

# LES DIABETES SUCRES



Prs Bertrand CARIOU / Samy HADJADJ  
Sarrah SMATI GRANGEON / Emeric SCHARBARG

# DIABETE ET COMPLICATIONS AIGUES

- Acido-cétose
- Hyperosmolaire
- Acidose lactique
- Hypoglycémie

Des progrès certains – à poursuivre

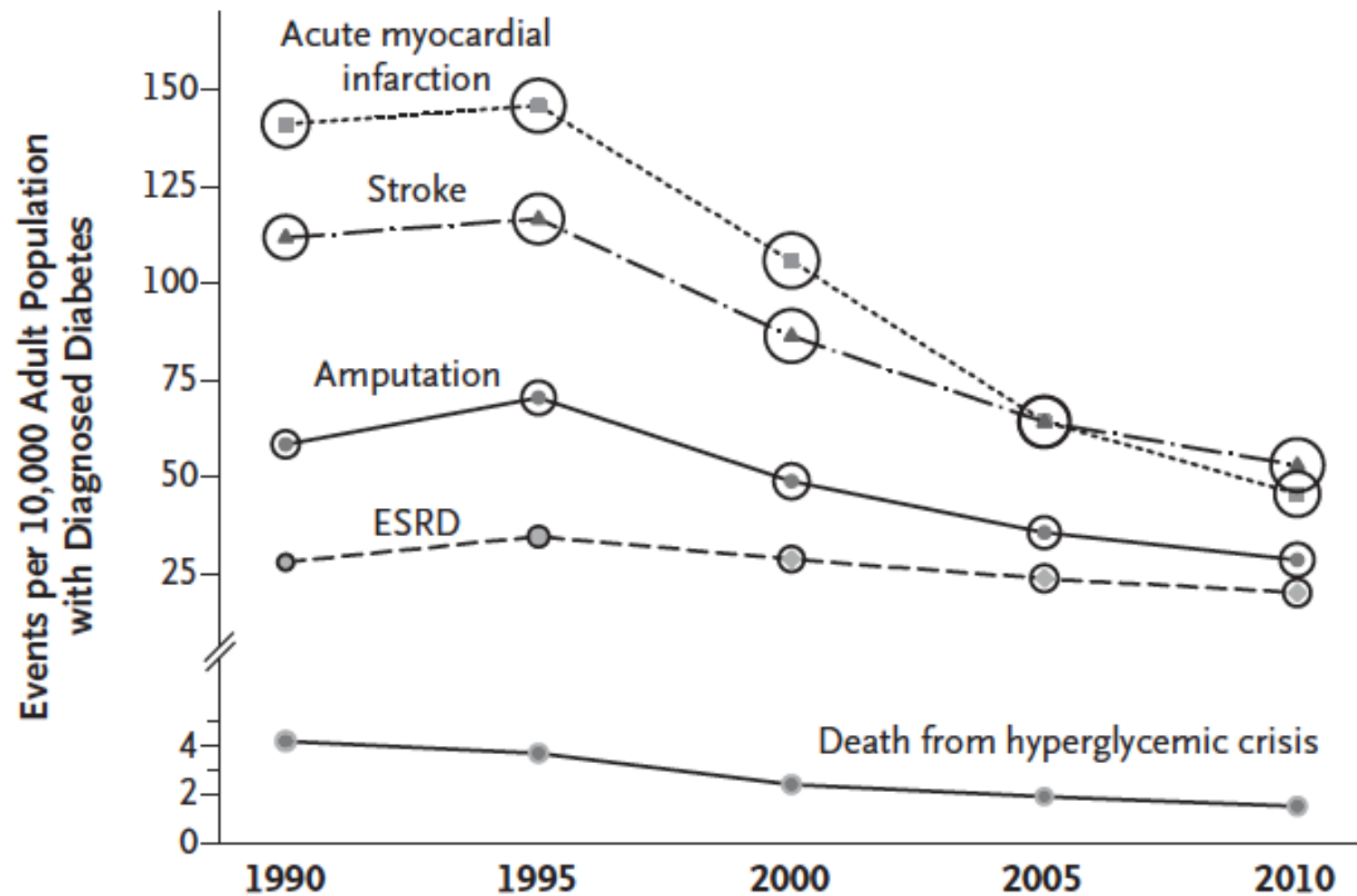
ORIGINAL ARTICLE

# Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990–2010

Edward W. Gregg, Ph.D., Yanfeng Li, M.D., Jing Wang, M.D.,  
Nilka Rios Burrows, M.P.H., Mohammed K. Ali, M.B., Ch.B., Deborah Rolka, M.S.,  
Desmond E. Williams, M.D., Ph.D., and Linda Geiss, M.A.

**N Engl J Med 2014;370:1514-23.**

### A Population with Diabetes



# L'ACIDOCETOSE

*Chez le diabétique de type 1*

*Chez le diabétique de type 2 dans certaines circonstances*

- Mécanisme: Carence absolue en insuline / excès glucagon
- Clinique
  - Syndrome polyuro-polydipsique (hyperglycémie)
  - Odeur cétonique de l'haleine (carence en insuline)
  - Polypnée (acidose métabolique)
  - Déshydratation
  - Troubles digestifs: nausées, vomissements, douleurs abdominales
  - Parfois coma

# L'ACIDOCETOSE

## ■ Biologie

- **BU : glycosurie et acétonurie**
- **Bandelettes : ↑ acétone dans le sang**  
(> 0.5 mmol/l: cétose modérée, > 3 mmol/l: acidocétose)
- **Hyperglycémie**
- **Acidose métabolique (pH et  $\text{HCO}_3^-$  diminués)**

# L'ACIDOCETOSE

- 2 situations à connaître
  - DT1 et pompe à insuline
  - DT2 et SGLT2-I





EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

26 February 2016  
EMA/142655/2016

## EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes

Healthcare professionals should be aware of possible atypical cases

The European Medicines Agency (EMA) has confirmed recommendations<sup>1</sup> to minimise the risk of

ketone body production with SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus.

# Céto-acidose et gliflozines – quelles particularités

## Clinique

- Perte de poids
- Nausées/vomissements
- Anorexie / Douleurs abdominales
- Soif excessive
- Essoufflement
- Confusion / endormissement
- Fatigue inhabituelle
- Hyperglycémie moins franche que lors des cétooses du DT1

# Céto-acidose et gliflozines – quelles particularités

## Facteurs favorisants

- Faible réserve fonction b (LADA/ pancréatopathie/peptide-C bas)
- Insulinothérapie associée
- Apports alimentaires limités (diète cétogénique)
- Déshydratation sévère
- Diminution des doses d'insuline
- Chirurgie
- Alcool

TABLE 1. STICH PROTOCOL INVOLVING  
ADMINISTRATION OF INSULIN, CARBOHYDRATES,  
AND FLUIDS ONCE KETOSIS HAS BEEN CONFIRMED  
IN THE SETTING OF SGLT INHIBITOR USE IN COMBINATION  
WITH INSULIN FOR THE TREATMENT OF TYPE 1 DIABETES

Step 1	Verify ketosis by early symptoms as described above Identify conditions that might be causing ketosis <sup>a</sup> Test for ketones
Step 2	STICH protocol STop the SGLT inhibitor <sup>b</sup> + Inject bolus insulin + Consume 30 g carbohydrates + Hydrate
Step 3	Recheck ketones every 3–4 h
Step 4	Seek emergency medical care if ketosis does not resolve or if symptoms of DKA appear, including abdominal pain, nausea, vomiting, fatigue, and/or dyspnea

<sup>a</sup>Symptoms may start hours after last SGLT inhibitor dose (e.g., if SGLT inhibitor is taken in the morning, symptoms may begin in the evening).

