

Diabète et Insuffisance cardiaque aux urgences

Point de vue de la diabétologue

Dr Laure GROISNE

Fédération d'Endocrinologie Diabétologie Maladies Métaboliques (Pr Ph.Moulin)

Groupement Hospitalier Est

LYON

RESUVal 28/09/2021

Liens d'intérêt

- ESSAIS CLINIQUES / BOARD / CONGRES
 - Servier, Merck, Sanofi-Aventis, GSK, AstraZeneca, BMS, AMGEN, NOVO-Nordisk, Lilly, Boehringer-Ingelheim, MSD

15. Diabetes Care in the Hospital: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*

Diabetes Care 2021;44(Suppl. 1):S211–S220 | <https://doi.org/10.2337/dc21-s015>

American Diabetes Association

GLYCEMIC TARGETS IN HOSPITALIZED PATIENTS

Recommendations

15.4 Insulin therapy should be initiated for treatment of persistent hyperglycemia starting at a threshold ≥ 180 mg/dL (10.0 mmol/L). Once insulin therapy is started, a target glucose range of 140–180 mg/dL (7.8–10.0 mmol/L) is recommended for the majority of critically ill and noncritically ill patients. **A**

15.5 More stringent goals, such as 110–140 mg/dL (6.1–7.8 mmol/L), may be appropriate for selected patients if they can be achieved without significant hypoglycemia. **C**

GLYC > 1.80 g/l à l'admission = marqueur de mauvais pronostic à court terme (durée séjour, admission soins intensifs, mortalité intrahosp)

GLYC < 1.10 g/l = risque d'hypoglycémie sévère (TDR) et hausse mortalité

Insulin Therapy

Critical Care Setting

In the critical care setting, continuous intravenous insulin infusion is the most effective method for achieving glycemic targets. Intravenous insulin infusions

Privilégier schéma basal (Glargine U100)-bolus (Aspart, Lispro, Glulisine)

Ajuster la basale d'un patient si déjà en place (Glargine U100 ou U300, Degludec) + bolus

GLUCOSE-LOWERING TREATMENT IN HOSPITALIZED PATIENTS

Recommendations

- 15.6** Basal insulin or a basal plus bolus correction insulin regimen is the preferred treatment for noncritically ill hospitalized patients with poor oral intake or those who are taking nothing by mouth. **A**
- 15.7** An insulin regimen with basal, prandial, and correction components is the preferred treatment for noncritically ill hospitalized patients with good nutritional intake. **A**
- 15.8** Use of only a sliding scale insulin regimen in the inpatient hospital setting is strongly discouraged. **A**

Protocole d'insulinothérapie IVSE

Objectif glycémique en réanimation : 5 - 10 mmol/L (0,9 - 1,8 g/L)

Modalités d'administration : en USC, réanimation ou bloc opératoire seulement

- Dilution : analogue rapide de l'insuline 1 UI/mL dans NaCl 0,9%
- Voie d'abord : robinet proximal sur KTC ou robinet proximal sur VVP
- Apports glucosés dès que possible (IV, alimentation entérale ou parentérale)

Surveillance glycémique et administration d'insuline selon le protocole ci-dessous :

Glycémie		0,4		0,6		0,9		1,1		1,8		2,5		3		g/L	
		2,2		3,3		5		6		10		14		16,5		mmol/L	
Initiation insuline IVSE	Bolus IVD	0	0	0	0		0		3 UI		4 UI		6 UI				
	Débit IVSE	0	0	0	1 UI/h pour les DT1 0 UI/h pour les DT2		1 UI/h pour les DT1 0 UI/h pour les DT2		2 UI/h		3 UI/h		4 UI/h Prévenir médecin				
Fréquence des glycémies		15 min	30 min	1h	1h	2h		2h		1h	1h	1h					
Adaptation du débit insuline IVSE		Arrêt	Arrêt														
		Reprise à 1/2 débit quand glyc > 5,5 mmol/L chez DT1 glyc > 10 mmol/L chez DT2		- 1 UI/h		- 1 UI/h		idem		+1 UI/h		+2 UI/h		Bolus 6 UI Prévenir médecin			
G 30%		2 amp (6g) Prévenir med	1 amp (3g)	0													

Remarques :

- Privilégier les mesures de glycémie sur sang total (artériel ou veineux) et si possible sur machine à gaz du sang
- Surveillance de la kaliémie : objectif = 4 à 4,5 mmol/L. Contrôle/4h si stable sinon à chaque changement de débit d'insuline

Pas de relais SC si insuline IVSE > 4 UI/h

Arrêt du protocole IVSE et relais :

- Si alimentation orale quelle que soit la glycémie
 - Si sortie du patient de réanimation, SSPI ou USC
- Avec relais par insuline SC ou pompe à insuline

EVITER L'HYPOGLYCEMIE

Si DIABETE 1:

Ne jamais stopper l'insuline

+/- Hausse des besoins

Vérifier la CETONEMIE ++

Initial dose: the initial dose of insulin depends on the admission blood glucose (BG).

