlpts=0 to 100 by 33.33/*si on veut des tertiles*/; run;

data Poids10int;
set Poids10int;
tert1=0; tert2=0; tert3=0;;
if score<=10 then tert1=1;
if 10<score<=15.517 then tert2=1;
if 15.517<score then tert3=1; run;

proc freq data=Poids10int;
tables tert1*tert2*tert3/ LIST; run;

Proc logistic data=poids10int;
class sexe strate;
model pds= tert2 tert3 sexe age strate hbam000 duration imco; run;

/*****/
data Poids10int;
set Poids10int;
tert1=0; tert2=0; tert3=0;;
if score<=9.91 then tert1=1;
if 9.91<score<=15.52 then tert2=1;
if 15.52<score then tert3=1; run;

proc freq data=Poids10int;
tables tert1*tert2*tert3/ LIST; run;

/*****/

Proc REG data=Poids10int;
model varpds=tert2 tert3 age sexe strate hbam000 duration imco ; run;

/*****Variation du poids selon les tertiles d'hypo-score*****/

proc means data=poids10; where (score<5.025 or score=5.025);
var varpds; run;

proc means data=poids10; where (5.025<score<11.764);
var varpds;run;

proc means data=poids10; where (score>11.764 or score=11.764);
var varpds; run;

/***** Dans le groupe conventionnel*****/
data poids1;
set poids1;
if varpds<=1.80 then pds=0;
else pds=1;run;

proc logistic data=poids1;
class sexe;
model pds=score sexe;
run;

```

```
/****** une courbe de la prise de poids en fonction du temps,  
pour tout le monde et en séparant sur le même graphe les tertiles d'hyposcore*****/
```

```
data pdstemps;  
input temps poidsSAll poidsConv poidsInt;  
cards;  
0 69.215 69.836 68.578  
1 71.999 71.561 72.449  
2 73.164 72.302 74.051  
3 74.318 73.124 75.560  
4 75.005 73.602 76.456  
5 75.626 73.832 77.480  
6 75.889 74.158 77.582  
7 76.307 74.335 78.238  
8 76.048 73.559 78.568  
9 76.089 74.070 77.970  
10 76.662 74.986 78.383  
;run; proc print; run;  
  
proc gplot data=pdstemps;  
axis1 label=("Temps(en année)" justify=right);  
axis2 label=("Poids moyen")  
order=(68 to 80 by 2) offset=(0,);  
symbol1 interpol=join value=dot color=blue;  
symbol2 interpol=join value=dot color=red;  
symbol3 interpol=join value=dot color=grey;  
plot poidsAll*temps poidsConv*temps poidsInt*temps/ overlay haxis=axis1  
vaxis=axis2 hminor=4 vminor=0; run; quit;
```

```
/******Prise de poids en variable binaire *****/
```

```
data poids10;  
set poids10;  
if varpds<=1.80 then pds=0;  
else pds=1; run;  
  
proc logistic data=poids10;  
class tert2 tert3;  
model pds=tert2 tert3; run;  
  
proc freq data=poids10;  
tables tert1 tert2 tert3 tertilet tertilet*(tert1 tert2 tert3); run;  
  
proc logistic data=poids10;  
model pds=tertilet; run;  
  
proc logistic data=poids10;  
class tert2 tert3 sexe strate groupe;  
model pds=tert2 tert3 age sexe groupe duration strate hbam000; run;  
  
proc logistic data=poids10;  
class sexe strate groupe;  
model pds=tertilet age sexe groupe duration strate hbam000; run;  
  
/****** Test de tendance*****/  
data Poids10;  
set Poids10;  
score2=score*score; run;  
  
proc logistic data=poids10;/*U*/  
model pds=score2; run;
```

```

/***** test en J *****/

proc logistic data=poids10;
model pds=score2 score;
test score2,score; run;

proc logistic data=poids10;
class sexe strate groupe;
model pds=score2 score age sexe groupe duration strate hbam000;
test score2,score; run;

/***** Conventionnel *****/
data poids10c;
set poids10;
if groupe=2 then delete; run;

data poids10c;
set poids10c;
if varpds<=1.80 then pds=0; else pds=1; run;

/***** Dans le groupe conventionnel *****/
data Poids10;
set Poids10;
score2=score*score;run;

/***** Dans le groupe conventionnel *****/
data poids1;
set poids1;
if varpds<=1.80 then pds=0; else pds=1; run;

proc logistic data=poids1;
class tert2 tert3;
model pds=tert2 tert3; run;

proc logistic data=poids1;
class tert2 tert3 sexe strate;
model pds=tert2 tert3 age sexe duration strate hbam000; run;

/***** Dans le groupe intensif *****/
data poids2;
set poids2;
if varpds<=1.80 then pds=0; else pds=1; run;

proc logistic data=poids2;
class tert2 tert3;
model pds=tert2 tert3; run;

proc logistic data=poids2;
class tert2 tert3 sexe strate;
model pds=tert2 tert3 age sexe duration strate hbam000; run;