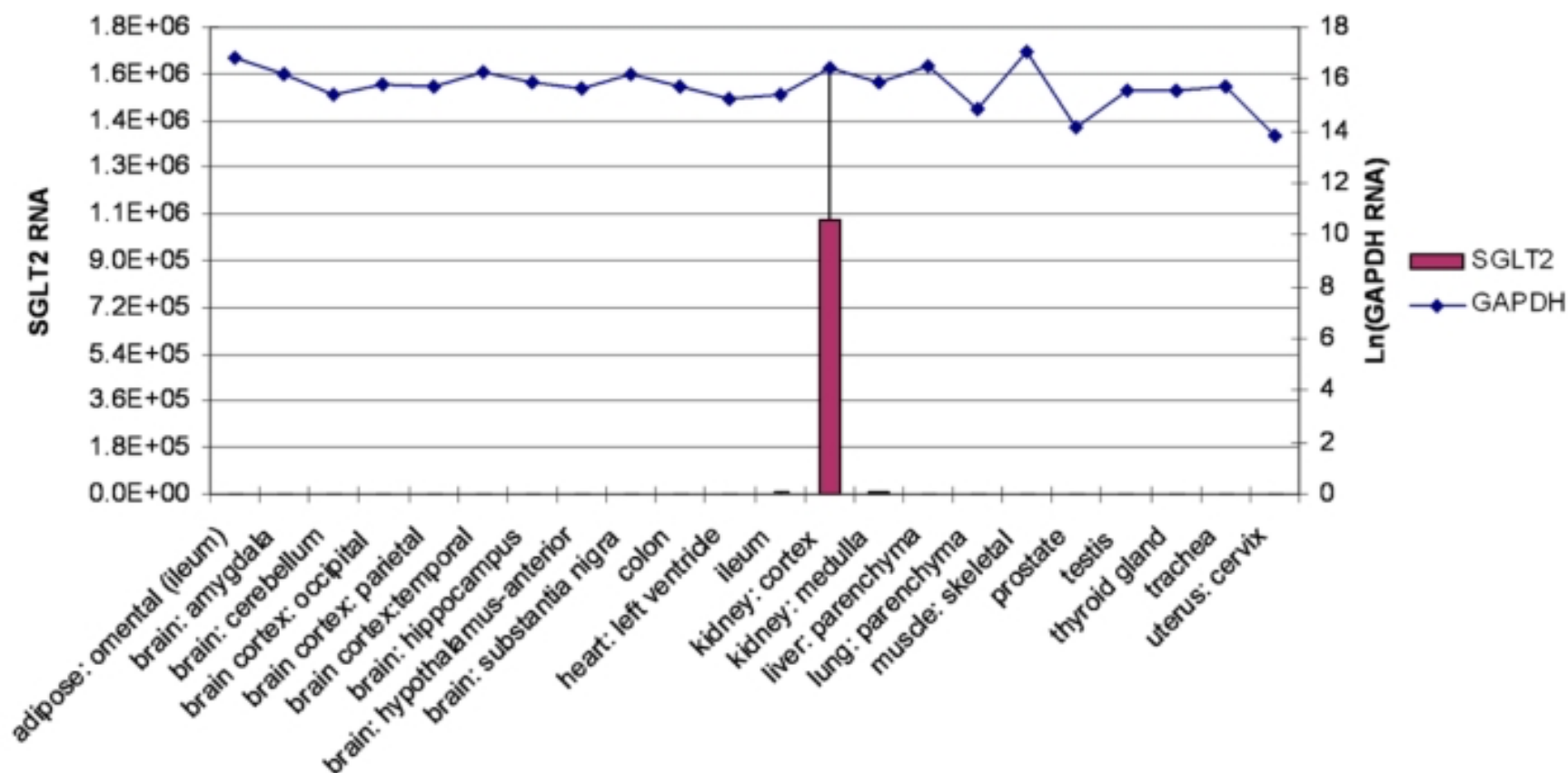
<sup>b</sup>Patients should not take the SGLT inhibitor after ketosis is detected and not take another dose until ketones have resolved.

DKA, diabetic ketoacidosis; SGLT, sodium glucose cotransporter.

## Quantitative PCR Tissue Expression Profiling of the Human SGLT2 Gene and Related Family Members

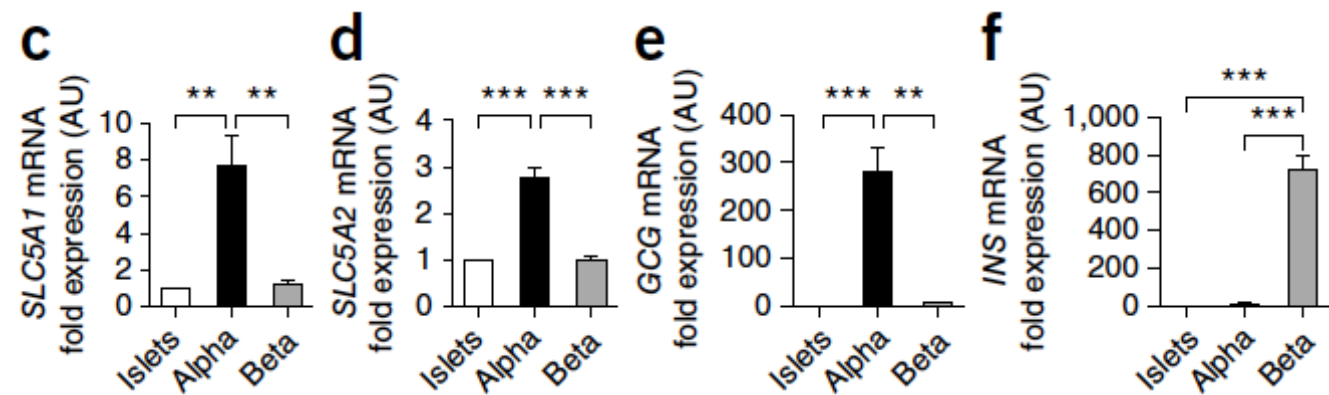
Jian Chen · Sandy Williams · Samantha Ho · Howard Loraine · Deborah Hagan · Jean M. Whaley · John N. Feder