Admission BG	Insulin dose
180–300 mg/dL (10–16.6 mmol/L)	2 U/h
300–400 mg/dL (16.6–22.2 mmol/L)	3 U/h
> 400 mg/dL (22.2 mmol/L)	4 U/h

Then, insulin dosage will be adapted to BG level (monitored 1 hr after initiation, then every 2 hours).

BG level	Insulin dose
< 80 mg/dL (4.4 mmol/L)	Stop insulin
80–140 mg/dL (4.4–7.8 mmol/L)	↘ by 0.5 U/h
140–180 mg/dL (7.8–10 mmol/L)	→ unchanged
180–300 mg/dL (10–16.6 mmol/L)	↗ by 1 U/h
> 300 mg/dL (16.6 mmol/L)	↗ by 1.5 U/h

In patients older than 75 years old, insulin dosage could be adapted to BG as follows.

BG level	Insulin dose
< 80 mg/dL (4.4 mmol/L)	Stop insulin
80–140 mg/dL (4.4–7.8 mmol/L)	Stop insulin
140–180 mg/dL (7.8–10 mmol/L)	→ unchanged
180–300 mg/dL (10–16.6 mmol/L)	↗ by 0.5 U/h
> 300 mg/dL (16.6 mmol/L)	↗ by 1 U/h

Consensus statement on the care of the hyperglycaemic/diabetic patient during and in the immediate follow-up of acute coronary syndrome.

Diabetes Metab. 2012
Apr;38(2):113–27

SFC/SFD

Relais insuline IVSE / SC

Indications au relais :

- Dès que les glycémies sont stabilisées et ≤ 10 mmol/L
- Reprise d'une alimentation orale (mais non une condition)
- Relais à l'arrêt de l'insuline IVSE si posologie ≤ 4 UI/h

Contre-indications au relais :

- Posologie d'insuline IVSE > 4 UI/h
- Besoins en insuline non stabilisés

Pas de relais SC si :

- Posologie d'insuline IVSE $\leq 0,5$ UI/h chez un patient non insulinotraité antérieurement

Calcul de dose :



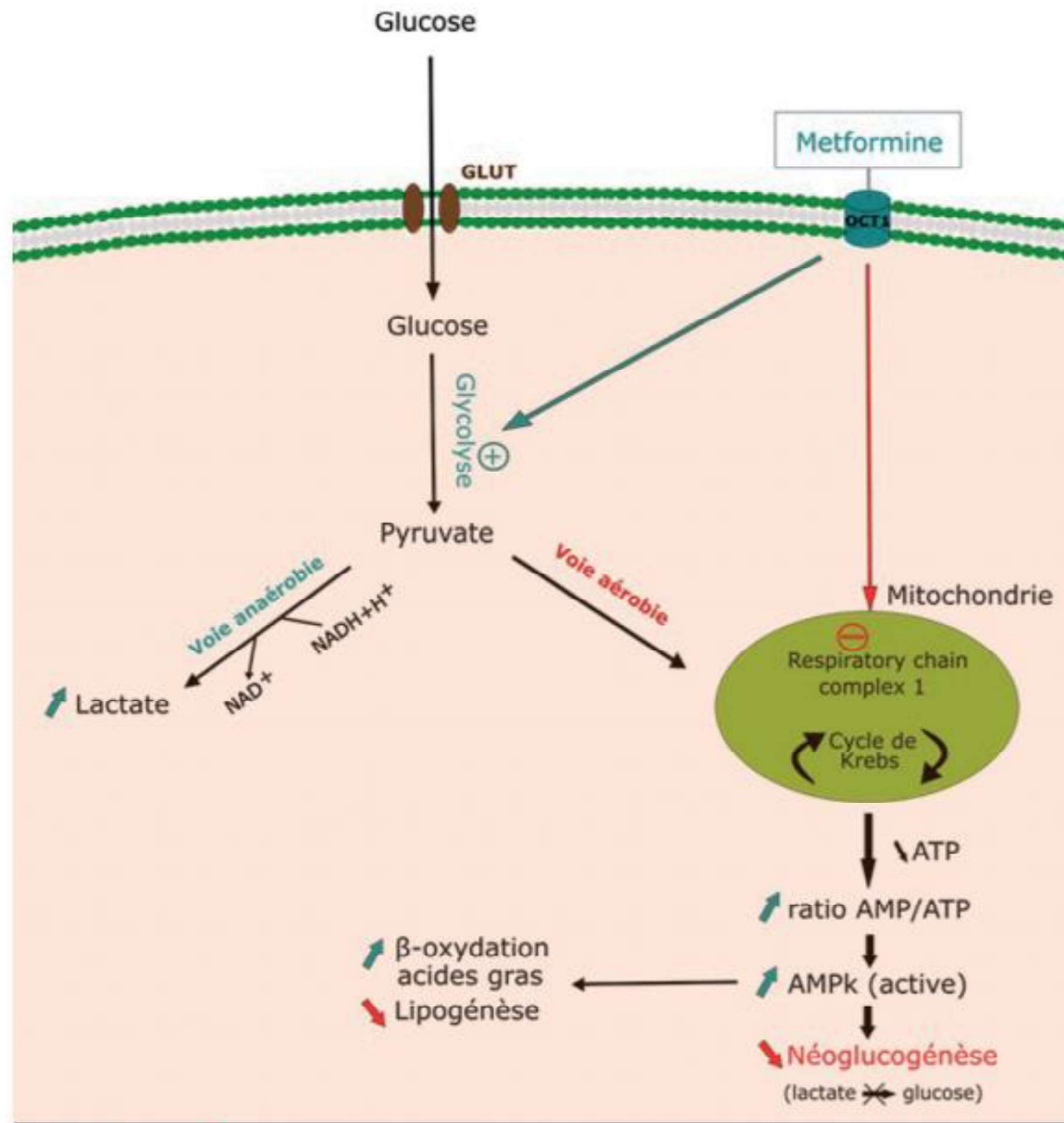
Modalités :