/***** Faire un graphique de la prise de poids en fonction du temps
selon les tertiles dans tout le DCCT et dans les groupes *****/

```

```
/**Tableau récapitulatif selon les teriles d'hypo-score***/
```

```
data terthypos;
input Type $ Nombre Moyvarpds Etype Min Max;
cards;
ToutDCCT 1417 1.187 1.365 -2.990 9.935
tert1hyposcore 471 0.819 1.218 -2.990 6.885
tert2hyposcore 471 1.324 1.471 -1.733 9.935
tert3hyposcore 475 1.415 1.322 -2.430 6.451
; run;proc print; run;
```

```
data evolution;
merge imc0(in=c)sasuser.glycemie hbaum imc1 imc2 imc3 imc4 imc5;
by mask_pat;
if c;
run;
```

```
data evolution;
set evolution;
temps1=(F023CMBB1-F023CMBB0)/365.25;
temps2=(F023CMBB2-F023CMBB0)/365.25;
temps3=(F023CMBB3-F023CMBB0)/365.25;
temps4=(F023CMBB4-F023CMBB0)/365.25;
temps5=(F023CMBB5-F023CMBB0)/365.25;
run;
```

```
data evolution;
set evolution;
varpds1=(bcval181-bcval180)/temps1;
varpds2=(bcval182-bcval180)/temps2;
varpds3=(bcval183-bcval180)/temps3;
varpds4=(bcval184-bcval180)/temps4;
varpds5=(bcval185-bcval180)/temps5;
run;
```

```
proc means data=evolution;where (score<5.025 or score=5.025);
var varpds1 varpds2 varpds3 varpds4 varpds5;run;
```

```
proc means data=evolution;where (5.025<score<11.764);
var varpds1 varpds2 varpds3 varpds4 varpds5; run;
```

```
proc means data=evolution;where (score>11.764 or score=11.764);
var varpds1 varpds2 varpds3 varpds4 varpds5; run;
```

```
data pdsthypo;
input Temps DCCT Q1 Q2 Q3 ;
cards;
0 . . . .
1 2.30 1.61 2.59 2.67
2 1.77 1.27 2.02 2.05
3 1.56 1.13 1.74 1.80
4 1.37 0.97 1.50 1.63
5 1.27 0.90 1.41 1.49
; run; proc print; run;
```

```
proc gplot data=pdsthypo;
axis1 label=("Temps (en année)" justify=right);
axis2 label=("Gain Poids (Kg)");
order=(0.8 to 3 by 0.3) offset=(0,);
symbol1 interpol=join value=dot color=blue;
symbol2 interpol=join value=dot color=red;
symbol3 interpol=join value=dot color=green;
plot Q1*temps Q2*temps Q3*temps/ overlay haxis=axis1
vaxis=axis2 hminor=4 vminor=0; run; quit;
```



```

data evolution1;
set evolution;
if groupe=2 then delete; run;

data evolution2;
set evolution;
if groupe=1 then delete; run;

/*****Conventionnel*****/

proc means data=evolution1;where (score<2.424 or score=2.424);
var varpds1 varpds2 varpds3 varpds4 varpds5; run;

proc means data=evolution1;where (2.424<score<6.504);
var varpds1 varpds2 varpds3 varpds4 varpds5; run;

proc means data=evolution1;where (score>6.504 or score=6.504);
var varpds1 varpds2 varpds3 varpds4 varpds5; run;

/***** Intensif*****/

proc means data=evolution2;where (score<9.91 or score=9.91);
var varpds1 varpds2 varpds3 varpds4 varpds5; run;

proc means data=evolution2;where (9.91<score<15.52);
var varpds1 varpds2 varpds3 varpds4 varpds5; run;

proc means data=evolution2;where (score>15.52 or score=15.52);
var varpds1 varpds2 varpds3 varpds4 varpds5; run;

/*****Conventionnel*****/

data pdsthypol;
input Temps Q1 Q2 Q3;
cards;
0 . . .
1 1.44 1.21 1.42
2 1.04 1.06 1.22
3 0.95 1.00 1.04
4 0.84 0.88 0.92
5 0.74 0.86 0.88
;run;proc print; run;

proc gplot data=pdsthypol;
axis1 label=("Temps (en année)" justify=right);
axis2 label=("Gain Poids (Kg)")
order=(0.7 to 1.5 by 0.2) offset=(0,);
symbol1 interpol=join value=dot color=blue;
symbol2 interpol=join value=dot color=red;
symbol3 interpol=join value=dot color=green;
plot Q1*temps Q2*temps Q3*temps/ overlay haxis=axis1
vaxis=axis2 hminor=4 vminor=0;run; quit;