1A



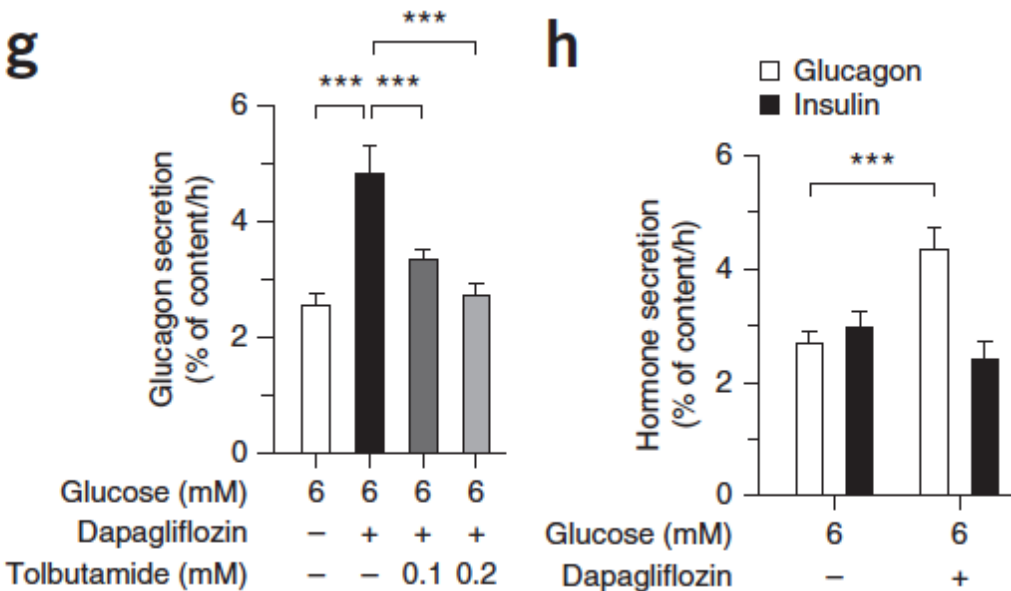
# Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion

Caroline Bonner<sup>1-3</sup>, Julie Kerr-Conte<sup>1-4</sup>, Valéry Gmyr<sup>1,2,4</sup>, Gurvan Queniat<sup>1,2,4</sup>, Ericka Moerman<sup>1,2,4</sup>, Julien Thévenet<sup>1,2,4</sup>, Cédric Beaucamps<sup>1-3</sup>, Nathalie Delalleau<sup>1,2,4</sup>, Iuliana Popescu<sup>5</sup>, Willy J Malaisse<sup>5</sup>, Abdullah Sener<sup>5</sup>, Benoit Deprez<sup>4,6,7</sup>, Amar Abderrahmani<sup>1,4,8</sup>, Bart Staels<sup>1,4,7,9,10</sup> & François Pattou<sup>1-4,10</sup>



## SGLT1 & 2 on alpha cells

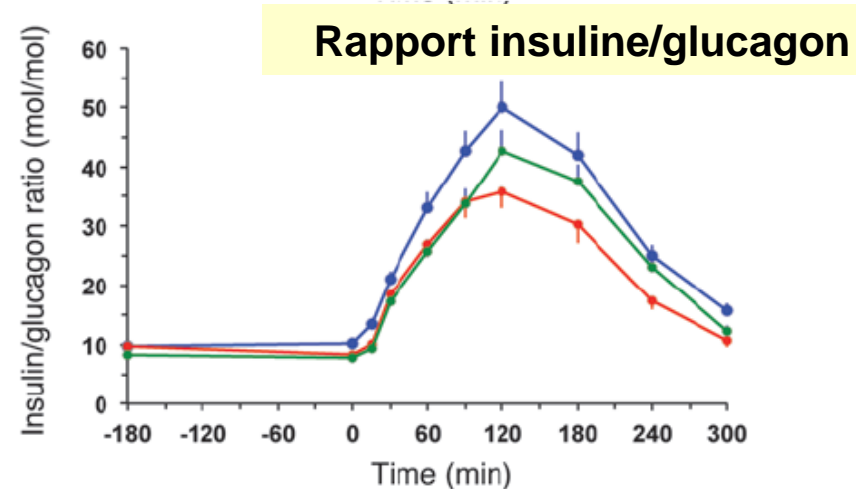
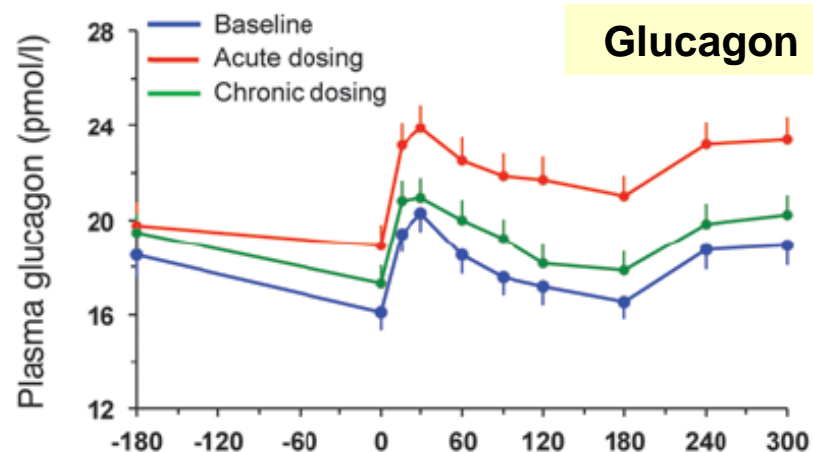
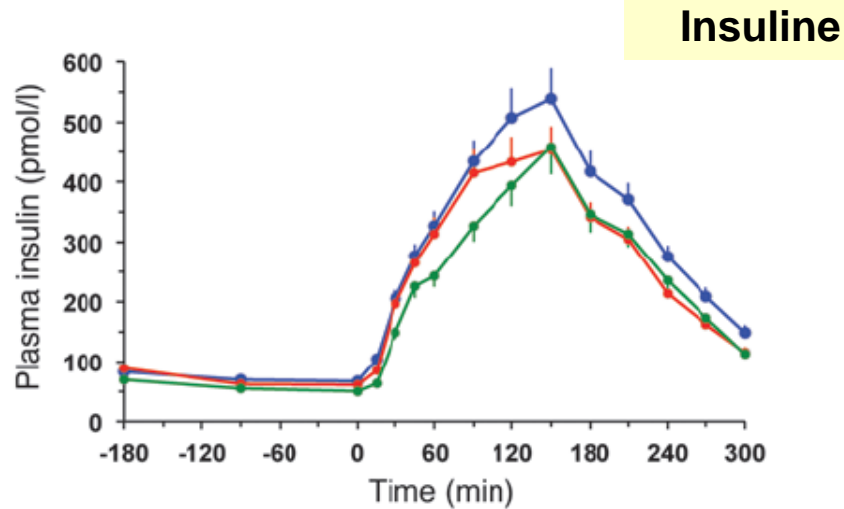
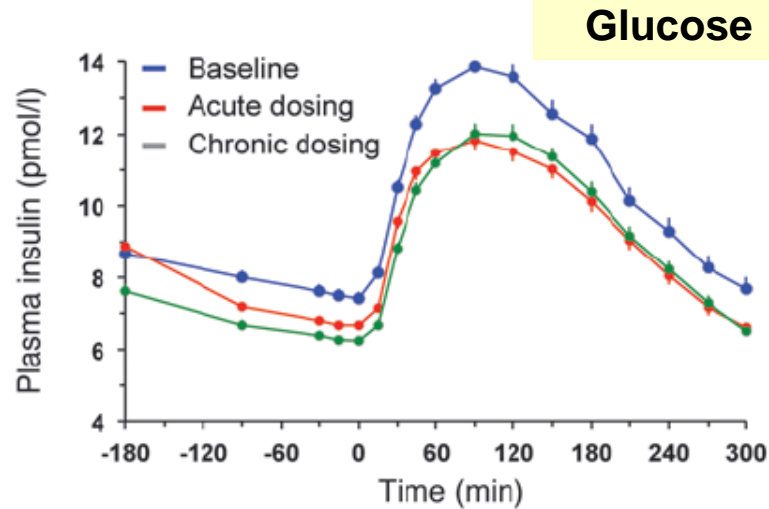
Nat Med 2015; 21: 512



## Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients

Ele Ferrannini,<sup>1</sup> Elza Muscelli,<sup>1</sup> Silvia Frascerra,<sup>1</sup> Simona Baldi,<sup>1</sup> Andrea Mari,<sup>2</sup> Tim Heise,<sup>3</sup> Uli C. Broedl,<sup>4</sup> and Hans-Juergen Woerle<sup>4</sup>

## Inhibition de SGLT2 : des conséquences métaboliques plus complexes





# Dapagliflozin Enhances Fat Oxidation and Ketone Production in Patients With Type 2 Diabetes

Giuseppe Daniele, Juan Xiong,  
Carolina Solis-Herrera, Aurora Merovci,  
Roy Eldor, Devjit Tripathy,  
Ralph A. DeFronzo, Luke Norton,  
and Muhammad Abdul-Ghani

*Diabetes Care* 2016;39:2036–2041 | DOI: 10.2337/dc15-2688

**Table 1—Fasting plasma substrate and hormone concentrations and rates of TGD and EGP during the euglycemic insulin clamp**

	Baseline	Placebo treatment	<i>P</i> value	Baseline	Dapagliflozin treatment	<i>P</i> value
Fasting plasma						
Glucose (mg/dL)	172 ± 8	160 ± 9	NS	167 ± 13	128 ± 6	<0.01
Insulin (μU/mL)	14 ± 9	13 ± 5	NS	12 ± 3	6 ± 2	<0.01
Glucagon (pg/mL)	72 ± 17	79 ± 11	NS	77 ± 8	94 ± 13	<0.05
Glucagon-to-insulin ratio	10 ± 2	12 ± 3	NS	14 ± 5	35 ± 11	<0.01
FFA (μmol/L)	0.46 ± 0.04	0.42 ± 0.04	NS	0.50 ± 0.04	0.46 ± 0.04	NS
Ketones (mmol/L)						
Fasting	0.11 ± 0.02	0.09 ± 0.02	NS	0.05 ± 0.01	0.20 ± 0.05	<0.001
Clamp	0.08 ± 0.02	0.05 ± 0.01	NS	0.06 ± 0.01	0.05 ± 0.01	NS
TGD/SSPI (mg/kg · min) per μU/mL	3.18 ± 0.51	3.57 ± 0.51	NS	3.85 ± 0.71	5.22 ± 0.56	<0.01
EGP (mg/kg · min)						
Fasting	2.02 ± 0.08	1.99 ± 0.09	NS	1.97 ± 0.134	2.43 ± 0.13	<0.01
Clamp	0.48 ± 0.16	0.29 ± 0.12	NS	0.22 ± 0.08	0.34 ± 0.13	NS
Urinary glucose excretion (g/24 h)	1.38 ± 0.74	1.90 ± 0.78	NS	1.95 ± 0.58	82.5 ± 10.5	<0.001

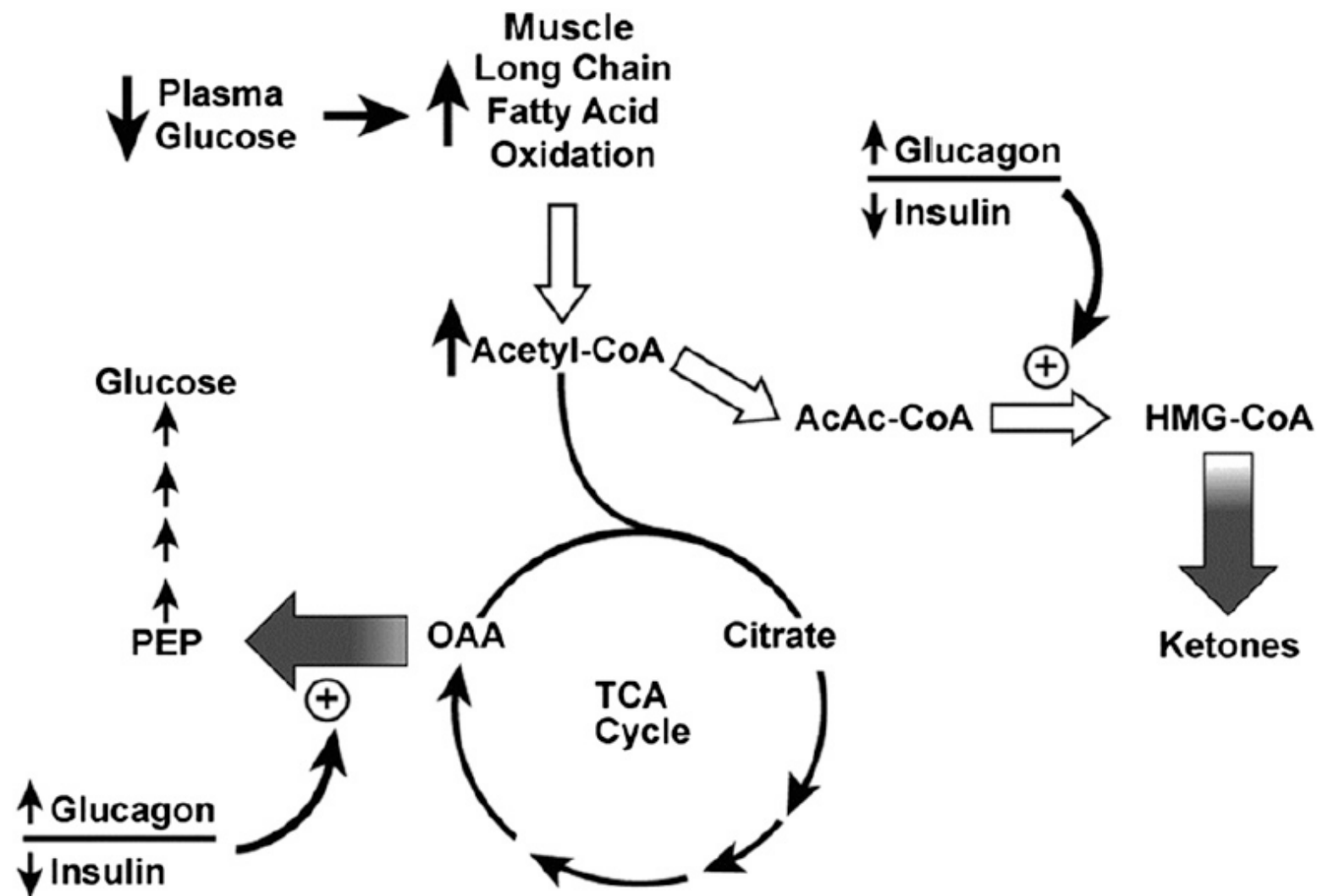
SSPI, steady-state plasma insulin concentration.