- Pas de délai entre l'arrêt de l'insuline IVSE et l'injection de l'insuline lente
- L'injection d'insuline lente SC est prescrite de préférence à 20h le soir
- Sinon, faire une injection complémentaire pour couvrir les besoins jusqu'à 20h selon le schéma suivant :

Arrêt insuline IVSE	entre 0h et 6h	de 6 à 14h	entre 14h et 16h	entre 16h et 0h
Dose insuline lente initiale	3/4 dose	1/2 dose	1/4 dose	dose de 20h
Dose insuline lente suivante	à 20h le soir même			à 20h le jour suivant

Quand adresser en diabétologie ?

- Avant la sortie:
 - Découverte de diabète **HbA1c >6,5%**
 - Diabète connu avec **HbA1c plus 8 %** et/ou **initiation d'une insulinothérapie** et/ou **hypoglycémies** sévères, fréquentes
- Après la sortie
 - Si instabilité (hyper-hypoglycémies) durant la réadaptation cardiaque
 - Si **introduction d'une Gliflozine** pour éducation sur EI et situations à risque d'acidose
 - Si le dernier contact avec le diabétologue est ancien



(Adaptée de réf. 2).

La Metformine

-diminue la néoglucogénèse = baisse l'utilisation des lactates

-stimule la glycolyse en favorisant le métabolisme anaérobie (hausse synthèse lactates)

Embonate de Metformine 700 mg,

Chlorhydrate de Metformine 500, 850, 1000 mg

Pas de risque hypoglycémique

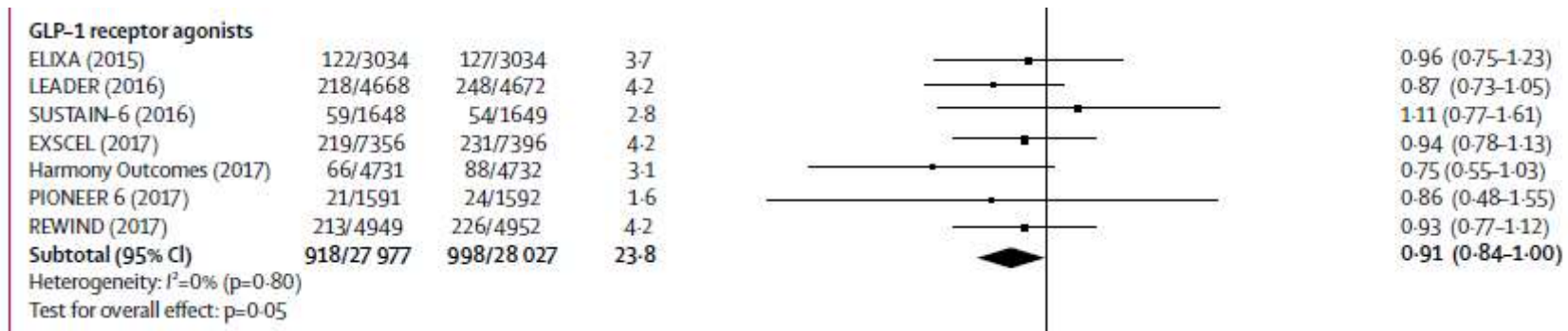
Effet anti-lipolytique favorisant l'action de l'insuline sur le foie et le muscle
vraisemblables modes d'action intestinaux

