

Diabète et Insuffisance Cardiaque Aigue.

Point de vue de l'urgentiste

Carlos El KHOURY

c.elkhoury@resamut.fr

mardi 28 septembre 2021

Conflits d'intérêts

Financements en lien avec l'insuffisance cardiaque :

AstraZeneca, Bayer, Novartis, Daiichi Sankyo

Cas clinique

Mme D. 74 ans,

Tri 2 - Atteinte patente d'un organe vital ou lésion traumatique sévère (instabilité patente)
U010

hyperglycémie et désaturation à domicile
glycémie = 3.21
désaturation à 62 en air à la PEC pompiers, mis sous 9L/min

ATCD : DNID
stents, amputation MID
ttt : cf ordonnance

-- - 01/09/2021 18:05
Pré-ad

Ordonnance :

L-Thyroxine 20 gouttes le matin

Furosémide 80 mg le matin et 40 à midi

Amlodipine 10 mg le matin

Metformine 1000 mg x2

Dapagliflozine 10 mg x1

Levemir 20 UI le soir

Liptruzet 10mg/10mg (ézétimibe, atorvastatine)

Aspirine Protect 100 mg

Eupressyl

Kayexalate

Ex : diabète, antalgique, alzheimer, prothèse de hanche

Dans tout le site ▾



Industriels > Médicament > FORXIGA (dapagliflozine)

Avis de la CT du 18 novembre 2020

Documents : 6

Historique des avis



FORXIGA (dapagliflozine)

AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 16 déc. 2020

Avis favorable au remboursement de FORXIGA (dapagliflozine) uniquement dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association :

- en bithérapie uniquement avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant,
- en trithérapie uniquement avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline.

 Avis de la CT du 24 mars 2021 Documents : 3 Historique des avis[TÉLÉCHARGER L'AVIS](#) ÉCOUTER AJOUTER À MA SÉLECTION

Quel progrès ?

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Recommandations particulières

Service Médical Rendu (SMR)

Amélioration du service médical rendu (ASMR)

FORXIGA (dapagliflozine propanediol monohydraté)

AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 07 mai 2021



Nature de la demande

Extension d'indication

Nouvelle indication

Avis favorable au remboursement uniquement en traitement de recours, en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite ($FEVG \leq 40\%$) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement. La Commission considère que l'optimisation du traitement préalable à la prescription de FORXIGA (dapagliflozine) implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à dose maximale tolérée, dont ENTRESTO (sacubitril/valsartan) en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient.

Place du médicament

La prise en charge globale de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite repose sur les mesures hygiéno-diététiques, le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires et une stratégie médicamenteuse.

Dans la stratégie médicamenteuse, FORXIGA 10 mg (dapagliflozine) est un traitement de recours qui peut être proposée en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FEVG \leq 40%) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement.

La Commission considère que l'optimisation du traitement préalable à la prescription de FORXIGA (dapagliflozine) implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à dose maximale tolérée, dont ENTRESTO (sacubitril/valsartan) en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient. A noter que dans l'étude DAPA-HF, seuls 11% des patients étaient préalablement traités par ENTRESTO (sacubitril/valsartan).

ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

Primary outcome :
composite of
death from cardiovascular causes
+ hospitalization for heart failure
or an urgent visit resulting in intravenous
therapy for heart failure.