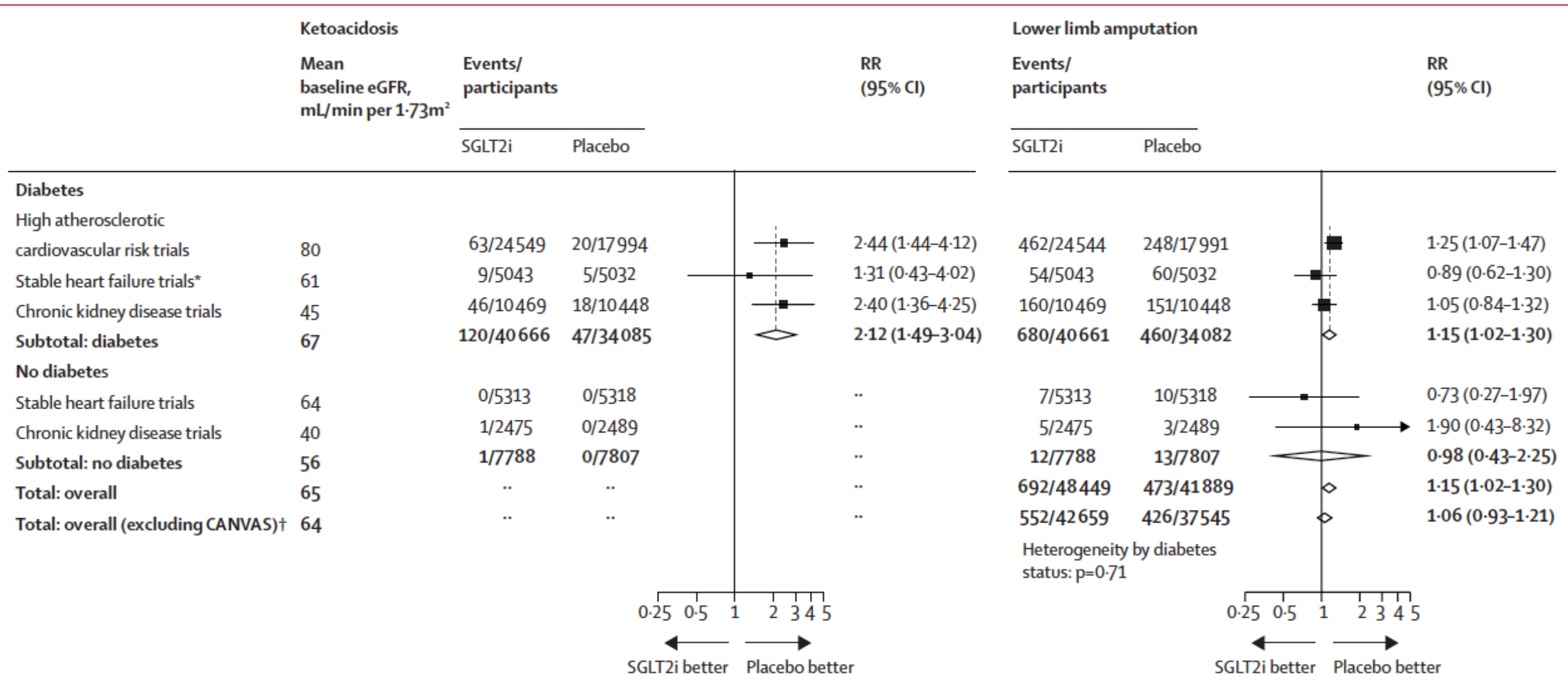
**Table 2—Effect of dapagliflozin and placebo treatment on glucose and lipid oxidation and energy expenditure following an overnight fast and during the insulin clamp**

Substrate oxidation rate	Baseline	Placebo treatment	<i>P</i> value	Baseline	Dapagliflozin treatment	<i>P</i> value
Fasting state						
Fasting GOx (mg/min · kg)	0.81 ± 0.10	0.89 ± 0.08	NS	1.01 ± 0.22	0.80 ± 0.19	0.03
Fasting LOx (mg/min · kg)	2.06 ± 0.15	1.89 ± 0.10	NS	2.48 ± 0.21	2.82 ± 0.24	0.05
RQ	0.78 ± 0.01	0.80 ± 0.01	NS	0.79 ± 0.2	0.76 ± 0.01	0.03
Energy expenditure (cal/min · kg)	1.06 ± 0.1	1.0 ± 0.1	NS	1.3 ± 0.1	1.34 ± 0.1	NS
Insulin infusion						
Clamp GOx (mg/min · kg)	1.11 ± 0.29	1.46 ± 0.31	NS	1.36 ± 0.16	0.62 ± 0.16	<0.001
Clamp LOx (mg/min · kg)	1.89 ± 0.08	1.81 ± 0.12	NS	2.39 ± 0.15	2.57 ± 0.10	<0.01
NOGD (mg/min · kg)	1.95 ± 0.58	1.78 ± 1.00	NS	2.74 ± 0.59	4.74 ± 0.52	<0.001
RQ	0.82 ± 0.01	0.85 ± 0.01	NS	0.82 ± 0.2	0.76 ± 0.01	0.02

GOx, glucose oxidation; LOx, lipid oxidation; NOGD, nonoxidative glucose disposal.



**Figure 3**—Schematic representation of the effect of SGLT2 inhibition on the stimulation of hepatic ketogenesis and ATP synthesis. A more detailed discussion is presented in the text. AcAc, acetoacetyl; OAA, oxaloacetic acid; PEP, phosphoenolpyruvic acid.



# L'ACIDOCETOSE

## ■ Traitement

- Insulinothérapie IV à la seringue électrique à fort débit jusqu'à disparition complète de l'acétone
- Réhydratation (sérum physiologique puis PG5%)
- Correction électrolytique (**apports en K+**)
- Garder insuline forte dose jusqu'à disparition de la cétose (avec G10% en dérivation)
- Surveillance + + +
  - Glycémies capillaires (Hypoglycémie?)
  - BU (Acétone?)
  - Ionogramme sanguin (Hypokaliémie?)
- Recherche de la cause
  - Infarctus? Infection? Corticoïdes?
  - Mauvaise compliance?