Rev Med Suisse 2019 ; 15 : 422-6

METFORMINE

- Le **risque d'acidose lactique** est très faible sous couvert du strict respect des contre-indications:
 - CI si DFG < 30 ml/min/1,73 m² , insuffisance rénale aiguë fonctionnelle sur déshydratation, post AINS..
 - Sepsis, maladie pouvant entraîner une **hypoxie** tissulaire (**choc, insuffisance cardiaque décompensée**, insuffisance respiratoire, **infarctus du myocarde à la phase aiguë...**), insuffisance hépatique, intoxication alcoolique aiguë → **STOP**
 - **A reprendre quand cardiopathie stable**
 - Dose max 1000 mg*2 si DFG 45-59 ml/min/1.73 m², 500 mg*2 entre 30-44 ml/min/1.73 m²
- La metformine doit être interrompue pour une durée de 48 h après l'injection d'un produit de contraste iodé: ne la reprendre que si créatinine normale à 48h

Analogues GLP1



GLP1-RA – 9 % ns

Ghosh-Swaby, Lancet Diabetes Endocrinol May 2020; 8: 418-35

Figure 4: Risk of heart failure events comparing glucose-lowering drugs or strategies with standard care or placebo, stratified by strategy or drug class

GLP1-RA : MACE - 12%

Ghosh-Swaby, Lancet Diabetes Endocrinol May 2020; 8: 418-35

Liraglutide: 0.6 mg sc /jour 1 sem puis 1.2 mg puis +/- 1.8 mg sc/j

Semaglutide: 0.25 mg sc /semaine 4 sem puis 0.5 mg sc /sem 4 sem puis 1 mg /sem