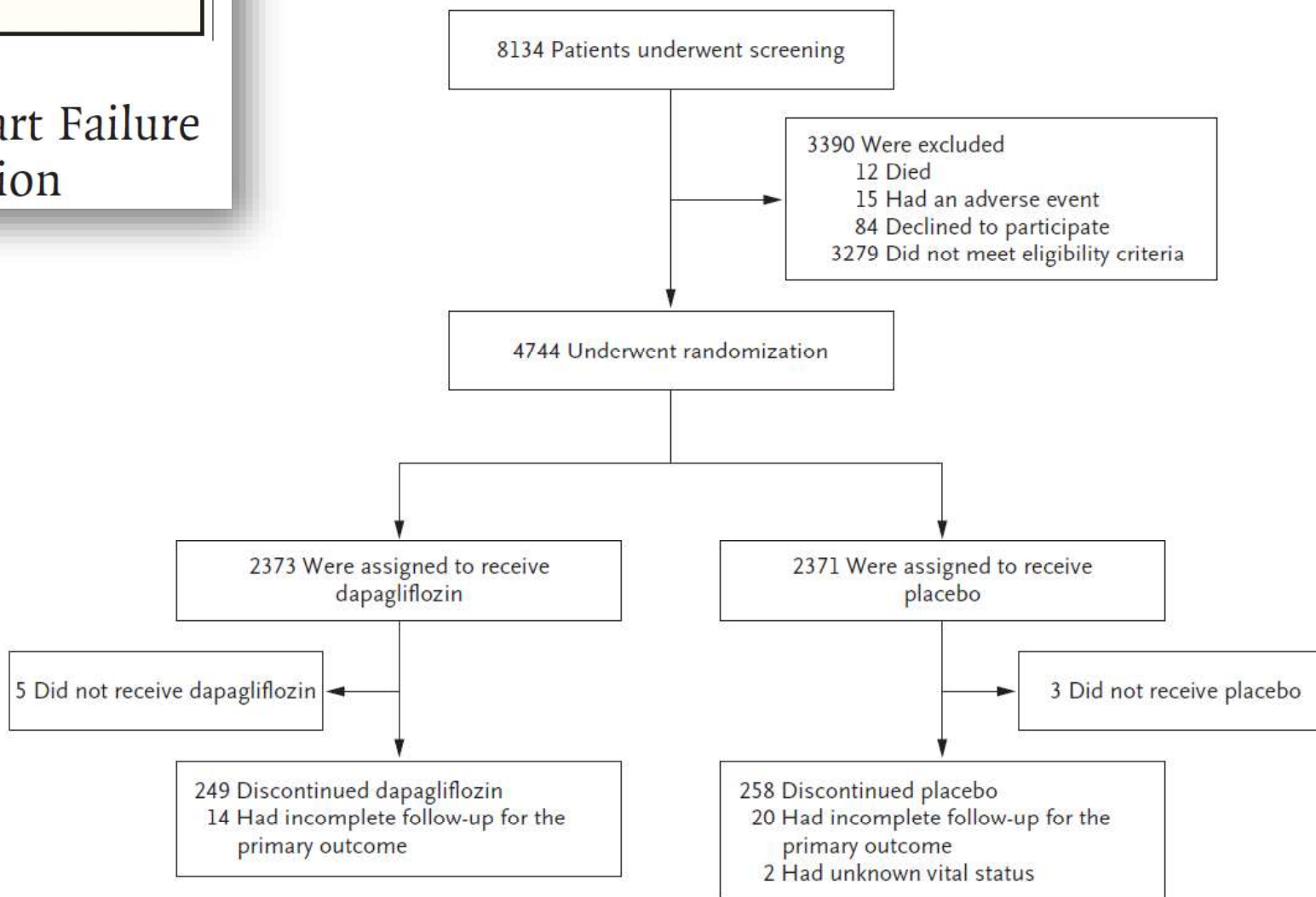


Figure 1. Enrollment and Follow-up.

ORIGIN.

Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

Chez des insuffisants cardiaques à FEVG diminuée, diabétiques ou non, la dapagliflozine diminuait de 26% les décès cardiovasculaires et hospitalisations et consultations en urgence pour insuffisance cardiaque.