# L'ACIDOCETOSE:

## Indications de la réanimation

- . **pH < 7**
- . **K<sup>+</sup> < 4 mmol/l ou > 6 mmol/l**
- . **Coma profond**
- . **Instabilité tensionnelle**
- . **Anurie > 3h après le début de la réhydratation**
- . **Vomissements incoercibles**
- . **Sujet agé**

# L'ACIDOCETOSE

## ■ Prévention

- Ne jamais arrêter l'insuline chez un diabétique insulino-requérant
- Si glycémie  $> 2.5$  g/l  $\rightarrow$  BU acétonurie
- Si acétonurie positive = carence en insuline = urgence
  - En l'absence de vomissement
    - 4 à 5 unités d'insuline rapide par croix d'acétone
    - À renouveler tant qu'il y a de l'acétone
  - En cas de vomissement
    - Hospitalisation pour pose d'une perfusion glucosée et poursuite de l'insulinothérapie

# LE COMA HYPEROSMOLAIRE

*Chez le diabétique de type 2*

*Souvent sujet âgé (inaccessibilité à l'eau) + affection intercurrente*

- Mécanisme: diurèse osmotique
- Clinique
  - Déshydratation intense +/- troubles de la vigilance
  - Parfois révélateur d'un DT2 méconnu
- Biologie
  - Hyperglycémie majeure > 6 g/l
  - **Osmolarité > 350 mosm/l :  $(Na+K) \times 2 + glyc \text{ (mM)} + urée$**
  - Hyponatrémie ( $Na^+$  corrigée =  $Na^+ + [(Gly \text{ g/l} - 1) \times 1.6]$  )  
> 155 mmol/l, Insuffisance rénale
  - BU : glycosurie + mais acétonurie = 0

# LE COMA HYPEROSMOLAIRE

## ■ Facteurs favorisants

### ■ Déshydratation + + +

- Tbl digestifs (surtout sujets agés)
- Accès difficile à l'eau (démence)
- Evènement aigu
  - AVC +++
  - IDM
  - Infections (notamment urinaires/ pulmonaires)

### ■ Médicaments (surtout les diurétiques)



# LE COMA HYPEROSMOLAIRE

## ■ Traitement

- Réhydratation + + +
  - PG5% ou sérum salé isotonique
  - Prudente (risque d' OAP)
- Insulinothérapie IV SE faible débit (2-3 UI/h)
- Recherche d'un facteur déclenchant (recf mdc)
- Surveillance

## ■ Évolution

- 40 % de décès
- Justifie le dépistage et la surveillance des diabètes chez les sujets âgés

# ACIDOSE LACTIQUE

- **Complication du ttt par Metformine**
- **Rare mais grave**
  - Hyperglycémie
  - Circonstance favorisant l'hypoxie (Ins Card/Pulm/Hepatoc/...
  - Recherche d'un facteur déclenchant (Pdots contraste iodé)
  - Ph bas; lactates élevés
- **Évolution**
  - Sup 50 % de décès
  - Justifie le respect des conditions d'utilisation de la metformine (insf rénal)
  - Pas de metformine dans les 2 jours suivant un examen avec inj Pdt contraste iodé

# SIGNIFICATION DE L'HYPOGLYCEMIE

- ☒ Urgence Endocrinologique la plus fréquente
- ☒ Danger vital pour le patient
- ☒ Symptôme d'une maladie



# SURVENUE DES HYPOGLYCEMIES

- **Fréquente** : patients diabétiques

*Complication de l'insulinothérapie chez les DT1 & les DT2*

- **Rare** : patients non diabétiques

*Insulinome, dumping syndrome, hypoglycémies post-absorptives, nésidoblastose, médicaments*

# Fréquence des hypoglycémies dans le traitement intensif du DT1 & du DT2

## ✉ *Risque relatif d'hypoglycémies sévères*

- Diabète de type 1 (DCCT): 27% par an
- Diabète de type 2 (UKPDS): 2% par an

## ✉ *Risque relatif d'hypoglycémies symptomatiques*

- Diabète de type 1 (DCCT): 90 % par an
- Diabète de type 2 (UKPDS): 30% par an

# Conséquences de l'hypoglycémie



---

## Symptômes de neuroglycopénie

---

Vision trouble

Troubles de l'élocution

Difficultés de concentration

Lenteur d'expression et d'idéation

Comportements bizarres

Agressivité, violence, agitation

Symptômes neurologiques (paralysie faciale, hémiplégie)

Perte de connaissance, coma, convulsions.