Dulaglutide: +/- 0.75 mg /semaine 4 sem puis 1.5 mg sc /sem

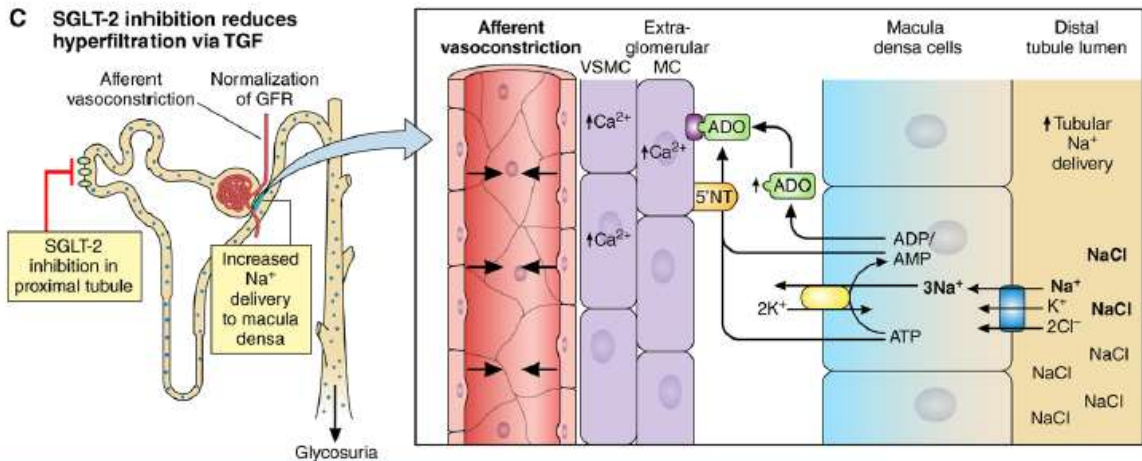
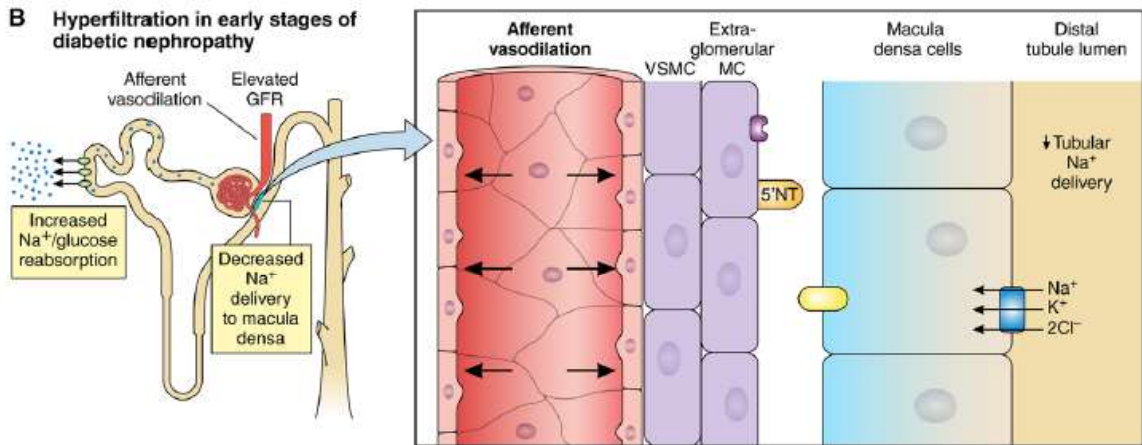
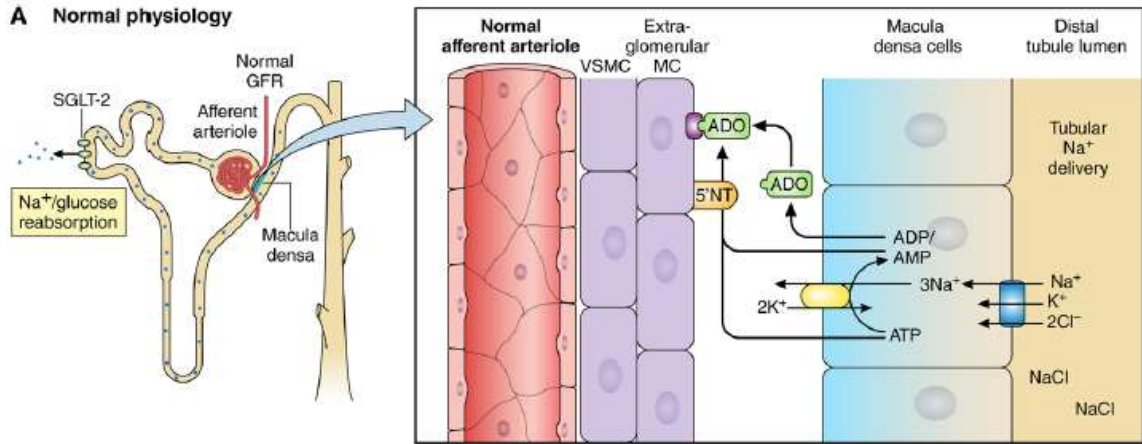
Grande efficacité métabolique (poids, HbA1c), pas d'hypoglycémie, troubles digestifs.

Jusqu'à 15 ml/min/1.73 m² de DFG

GLP-1 RA doivent être évités en cas d'IC à FEVG réduite ($\leq 40\%$), compte tenu de leur effet tachycardisant et du signal défavorable observé avec le Liraglutide dans les études LIVE et FIGHT

GLIPTINES = iDPP4 et INSULINOSECRETEURS

- La **Sitagliptine** (100 mg/j ou 50 mg/j per os si DFG 30 - 45 ml/min/1.73 m²) doit être privilégiée compte tenu de sa sécurité démontrée vis-à-vis des évènements liés à l'insuffisance cardiaque (TECOS). Pas d'hypoglycémie. Peut être poursuivie si SICA
- La **Saxagliptine doit être évitée** du fait de l'augmentation du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque observé dans SAVOR-TIMI 53
- Les Sulfamides hypoglycémiants (**Gliclazide, Glimépiride**) et Glinides (**Répaglinide**) ne seront pas privilégiés, en raison du risque hypoglycémique. Doutes sur effet néfaste au niveau CV.
Risque d'hypoglycémies sévères prolongées sous Sulfamides à longue durée d'action chez le sujet âgé ou dénutri. CI si DFG < 30 ml/min/1.73 m²



Inhibiteur de SGLT2:

DAPAGLIFLOZINE 10 mg

EMPAGLIFLOZINE 10 mg et 25 mg

Glycosurie 70 g/j

280 Kcal/j

Diurèse osmotique 375-500 ml/j

Hausse globale de la Natriurèse
modeste 40 mEq/j et transitoire

Heerspink Kidney-international 2018 94,26-39

↑ Tubuloglomerular feedback

Heerspink CIRCULATION 2016;134:752-772

	DAPAGLIFLOZINE	Remboursement DAPAGLIFLOZINE	EMPAGLIFLOZINE	Remboursement EMPAGLIFLOZINE
Mise à disposition DIABETE 2	✓ 04/2020	✓	✓ 04/2021	✓
Mise à disposition IC à FEVG réduite $\leq 40\%$	✓ 12/2020	si D2	✓ 07/2021	si D2
Initiation et renouvel. annuel Diabétologue + Interniste + Cardiologue	✓		✓	
Initiation néphrologue	✓		X	
DFG à l'initiation ml/min/1.73 m ²	≥ 25		≥ 60 si D2 ≥ 20 si IC	

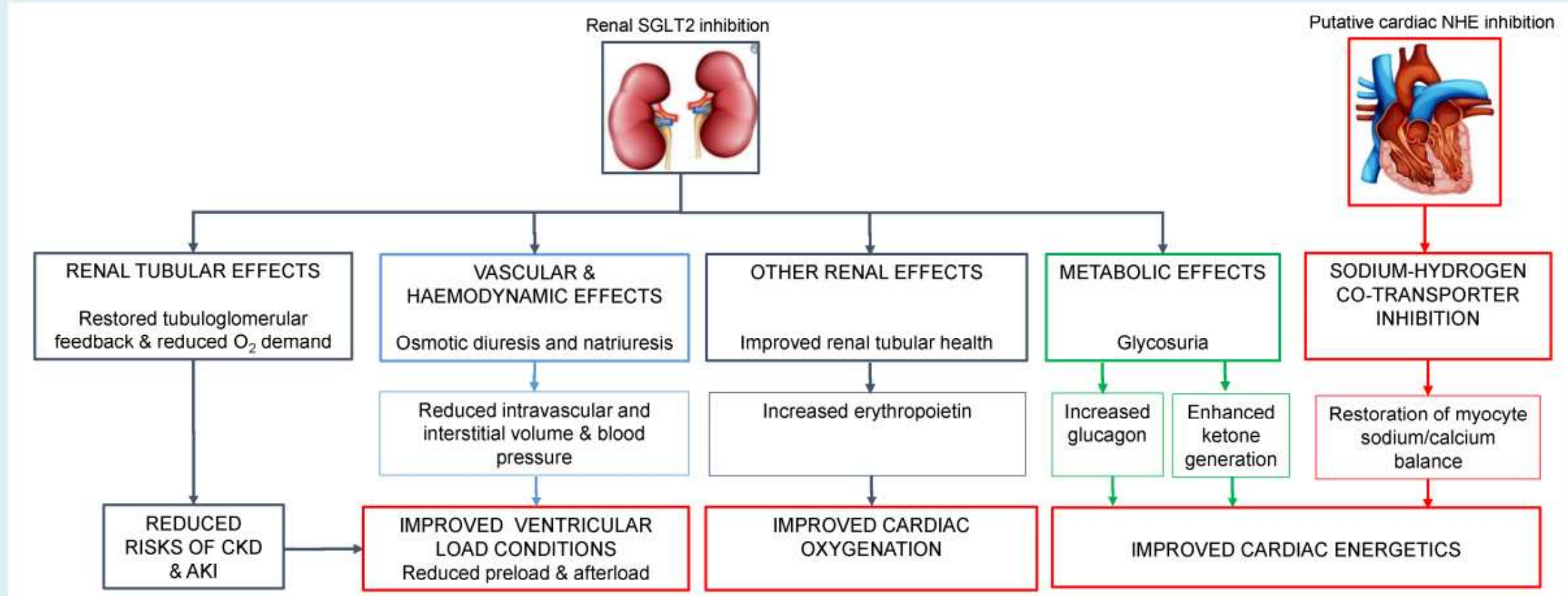


Figure 2 Potentially favourable effects of sodium–glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibition on cardiorenal pathophysiology. The colour of each box outline delineates the predominate site for a mechanism of action or improved pathophysiology: renal (purple), cardiac (red), vascular (blue), metabolic (green). AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; NHE, sodium–hydrogen exchanger.