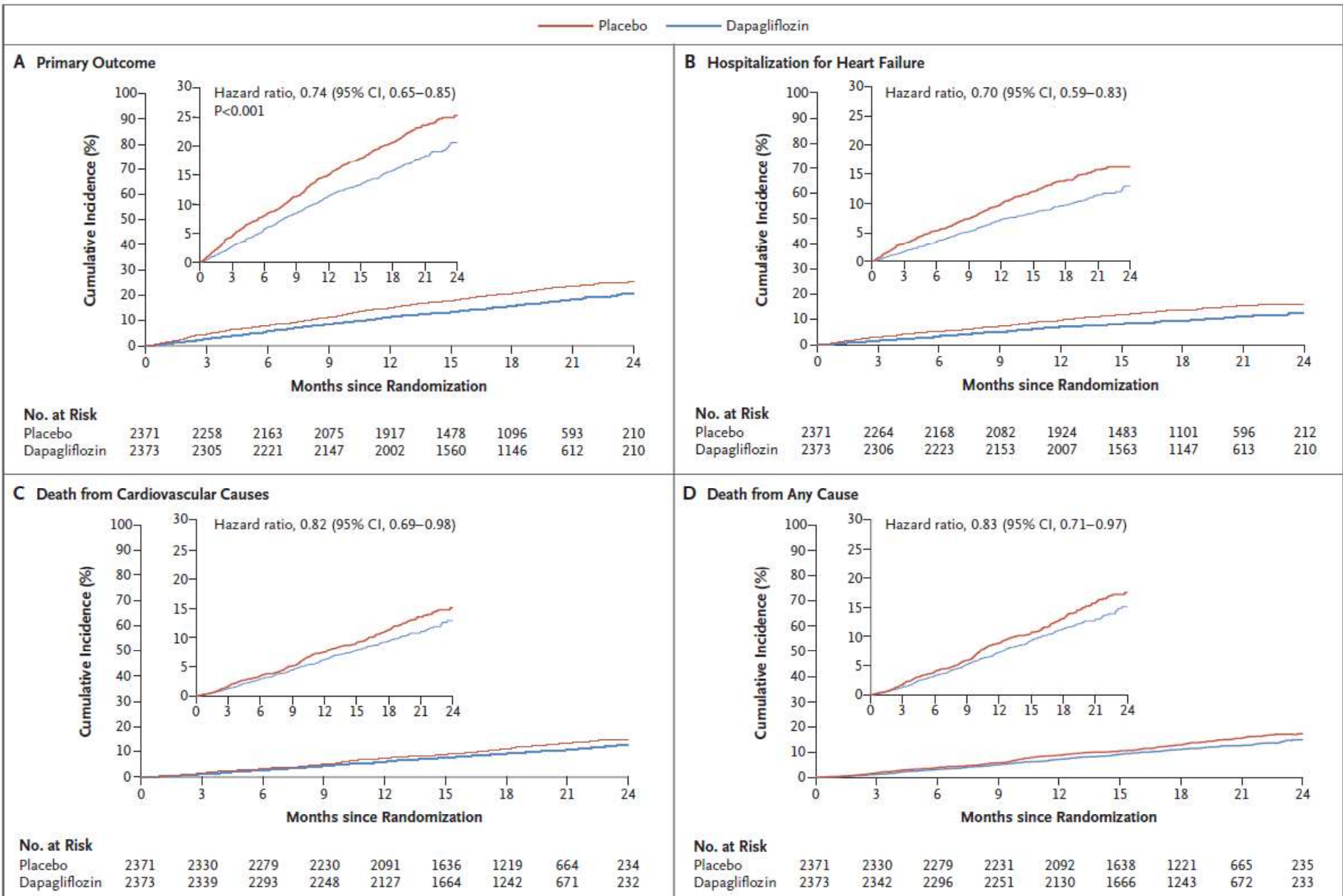


Figure 2. Cardiovascular Outcomes.

Mécanisme d'action

Le SGLT2 :

- ✓ cotransporteur sodium-glucose de type 2, exprimé sélectivement dans le rein
- ✓ principal transporteur chargé de la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire vers la circulation
- ✓ reste actif malgré la présence d'hyperglycémie (en cas de diabète type II)

La dapagliflozine :

- ✓ inhibiteur très puissant, sélectif et réversible de SGLT2
- ✓ favorise l'excrétion urinaire du glucose (glycosurique) => réduit sa réabsorption rénale => améliore la glycémie à jeun et postprandiale
- ✓ effet persiste entre deux doses de 10mg espacées de 24 heures et tant que patient traité
- ✓ la quantité de glucose éliminée par le rein *via* ce mécanisme dépend de la glycémie et du DFG
- ✓ n'affecte pas la production endogène du glucose en réponse à l'hypoglycémie
- ✓ agit indépendamment de la sécrétion et de l'action de l'insuline
- ✓ effet associé à une légère diurèse ainsi qu'à une natriurèse transitoire