---

## Symptômes neurovégétatifs

---

Pâleur

Palpitations, tachycardie

Tremblements

Anxiété

Sensation de faim impérieuse

Paumes moites

Sueurs abondantes

Paresthésies péribuccales

**Adrénérquiques**

**Cholinérquiques**

---

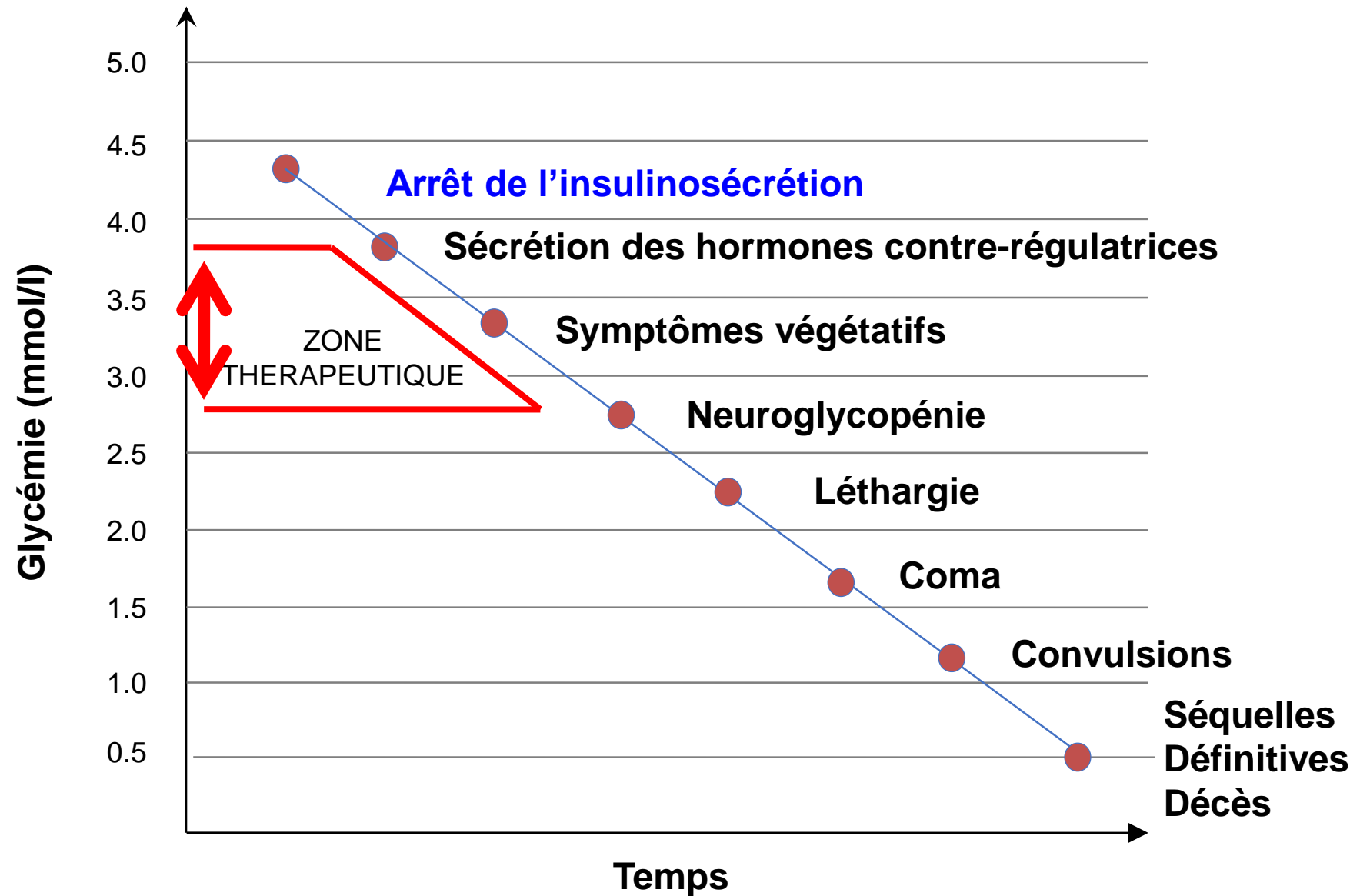
# Conséquences de l'hypoglycémie

- ↓ Insulinosécrétion
- Signes cliniques d'hypoglycémie
- Si détection (*awareness*) normale => resucrage par le patient
- Mise en jeu des hormones de contre-régulation (cathécholamines, glucagon, cortisol, GH)

**Seuil? Hiérarchie dans les réponses? Séquence normale?**



# SEQUENCE & SEUILS AU COURS DE L'HYPOGLYCEMIE



# DEFINITION DE L'HYPOGLYCEMIE



A.O. Whipple  
1881-1963

## **Triade de Whipple** (*J Int Chir* 1938; 3: 237)

1. Symptômes d'hypoglycémie
2. Glycémie abaissée
3. Amélioration des symptômes après resucrage

# DEFINITION DE L'HYPOGLYCEMIE



## **Triade de Whipple** (*J Int Chir* 1938; 3: 237)

1. Symptômes d'hypoglycémie
2. Glycémie abaissée
3. Amélioration des symptômes après resucrage

# DEFINITION DE L'HYPOLYCEMIE

## PAS DE CONSENSUS pour les seuils +++

Les différentes définitions de l'ADA, de l'EMA et du CDA retiennent un seuil de glycémie entre **3.9 mmol/l (0.70 g/l)** et **3.0 mmol/l (0.54 g/l)**

Les **symptômes cliniques** définissent la sévérité de l'hypoglycémie

- **Mineure** (mild): symptômes neurovégétatifs uniquement.

Le patient peut se resucrer seul.

-**Modérée** (moderate): symptômes neurovégétatifs **ET** neuroglycopenique.

Le patient peut se resucrer seul.

-**Sévère** (severe): Symptômes neuroglycopeniques+++

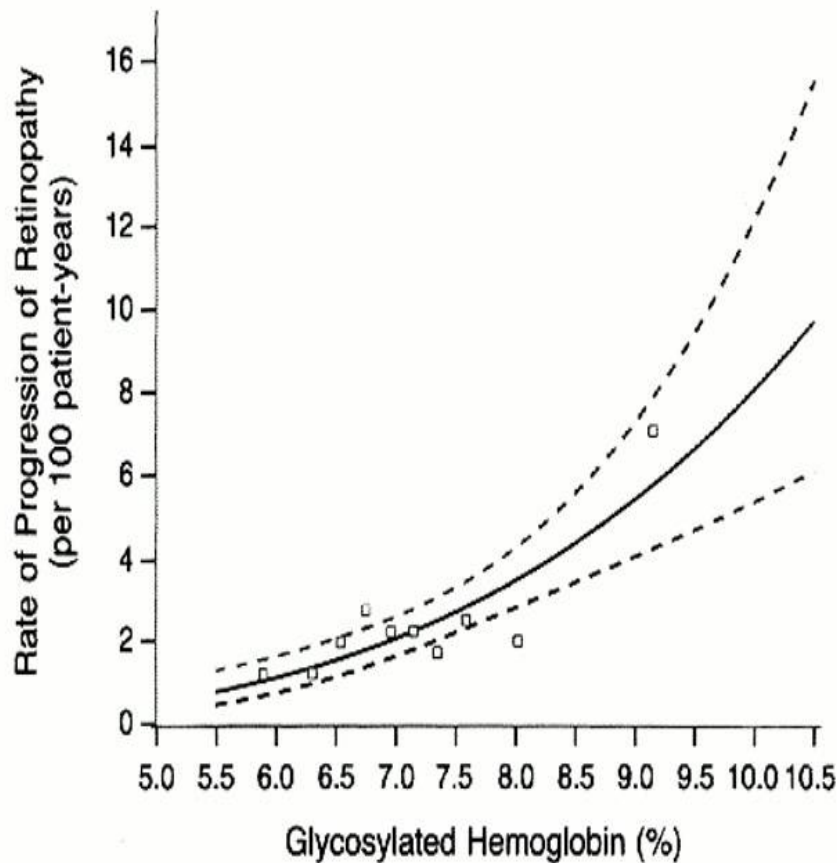
Risque de perte de connaissance

Glycémie souvent < 2.8 mmol/l (0.5 g/l)

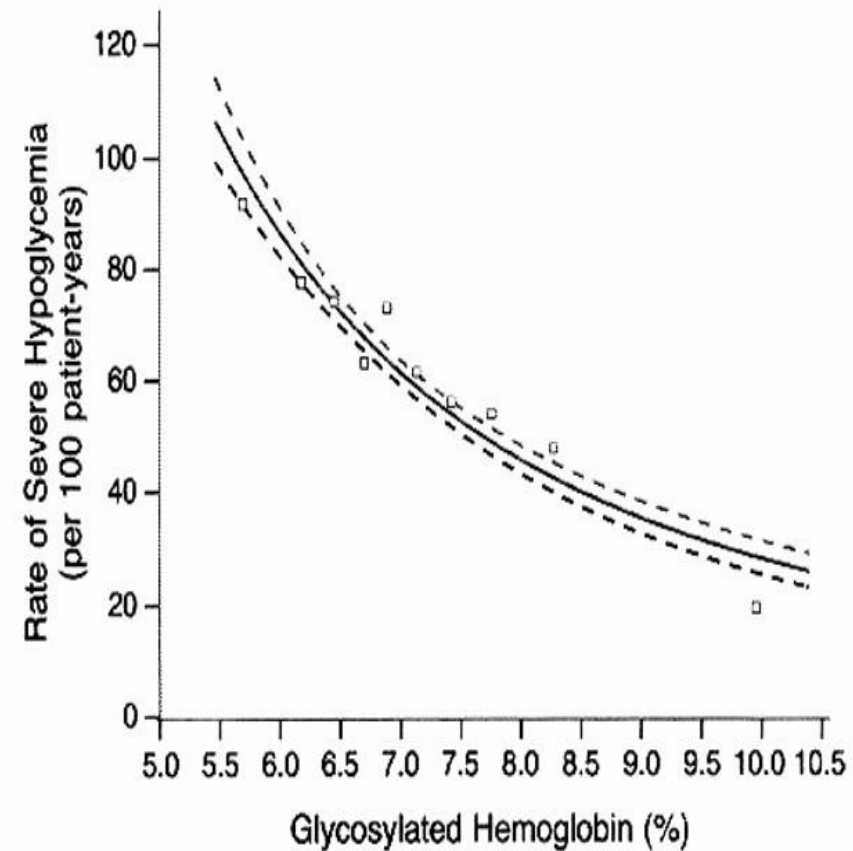
**INCAPACITE du patient a se resucrer seul**