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Recommendation	Class ^a	Level ^b	Number with event/number of patients (%)		HR (95% CI)	
			SGLT2 inhibitor	Placebo		
SGLT2 inhibitors (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) are recommended in patients with T2DM at risk of CV events to reduce hospitalizations for HF, major CV events, end-stage renal dysfunction, and CV death. ^{293–297}	I	A	A Diabetes status			
			With diabetes			
			EMPEROR-Reduced	200/927 (21.6%)	265/929 (28.5%)	0.72 (0.60–0.87)
			DAPA-HF	215/1075 (20.0%)	271/1064 (25.5%)	0.75 (0.63–0.90)
			Subtotal			0.74 (0.65–0.84)
			Test for overall treatment effect p<0.0001 Test for heterogeneity of effect p=0.76			
			Without diabetes			
			EMPEROR-Reduced	161/936 (17.2%)	197/938 (21.0%)	0.78 (0.64–0.97)
			DAPA-HF	171/1298 (13.2%)	231/1307 (17.7%)	0.73 (0.60–0.88)
			Subtotal			0.75 (0.65–0.87)
			Test for overall treatment effect p<0.0001 Test for heterogeneity of effect p=0.65 Test for treatment by subgroup interaction p=0.81			

European Heart Journal (2021) 00, 1 – 128

SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis

Acidocétose «euglycémique» (< 2,50 g/l): le piège!

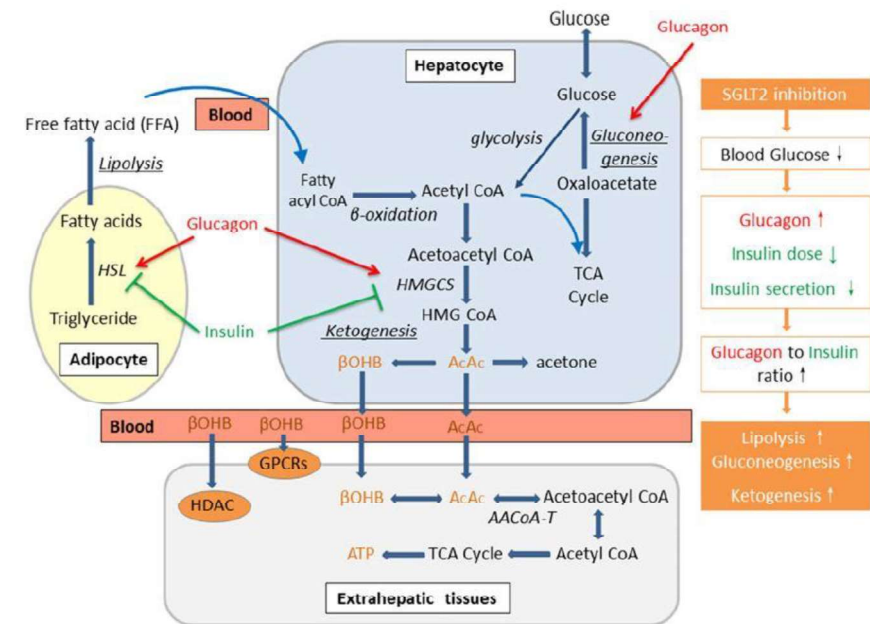
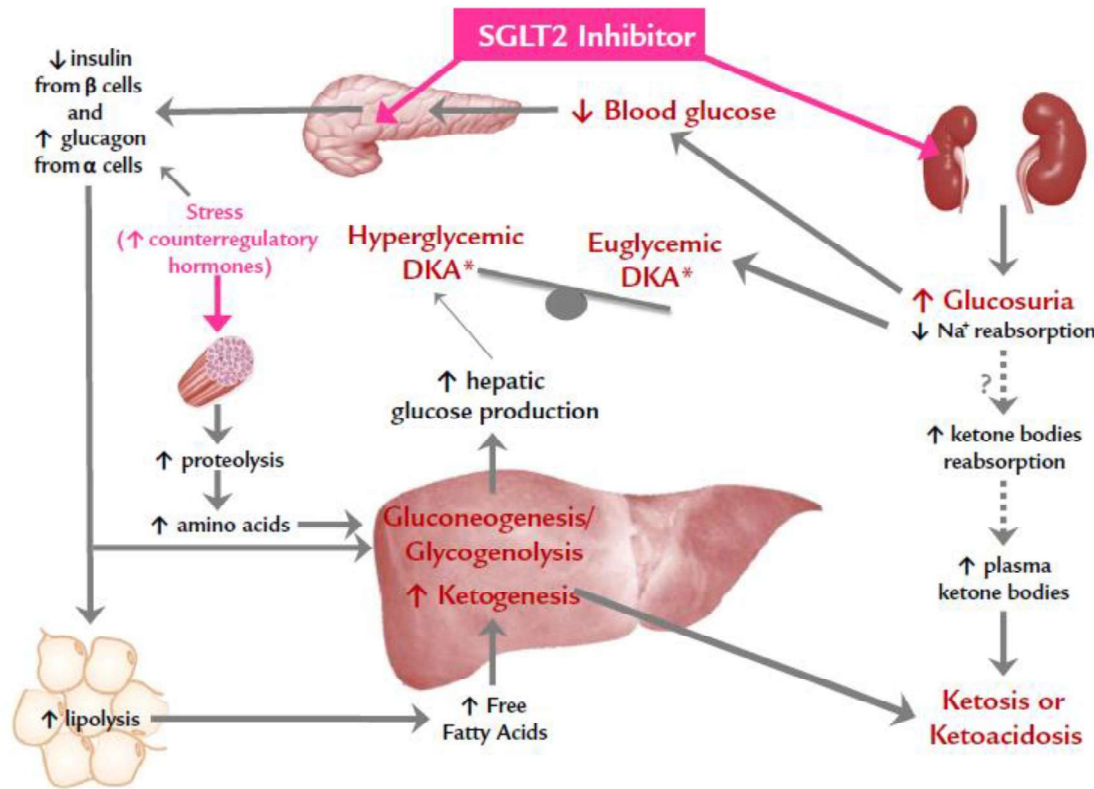