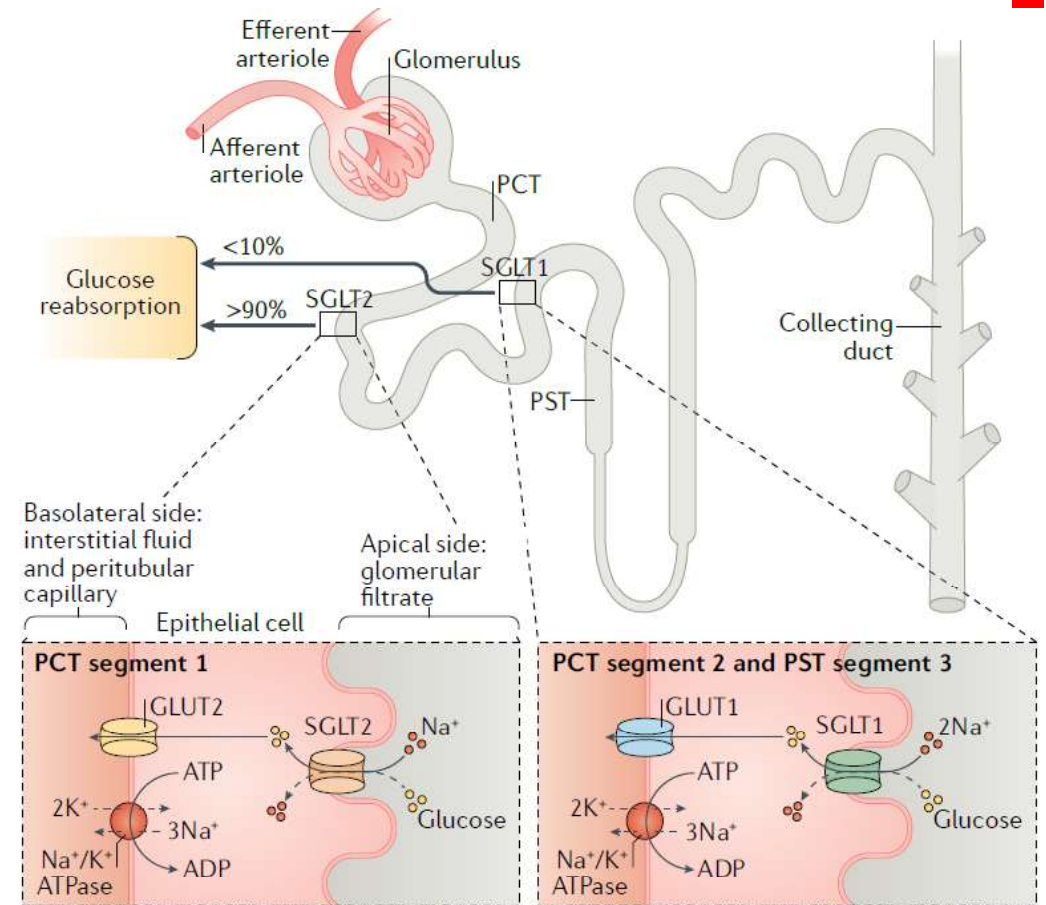


Fig. 1 | **Glucose reabsorption in the kidney.** Most (>90%) of the glucose is reabsorbed from the glomerular filtrate into the epithelial cells via sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) in segment 1 of the proximal convoluted tubule (PCT); the remainder of the glucose (<10%) is reabsorbed via SGLT1 in PCT segment 2 and proximal straight tubule (PST) segment 3. The glucose then passes into the interstitial fluid via the glucose transporter 2 (GLUT2) in segment 1 or via GLUT1 in segments 2 and 3.

Principaux effets

- ↗ glycosuria
- ↗ glycaemic control
- ↘ body mass owing to calorific loss
- ↗ early natriuresis (with an associated reduction in plasma volume and a rise in haematocrit)
- ↘ in systemic blood pressure
- ↘ glomerular hyperfiltration and albuminuria and a shift towards ketone bodies as the metabolic substrate for the heart and kidney.

