



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Article original

Cétose ou acidocétose diabétique euglycémique chez des patients diabétiques de type 2 traités par inhibiteurs du SGLT2 : une série de cas cliniques en Belgique



Diabetic euglycemic ketosis or ketoacidosis in individuals with type 2 diabetes treated by SGLT2 inhibitors: A series of Belgian clinical cases

N. Menghoum^a, P. Oriot^{a,b,*,d}, M.-P. Hermans^c, J.-L. Mariage^{a,d}

^a Département de médecine interne, centre hospitalier de Mouscron, 7700, Mouscron, Belgique

^b Service de diabétologie et endocrinologie, centre hospitalier de Mouscron, 7700 Mouscron, Belgique

^c Service d'endocrinologie et nutrition, cliniques universitaires St-Luc, 1200 Bruxelles, Belgique

^d Service de soins intensifs, centre hospitalier de Mouscron, 7700 Mouscron, Belgique

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 19 décembre 2019

Mots clés :

Inhibiteurs des SGLT-2
 Inhibiteurs du cotransporteur de sodium-glucose 2
 Acidocétose diabétique
 Acidocétose euglycémique diabétique
 Diabète de type 2

R É S U M É

Introduction. – Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) est à une nouvelle classe médicamenteuse qui améliore la prise en charge du diabète de type 2. Les résultats des essais cliniques sur les iSGLT2 ont démontré une réduction des glycémies ainsi qu'une diminution significative de certaines complications cardiovasculaires et rénales liées au diabète. Cependant, des événements indésirables rares tels que l'acidocétose diabétique ont été rapportés au cours de ces essais cliniques et dans la « vraie vie ». Ces acidocétoses étaient atypiques car l'hyperglycémie était peu élevée par rapport aux hyperglycémies de la traditionnelle acidocétose diabétique, d'où leur nom d'acidocétose « euglycémique ». Nous détaillons une série de sept cas survenus dans notre centre associé à la prise d'iSGLT2 chez des diabétiques de type 2.

Méthode. – Les cas ont été colligés de façon systématique rétrospectivement. Sept cas acidocétoses diabétiques « euglycémiques » associées à la prise d'un iSGLT2 ont été identifiées au sein de notre institution entre 2016 et 2019.

Résultats. – Sept dossiers de diabétiques de type 2 (H/F : 5/2) âgés de 51 à 74 ans ont été observés. Tous présentaient des symptômes de l'hypercétonémie (haleine fruitée, nausée, inappétence) et un taux élevé d'acide β -hydroxybutyrique capillaire malgré un taux de glycémie compris entre 112 et 280 mg/dL. Les facteurs de risque de l'acidocétose identifiés étaient : le jeun prolongé, l'infection, la déshydratation et une fonction sécrétoire insulinaire fortement diminuée (selon le modèle HOMA) révélant une insulinopénie endogène préexistante à l'acidocétose.

Conclusion. – L'utilisation croissante des iSGLT2 dans le traitement du diabète de type 2 risque d'entraîner une augmentation du nombre de cas d'acidocétose diabétique « euglycémique ». Il est donc essentiel de savoir reconnaître cette complication potentiellement morbide et de l'éviter si certains facteurs de risques sont présents.

© 2019 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Introduction. – Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2i) are new therapeutic agents that improves the management of type 2 diabetes. Clinical trial results for SGLT2i have shown a reduction in blood glucose levels and a decrease in significant cardiovascular and renal complications related to diabetes. However, rare adverse events such as diabetic ketoacidosis have been reported in these clinical

Keywords:

SGLT-2 inhibitors
 Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors
 Diabetic ketoacidosis

* Auteur correspondant. Service de diabétologie, Mouscron Hospital Centre, avenue de Fécamp 49, 7700 Mouscron, Belgique.

Adresse e-mail : p.orient@chmoucron.be (P. Oriot).

Euglycaemic diabetic ketoacidosis
Type 2 diabetes

trials and in “real life”. These ketoacidosis were atypical because the hyperglycemia was less severe than in traditional acute diabetes, hence the name of “euglycemic” ketoacidosis. We detail a series of local cases associated with the use of SGLT2i in type 2 diabetic patients.

Methods. – This was a retrospective consecutive case study, with a review of medical records from 2016 to 2019. We identified 7 single episodes of “euglycemic” ketoacidosis associated with SGLT2i use in individuals with type 2 diabetes.

Results. – Seven cases of type 2 diabetic individuals (M/F: 5/2) aged from 51 to 74 years old were analysed. All had symptoms of hyperketonemia (fruity smelling breath, nausea or lack of appetite) and an increase level of capillary β -hydroxybutyric acid despite a glycaemia between 112 and 280 mg/dL. The risk factors for ketoacidosis identified in these patients were: prolonged fasting, infection, dehydration and significantly decreased insulin secretory function (according to the HOMA model), revealing endogenous insulinopenia before ketoacidosis.

Conclusion. – The increasing use of SGLT2i in individuals with type 2 diabetes is likely to increase the number of ketoacidosis cases. It is essential to recognise this complication and prevent it according to each patient's risk factors.

© 2019 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Des nouvelles classes thérapeutiques, notamment les gliflozines ou inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) sont commercialisées en Belgique depuis 2015 et recommandées dans la prise en charge du diabète de type 2 (DT2) [1]. Les iSGLT2 disponibles sont la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine. Ces nouvelles molécules inhibent la réabsorption physiologique du glucose et du sodium au niveau rénal, ce qui entraîne une augmentation de la glycosurie et de la natriurèse. Les résultats des essais cliniques de sécurité cardiovasculaire ont montré, qu'au-delà de la diminution de la glycémie, les iSGLT2 permettaient aussi une amélioration significative du pronostic cardiovasculaire des patients, avec une réduction du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et un ralentissement de la progression des pathologies rénales chroniques liées ou non au diabète [2–4]. Cependant, ces médicaments présentent certains effets indésirables comme les infections cutanées uro-génitales (principalement des mycoses), des effets liés à la déplétion volémique, des fractures, la gangrène de Fournier et l'acidocétose diabétique (ACD) euglycémique (eu) [5].