Figure 1. Mechanism of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor-associated diabetic ketoacidosis. *The balance between hepatic glucose production and glucosuria determines euglycemic or hyperglycemic diabetic ketoacidosis (DKA). Adapted from Singh.⁷

rare mais sévère

Ne pas prescrire chez un diabétique de type 1 ou si diabète insulino-prive sur pancréatite chronique/pancréatectomie

SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis

Table. Precipitants for sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor-associated diabetic ketoacidosis and actions to prevent its occurrence.

The insulin dose should be maintained, and supplemental insulin may be necessary

Precipitant	Action(s) Regarding SGLT2 Inhibitor
Acute illness (eg, infection, gastroenteritis, myocardial infarction/stroke)	Hold at onset Restart when feeling well and able to eat and drink
Bariatric surgery	Hold while on preoperative low-carbohydrate diet Reevaluate postoperatively
Major surgical procedures	Hold 3 days* before surgery Restart when feeling well and able to eat and drink
Risk of dehydration (eg, extensive exercise, preparing for colonoscopy)	Hold until able to maintain hydration
Low-carbohydrate diet	Hold until normal diet resumes
Excessive alcohol intake	Stop immediately Reassess at a later date

*Empirical based on 5 half-lives.

Et en cas d'insuffisance cardiaque aiguë chez un diabétique type 2 traité par iSGLT2 ?

Table 3. Proposed management of patients taking SGLT2is at baseline in the case of acute heart failure, atrial fibrillation with rapid ventricular response, acute diabetes decompensation, and gout attack.

Conditions	Proposed Course of Actions
Any planned or unplanned surgery Any acute serious medical condition with need of hospitalization, apart from the ones discussed below	Discontinue SGLT2i
Acute heart failure	Hemodynamically stable patients <ul style="list-style-type: none"> - "Wet" AHF: Continue SGLT2i at the same or at an increased dosage, along with standard diuretic therapy - "Dry" AHF: Continue SGLT2i at the same dosage
	Hemodynamically unstable patients <ul style="list-style-type: none"> - Discontinue SGLT2i
Atrial fibrillation with rapid ventricular response	Hemodynamically unstable patients <ul style="list-style-type: none"> - Discontinue SGLT2i
	Hemodynamically stable patients <ul style="list-style-type: none"> - Hypovolemic patients: Discontinue SGLT2i - Euvolemic or hypervolemic patients: Continue SGLT2i at the same dosage

Mais surveillance chez le diabétique 2 des signes digestifs Et +/- cétonémie

CONCLUSION

- Privilégier l'Insuline transitoirement IVSE ou Basal bolus
- STOP Metformine transitoirement
- STOP Sulfamides hypoglycémiants et Glinides
- Pas de Saxagliptine si IC
- Analogue GLP1 si coronaropathie associée, doute si FEVG \leq 40%
- iSGLT2 à poursuivre sauf si hémodynamique instable / Introduction précoce si IC FEVG réduite. Surveillance Cétonémie. Pas chez le diabétique 1

(Pas encore de remboursement en France Analogue GLP1 + iSGLT2)