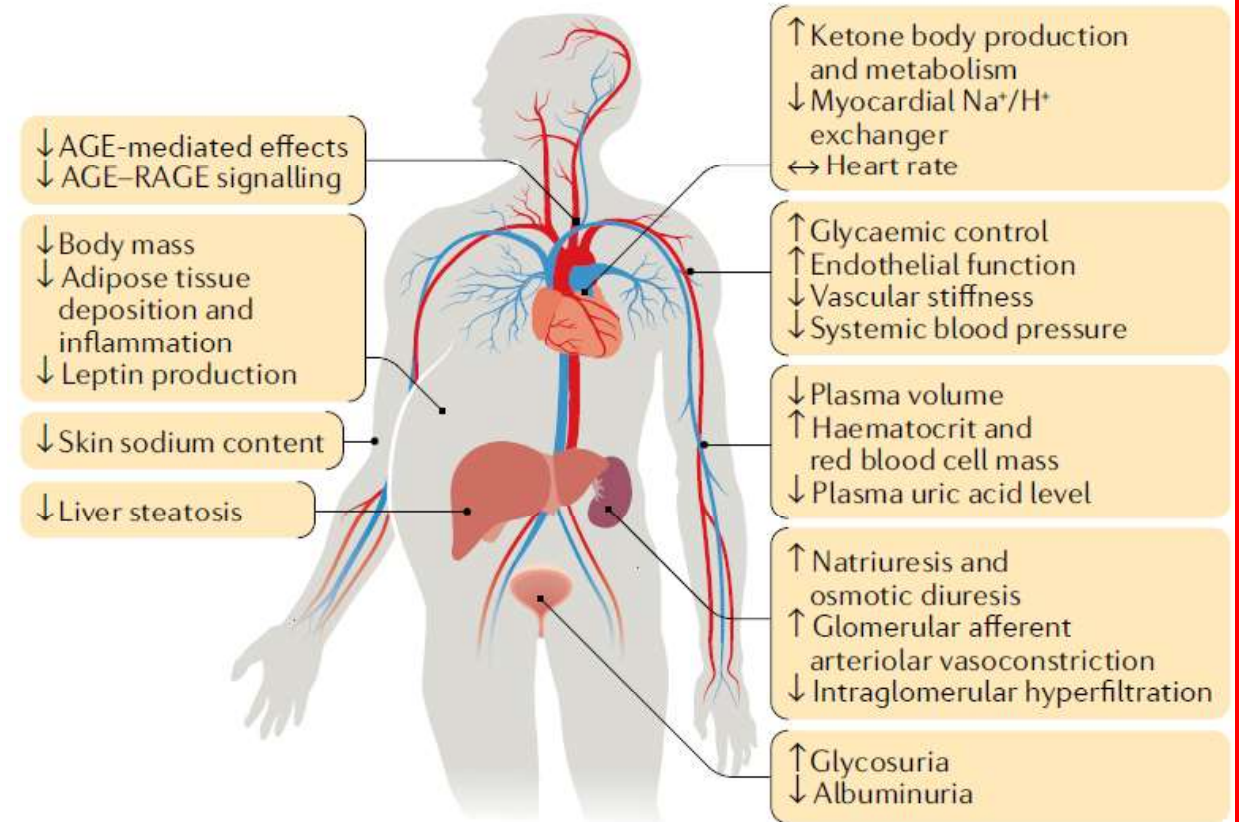


Fig. 2 | **Suggested mechanisms of the cardiovascular and renal benefits of SGLT2 inhibitors.** In addition to improved glycaemic control, sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors have a range of beneficial effects on the cardiovascular and renal systems. AGE, advanced glycation end-product; RAGE, receptor for advanced glycation end-products.