/*****Intensif*****/
data pdsthypo2;
input Temps Q1 Q2 Q3 ;
cards;
0 . . .
1 3.74 3.23 2.87
2 2.79 2.53 2.07
3 2.43 2.18 1.82
4 1.98 2.11 1.53

```

```

5 1.84 1.88 1.45
; run; proc print; run;

proc gplot data=pdsthypo2;
axis1 label=("Temps(en année)" justify=right);
axis2 label=("Gain Poids(Kg)")
order=(1 to 4 by 0.5) offset=(0,);
symbol1 interpol=join value=dot color=blue;
symbol2 interpol=join value=dot color=red;
symbol3 interpol=join value=dot color=green;
plot Q1*temps Q2*temps Q3*temps/ overlay haxis=axis1
vaxis=axis2 hminor=4 vminor=0;
run; quit;

/*****Pour le graphe demandé Poids vs Tert vs hbA&c med***/

proc means data=poids10;/*Annuel tert1 hbA1c< 8.67*/
where (hbam000<8.67 and score<=5.025);
var varpds;
run;

proc means data=poids10;/* Annuel tert1 hbA1c>= 8.67*/
where (hbam000>=8.67 and score<=5.025);
var varpds;
run;

proc means data=poids10;/*global tert1 hbA1c< 8.67*/
where (hbam000<8.67 and score<=5.025);
var poids;
run;

proc means data=poids10;/*global tert1 hbA1c>= 8.67*/
where (hbam000>=8.67 and score<=5.025);
var poids;
run;

/****tert2**/

proc means data=poids10;/*Annuel tert2 hbA1c< 8.67*/
where (hbam000<8.67 and score<=11.7645 and score>5.025);
var varpds;
run;

proc means data=poids10;/* Annuel tert2 hbA1c>= 8.67*/
where (hbam000>=8.67 and score<=11.7645 and score>5.025);
var varpds; run;

proc means data=poids10;/*global tert2 hbA1c< 8.67*/
where (hbam000<8.67 and score<=11.7645 and score>5.025);
var poids; run;

proc means data=poids10 n mean clm min max ;/*global tert2 hbA1c>= 8.67*/
where (hbam000>=8.67 and score<=11.7645 and score>5.025);
var poids;run;

/*****tert3***/

proc means data=poids10 n mean std clm min max;/*Annuel tert3 hbA1c< 8.67*/
where (hbam000<8.67 and score>11.7645);
var varpds; run;

proc means data=poids10 n mean std clm min max;/* Annuel tert3 hbA1c>= 8.67*/
where (hbam000>=8.67 and score>11.7645);
var varpds; run;

```

```

proc means data=poids10 n mean std clm min max; /*global tert3 hbA1c< 8.67*/
where (hbam000<8.67 and score>11.7645);
var poids; run;

proc means data=poids10 n mean clm min max ; /*global tert3 hbA1c>= 8.67*/
where (hbam000>=8.67 and score>11.7645);
var poids; run;

/*****/

proc ttest data=poids10; /*global tert3 hbA1c>= 8.67*/
where (hbam000>=8.67 and score>11.7645);
class ;
var poids; run;

/***** T for trend *****/

proc univariate data=Poids10;
var varpds ; output out=tertile pctlpre=tert
pctlpts=0 to 100 by 33.33/*si on veut des tertiles*/; run;

data Poids10;
set Poids10;
tert1=0; tert2=0; tert3=0; tertilet=.;
if varpds<0.5285 then do tert1=1; tertilet=1; end;
if 0.5285<=varpds<1.4712 then do tert2=1; tertilet=2; end;
if 1.4712<varpds then do tert3=1; tertilet=3; end; run;

proc freq data=Poids10;
tables tert1*tert2*tert3*tertilet tertilet*(tert1 tert2 tert3)/ LIST; run;

proc reg data=poids10;
model score=tertilet; run;

/***** T for trend *****/

proc univariate data=Poids10;
var poids ; output out=tertile pctlpre=tert
pctlpts=0 to 100 by 33.33/*si on veut des tertiles*/; run;

data Poids10;
set Poids10;
tert1=0; tert2=0; tert3=0; tertilet=.;
if poids<3.2 then do tert1=1; tertilet=1; end;
if 3.2<=poids<9.3 then do tert2=1; tertilet=2; end;
if 9.3<poids then do tert3=1; tertilet=3; end; run;

proc freq data=Poids10;
tables tert1*tert2*tert3*tertilet tertilet*(tert1 tert2 tert3)/ LIST;
run;

proc reg data=poids10;
model score=tertilet; run;

/*****
Une nouvelle analyse avec Variation d'HbA1c en un an
au lieu de HbA1c de la baseline ***/

data poids10;
set poids10;
varhb=hbam000-hbam012; run;

```

```

Proc REG data=poids10;
model varpds=varhb; run;