# Facteurs de risque des hypoglycémies

## *L'intensification du traitement : l'exemple du DCCT*



A



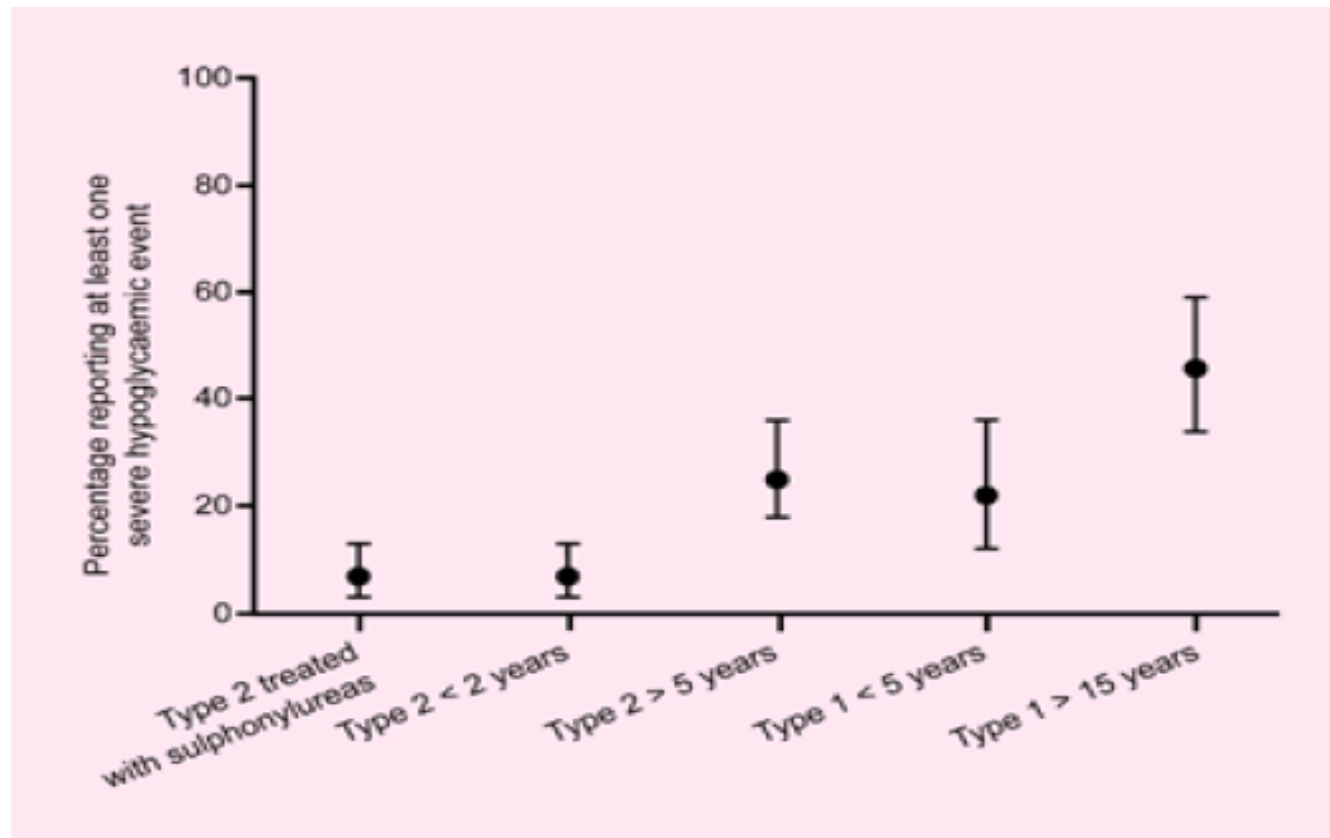
B

NEJM 1993; 329: 977-86

# Facteurs de risque des hypoglycémies

Etude observationnelle anglaise, 9-12 mois de suivi, 383 patients

**Hypos sévères rapportées par les patients**



# LES HYPOGLYCEMIES

- Urgence thérapeutique
- Complication du traitement du diabète
- Définition
  - Glycémie  $< 0.7$  g/l
  - Apparition des signes cliniques: seuil variable
    - Hyper ou hypoglycémie permanente
    - Personnes âgées

# LES HYPOGLYCEMIES

## ■ Étiologies

- Erreurs diététiques
- Surdosage du traitement
  - Insuline
  - Insulinosécréteurs
    - Sulfamides hypoglycémiants: *Daonil®*, *Amarel®*, *Diamicron®*
    - Glinides: *Novonorm®*
- Exercice physique inhabituel
- Prise d'alcool à jeun ++
- Interactions médicamenteuses (Sulfamides anti-bact)
- Insuffisance rénale ou hépatique
- Démence (ou MMSE plus bas) et poids plus faible



# LES HYPOGLYCEMIES : CONDUITE A TENIR

« Tout malaise chez un diabétique est une hypoglycémie jusqu'à preuve du contraire »

## ■ Traitement curatif

- Faire une glycémie capillaire « si possible »
- Si sujet conscient :
  - Arrêt des activités en cours
  - Re sucrage : sucres rapides +/- sucres lents
  - Rechercher la cause
  - Surveillance glycémie 30 min après

# LES HYPOGLYCEMIES : CONDUITE A TENIR

- Si sujet inconscient
- **Diabète insulino-traité :**
  - Injection de Glucagon en SC ou IM
  - Ou Injection de 2 ampoules de G 30% en IV
  - puis resucrage per os
  - Rechercher la cause
  - Hospitalisation non indispensable
- **Antidiabétiques oraux (Insulinosécréteurs):**
  - Hypoglycémie prolongée car souvent longue durée d'action
  - Risque de rebond hypoglycémique avec le glucagen
  - Injection IV G 30%
  - Hospitalisation pour relais au G 10%

# LES HYPOGLYCEMIES : CONDUITE A TENIR

- **Traitement préventif**
  - **Éducation du diabétique et sa famille**
    - Signes évocateurs
    - Toujours avoir sur soi des glucides rapides (sucre)
    - Injection de glucagon
  - **Respect des variations de doses d'insuline**
  - **Règles hygiéno-diététiques (repas, alcool, exercice physique)**