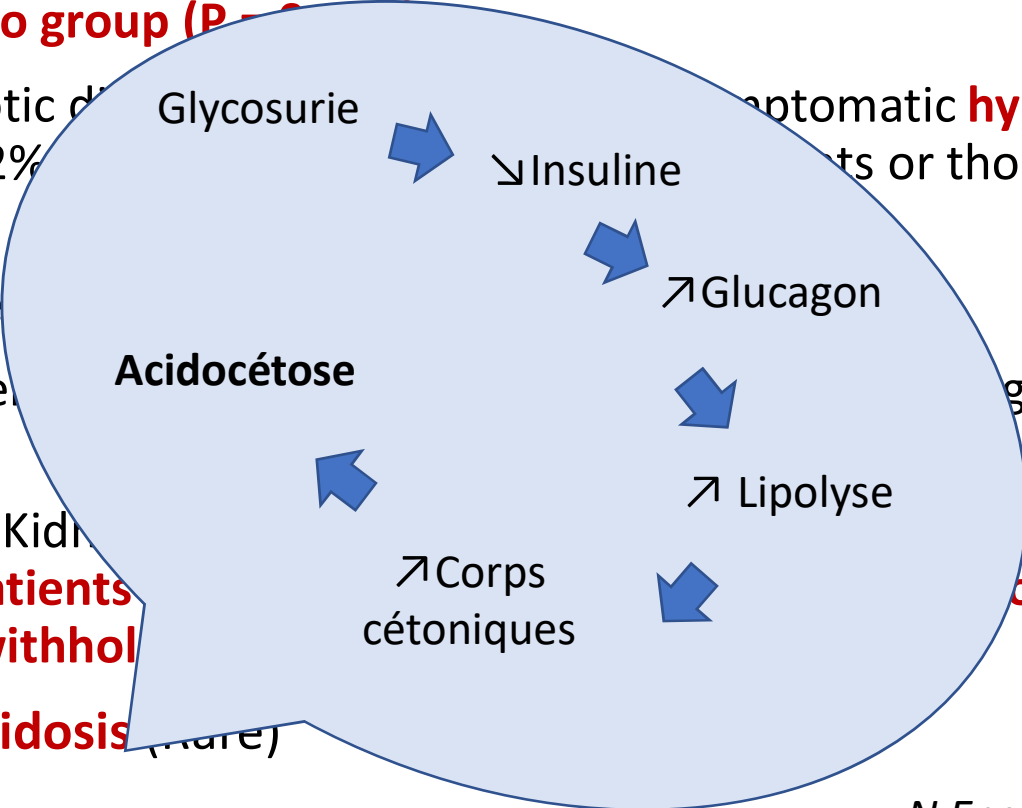
Effets secondaires

- Serious **renal adverse events occurred in 38 patients (1.6%) in the dapagliflozin group and in 65 patients (2.7%) in the placebo group (P = 0.009).**
- Because of its effect on osmotic diuresis, SGLT2is may cause symptomatic **hypotension or dehydration** (incidence of 1.2% to 1.5%), especially in elderly patients or those already taking diuretics.
- **Genitourinary Infections** (Frequent to Very Frequent)
- **Hypoglycemia** (Frequent when concomitant use of insulin or insulin secretagogues (glinides, sulfonyleures))
- Volume Depletion and Acute Kidney Injury (Frequent) especially in elderly patients or those already taking diuretics. **In patients presenting to the ED with hypotension or symptoms or signs of dehydration, temporary withholding of SGLT2is may be considered.**
- **Euglycemic Diabetic Ketoacidosis** (Rare)

N Engl J Med. 2019;381:1995–2008.
JACC Heart Fail 2019, 7, 169–172.

Effets secondaires

- Serious **renal adverse events** occurred in **38 patients (1.6%)** in the dapagliflozin group and in **65 patients (2.7%)** in the placebo group (P = 0.0001).
- Because of its effect on osmotic diuresis, dapagliflozin can cause **dehydration** (incidence of 1.2%) in patients already taking diuretics.
- **Genitourinary Infections** (Frequency: 1.2% in the dapagliflozin group and 0.8% in the placebo group).
- **Hypoglycemia** (Frequent when associated with insulin or sulfonylureas)
- Volume Depletion and Acute Kidney Injury (AKI) (Frequency: 1.2% in the dapagliflozin group and 0.8% in the placebo group). **In patients already taking diuretics. In patients of dehydration, temporary withdrawal of the drug is recommended.**
- **Euglycemic Diabetic Ketoacidosis** (Frequency: 0.1% in the dapagliflozin group and 0% in the placebo group).



patients or those already taking
 patients or those
 or symptoms or signs

N Engl J Med. 2019;381:1995–2008.
JACC Heart Fail 2019, 7, 169–172.

Pharmacological treatments indicated in patients with (NYHA class II-IV) ESC heart failure with reduced ejection fraction (LVEF ≤40%)

Recommendations	Class	Level
An ACE-I is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A
A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A
An MRA is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A
Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I in patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	B

ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LVEF = left ventricular ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA= New York Heart Association.

Reco ESC 2021

Cas clinique

Mme D. 74 ans, vit à domicile

Antécédents :

cardiopathie ischémique stentée 2016

obésité

diabète de type II compliqué de :

-> rétinopathie diabétique

-> IRC de stade IV

-> MPP avec amputation trans-tibiale

Vaccin anti-COVID ok

Ordonnance :

L-Thyroxine 20 gouttes le matin

Furosémide 80 mg le matin et 40 à midi

Amlodipine 10 mg le matin

Metformine 1000 mg x2

Dapagliflozine 10 mg x1

Levemir 20 UI le soir

Liptruzet 10mg/10mg (ézétimibe, atorvastatine)







Aspirine Protect 100 mg

Eupressyl

Kayexalate

Admise 01/09 au SU pour dyspnée :
SpO2 62% en air par les SP
-> 95% sous 9L O2/min

Pas de trouble de vigilance
Dyspnée de repos
Grésillement laryngé
Œdème du membre inférieur gauche
(porteuse d'une prothèse à droite)

		01/09/2021 18h15
Pouls (puls./min)	81	
TA (mmHg)	131 / 61	
SpO2 (%)	95	
Freq. respi.	28	
Temp. (°C)	35.2	
Glyc. (g/l)	3.21	
Poids (kg)		
EVA	0	
Diurèse (ml)		
Bilan hydrique (ml)		
Bilan hydrique journalier (ml)		
Variation poids (kg)		
TAM (mmHg)	84.3	
VST (ml)		
Cétonémie (mmol/l)	0.1	

ID patient
Nom du
Age:
Sexe:



01-09-2021 18:23:44
Fréquence vent. 77 bpm
Intervalle FP 136 ms
Durée QRS 88 ms
Interv. QT/QTc 414/444 ms
Axes P/QRS/T 54/69/53 deg

Rythme sinusal
ECG normal

Diagnostic non confirmé.