Proc REG data=poids10;
model varpds=tert2 tert3 sexe age groupe hbam000 varhb duration imco hyp2; run;

Proc REG data=poids10;
model varpds=tert2 tert3 sexe age groupe hbam000 varhb duration imco ; run;

Proc REG data=poids10;
model poids=tert2 tert3 sexe age groupe hbam000 varhb duration imco hyp2 ; run;

/***** avec le poids à baseline * *****/

Proc REG data=poids10;
model varpds=tert2 tert3 sexe age groupe hbam000 varhb duration imco ; run;

/***** Temps de suivi *****/

Proc REG data=poids10;
model varpds=temps ; run;

Proc REG data=poids10;
model poids=temps ; run;

/***** Temps dans le modèle *****/
Proc REG data=poids10;
model poids=tert2 tert3 sexe age groupe hbam000 varhb duration imco hyp2 temps;run;

Proc REG data=poids10;
model varpds=tert2 tert3 sexe age groupe hbam000 varhb duration imco hyp2 temps; run;

/*****/

proc logistic data=poids10;
class tert2 tert3 ;
model pds=tert2 tert3; run;

proc logistic data=poids10;
class tert2 tert3 ;
model pds=tert2 tert3 varhb; run;

proc logistic data=poids10;
class tert2 tert3 sexe strate;
model pds=tert2 tert3 sexe age groupe hbam000 kcal duration imco hyp2 temps; run;

proc logistic data=poids10;
class tert2 tert3 sexe groupe;
model pds=tert2 tert3 sexe age groupe hbam000 duration imco; run;

proc logistic data=poids10;
class tert2 tert3 sexe strate;
model pds=tert2 tert3 sexe age groupe hbam000 varhb duration imco; run;

proc logistic data=poids10;
model pds=varhb; run;

/***** Pour faire anova *****/

data poids10;
set poids10;

```

```

if score<=5.025 /*tert1*/ then core=1;
if (score<=11.7645 and score>5.025) /*tert2*/then core=2;
if score>11.7645 /*tert3*/ then core=3;
if hbam000<8.67 then hba=1;
if hbam000>=8.67 then hba=2; run;

/*****/
proc anova data=poids10;
class core ;
model varpds=core;
means core/bon scheffe tukey; run;

/*****/
proc anova data=poids10;
class core ;
model poids=core;
means core/bon scheffe tukey; run;

/*****/
proc glm data=poids10;where hbam000>=8.67;
class core hba;
model varpds= core*hba;run;

proc glm data=poids10;where hbam000>=8.67;
class core hba;
model poids= core*hba; run;
/*****/

proc means data=poids10 mean stderr;
class core hba;
var varpds;
output out=cellmoy mean= moycons; run;

/*****
droite de régression hyposcore et total weight gain
(et annual weight gain) avec le r2?*****/

/*****Poids Annuel*****/

Proc gplot data=poids10;
plot poids*score/selection=rsquare;
Proc corr data=poids10;
var poids score;
Proc REG data=poids10;
model poids=score/selection=rsquare; run;

/***** Poids total *****/

Proc gplot data=poids10;
plot varpds*score;
Proc corr data=poids10;
var varpds score;
Proc REG data=poids10;
model varpds=score/selection=rsquare; run;

proc reg data=poids10 corr;
model varpds=score; run;

/*****/
proc reg data=poids10 corr;
model varpds=score;
plot varpds*score; run;

/*****/

```

```

proc reg data=poids10 corr;
model poids=score;
plot poids*score; run;

/***** Tester le nombre de dosage de glycémie réalisé*****/

proc reg data=poids10;
model varpds=hyp2; run;

proc reg data=poids10;
model poids=hyp2; run;

/*****

proc means data=poids10 n mean std min max median maxdec=1;where score<=5.025;/*tert1*/
var score; run;

proc means data=poids10 n mean std min max median maxdec=1;where ( score<=11.7645 and
score>5.025);/*tert2*/
var score; run;

proc means data=poids10 n mean std min max median maxdec=1;where
score>11.7645;/*tert3*/
var score; run;

proc means data=poids10 n mean std min max median maxdec=1;where
score>11.7645;/*tert3*/
var hyp2; run;

proc means data=poids10 n mean std min max median maxdec=1;
var hyp2; run;

/*****
proc gchart data=sasuser.poids10;
hbar score; run;

/*****
proc gchart data=sasuser.poids10;
Vbar score/ levels=all;
LABEL score = "Hypo-score (%)" _name_ = "Hypo-score (%)"; run; quit;

/*****

proc print data=sasuser.poids10;
var score; run;

/*****
proc gchart data=sasuser.poids10;
Vbar severe/ discret;
LABEL severe = "Hypo-severe (%)" _name_ = "Hypo-severe (%)"; run; quit;

```