QTc: Hodges



Echo par l'urgentiste



Traitement en SAUV

- Lasilix IV
- Risordan au PSE
- CPAP

ETT par le cardiologue

- FEVG 60%
- hypokinésie inférieure.
- **Insuffisance mitrale modérée** à moyenne par restriction de la petite valve mitrale.
- Oreillette gauche modérément dilatée à 21 cm².
- Remaniement aortique sans sténose significative (gradient moyen 17 mmHg, fuite grade I à II).
- Ventricule droit non dilaté dilaté normokinétique.

Conclusion : Décompensation cardiaque diastolique
sur terrain de cardiopathie ischémique.

Biologie

- NT-proBNP 3 900 ng/l
- Troponine 300 ng/l
- K 4,6 mmol/l
- CKD-EPI 12 ml/min (chronique, stable)
- Créatinine 396 μ mol/l
- Lactate 1,7 mmol/l
- CRP 1 mg/l
- Hb 100 g/l

Gaz du sang origine	Arteriel
	L
Automate	LABO
pH	7.47
pCO2	35.1 mm de Hg
pO2	202.0 mm de Hg
Bicarbonates	25.30 mmol/L
HB artérielle	105 g/L
Excès de base	1.7
Saturation oxygène	99.9 %

Traitement poursuivi en UHCD à défaut de place en USIC

- Lasilix IV
- Risordan au PSE
- CPAP

Et la dapagliflozine ?



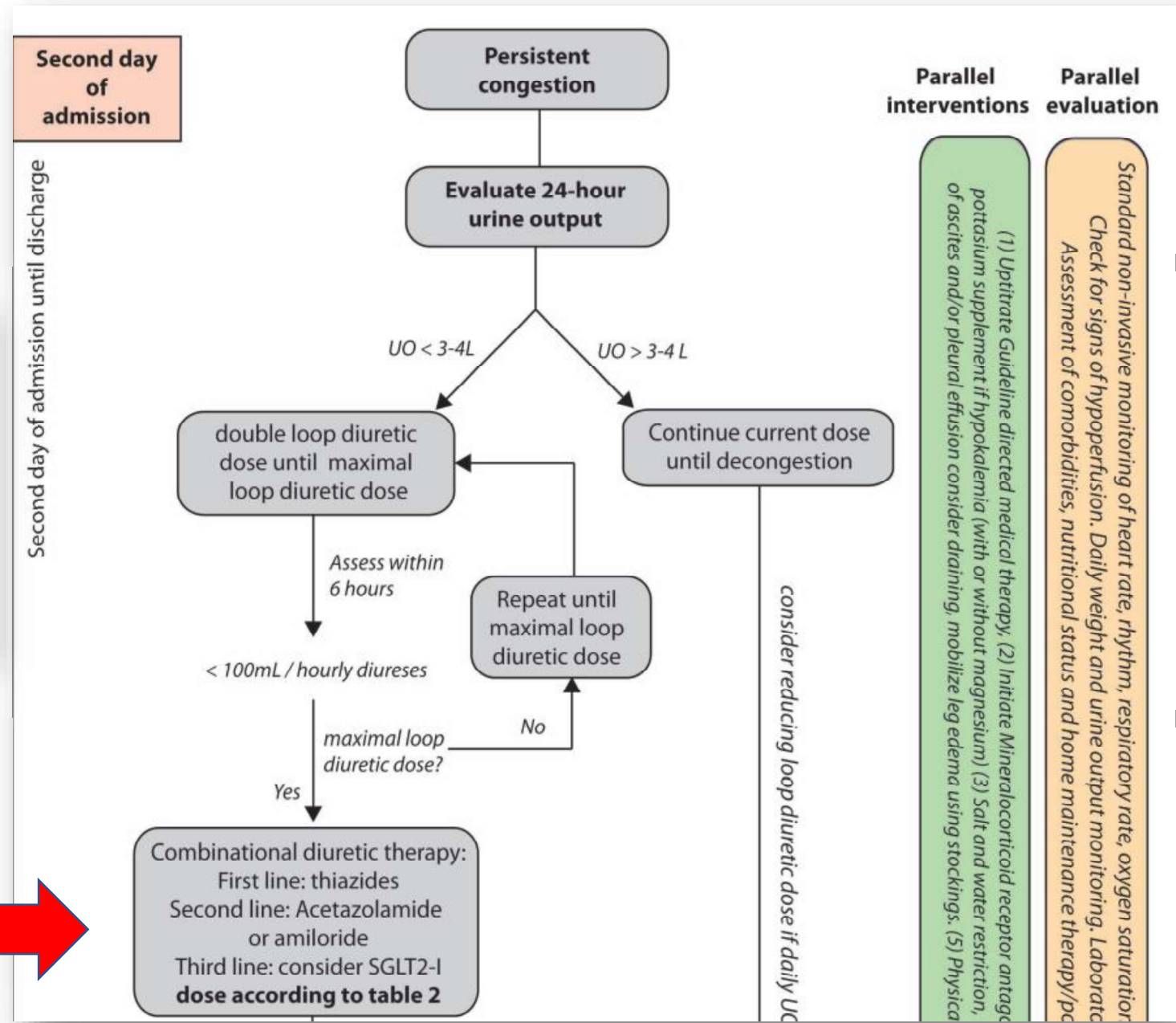
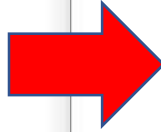
Alerte effet diurétique

ESC European Society of Cardiology
 European Journal of Heart Failure (2019) 21, 137–155
 doi:10.1002/ehfj.1369
POSITION PAPER

The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

Wilfried Mullens^{1,2*}, Kevin Damman³, Veli-Pekka Harjola⁴, Alexandre Mebazaa⁵, Hans-Peter Brunner-La Rocca⁶, Pieter Martens^{1,2}, Jeffrey M. Testani⁷, W.H. Wilson Tang⁸, Francesco Orso⁹, Patrick Rossignol¹⁰, Marco Metra¹¹, Gerasimos Filippatos^{12,13}, Petar M. Seferovic¹⁴, Frank Ruschitzka¹⁵, and Andrew J. Coats¹⁶

Eur. J. Heart Fail 2019, 19, 137–155





Alerte acidocétose euglycémique !

Table 1. Diagnostic criteria of euglycemic diabetic ketoacidosis and metformin-associated lactic acidosis [19,27].

Parameters	Laboratory Values	
	eDKA	MALA
Arterial pH	<7.3	<7.35
β -hydroxybutyrate	≥ 31 mg/dL (3.0 mmol/L) in children ≥ 40 mg/dL (3.8 mmol/L) in adults	Normal
Serum ketone	Positive	Negative
Serum lactate	Normal or slightly elevated	>5 mmol/L
Anion gap	>10 mmol/L	>10 mmol/L

eDKA: Euglycemic diabetic ketoacidosis, MALA: Metformin-associated lactic acidosis.

J. Clin. Med. **2021**, 10, 2036
Can. J. Diabetes **2017**, 41, 499–503

Once the diagnosis of eDKA is confirmed, SGLT2is should immediately be discontinued, and treatment should be started including fluid resuscitation, insulin with concomitant glucose infusion, careful electrolyte and glycemia monitoring, and treatment of the underlying trigger if feasible.



Alerte insuffisance rénale

- Dans la maladie rénale chronique, la dapagliflozine peut être initiée tant que DFG >25 ml/min et maintenue en cas de dégradation

ESC 2021

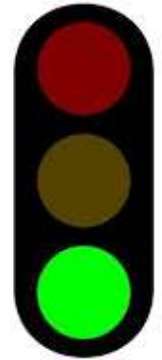
- En cas de déshydratation et insuffisance rénale aiguë, la dapagliflozine doit être suspendue

JACC Heart Fail. 2021 Aug 5;S2213-1779(21)00334-6

Circulation. 2021 Jan 26;143(4):298-309

N Engl J Med 2020;383:1436–1446

Que faire de la dapagliflozine ?



Dans le cas de Mme D, OAP et insuffisance rénale chronique,
donc :

- Maintenir la dapagliflozine
- Suspendre la metformine : risque acidose lactique
- Surveiller risque évolution vers acidocétose euglycémique

Evolution

J3 pic de **troponine 17 500 ng/l**

Coronarographie :

Trois stents actifs dans le tronc commun, la circonflexe proximale et l'IVA proximale

Création d'une fistule artérioveineuse pour dialyse...