L'ACD est caractérisée par la triade : hyperglycémie, acidose métabolique à trou anionique élevé et accumulation de corps cétoniques (majoritairement acides β -hydroxybutyriques et acétoacétiques). Dans les cas classiques d'ACD, la glycémie est comprise entre 350 et 1000 mg/dL [6,7]. Toutefois, certains cas d'ACD peuvent présenter un niveau glycémique moindre (< 250 ou 300 mg/dL) voire même normal, elles sont décrites comme : ACD euglycémiques (ACDeu) [8]. Ces ACDeu se rencontrent essentiellement chez des diabétiques de type 1, mais plus récemment aussi, suite à l'utilisation d'iSGLT2, et ce quel que soit le type de diabète 1 ou 2 [9]. Cette absence d'hyperglycémie sévère conduit souvent à un retard ou à des errances de diagnostic. Nous rapportons une série de cas d'ACDeu survenus chez 7 patient(e)s diabétiques de type 2 traités par iSGLT2, observés dans notre institution entre 2016 et 2019.

2. Méthodes de recherche

Les cas ont été colligés par les auteurs sur la base d'une expérience fortuite, de façon rétrospective, avec évaluation systématique rétrospective des dossiers cliniques.

3. Résultats

Le [Tableau 1](#) présente les caractéristiques cliniques et biologiques des sept patient(e)s diabétique de type 2 ayant présenté un épisode d'ACDeu associé à la prise d'iSGLT2. Les cas de chaque patient sont résumés ci-dessous.

3.1. Cas cliniques

3.1.1. Cas 1

Un homme de 52 ans diabétique de type 2 depuis 2002 s'était présenté aux urgences pour des douleurs thoraciques constrictives avec nausées et vomissements. Son traitement consistait en metformine 850 mg 3×, dapagliflozine 10 mg 1× et répaglinide 1 mg 3×. L'ECG présentait un sus-décalage du segment ST en territoire inférieur. Le patient a été admis en unité de soins intensifs (USI) pour ischémie myocardique et a bénéficié d'une angioplastie coronarienne. Durant son séjour, le patient avait été maintenu à jeun et le biguanide suspendu afin de prévenir une éventuelle acidose lactique sur insuffisance rénale après injection de produit de contraste (la dapagliflozine et la répaglinide avaient été maintenues). À l'examen clinique en USI, on retenait une haleine cétonique, un indice de masse corporelle (IMC) à 29,7 kg/m² et une TA à 140/80 mmHg. La biologie détaillée dans le [Tableau 1](#) montrait une glycémie non à jeun à 238 mg/dL, une HbA_{1c} à 9,4 %, des β -hydroxybutyrates à 1,9 mmol/L (< 0,6 mmol/L), trou anionique 19 mmol/L (< 10 mmol/L). L'échantillon urinaire montrait une glycosurie élevée à 6879 mg/dL (1–15 mg/dL) et des corps cétoniques fortement positifs. La cétose s'est résolue après 48 heures d'arrêt de l'iSGLT2, d'insulinothérapie sous-cutanée et réhydratation intraveineuse.

3.1.2. Cas 2

Un homme de 72 ans diabétique de type 2 depuis 2004, ayant comme antécédents deux infarctus du myocarde (1995 et 2002), un pontage coronarien (2003), un syndrome d'apnée du sommeil, s'était présenté à la consultation d'endocrinologie pour un diabète déséquilibré. Son traitement consistait en metformine 850 mg 3×, glicazide 60 mg 1× (arrêté 3 mois plutôt) et remplacé par empagliflozine 25 mg 1×, simvastatine 40 mg 1×, ramipril 5 mg 1× et bisoprolol 5 mg 1×. À l'anamnèse, il décrivait de l'asthénie, de la polyurie et une perte pondérale de 5 kg. L'IMC était à 31 kg/m² et la TA 130/80 mmHg. À la biologie, la glycémie non à jeun était à 280 mg/dL, l'HbA_{1c} à 8,8 %, les β -hydroxybutyrates à 3,0 mmol/L (< 0,6 mmol/L). La prise en charge thérapeutique avait consisté en

Tableau 1

Caractéristiques des sept patients ayant présenté une acidocétose diabétique euglycémique associée à un traitement par iSGLT2 entre décembre 2016 et juillet 2019.

Patients	1	2	3	4	5	6	7
Âge (années)	52	72	71	74	73	51	74
Sexe	Homme	Homme	Femme	Homme	Femme	Homme	Homme
Durée du diabète (années)	17	4	3	17	15	9	14
Histoire familiale de diabète	ND	Oui	ND	Oui	Oui	Oui	Oui
Antécédent cardiovasculaire	SCA	SCA	Néant	AVC, coronaropathie	Néant	Néant	Néant
Antécédent de DFG < 60, micro- ou macroalbuminurie	Non	Non	Non	Non	Macroalbuminurie	Macroalbuminurie	Microalbuminurie
HbA _{1c} [% (mmol/mol)] à l'admission	9,4 (77,4)	9,0 (73,4)	9,4 (80)	8,7 (72,2)	8,2 (66,6)	13,4 (123,5)	5,6 (38,6)
Glycémies lors de l'ACDeu (mg/dL)	238	280	112	178	198	157	151
C-peptide (0,28–1,42 nmol/L)	0,6	1,21	1,14	1	0,2	0,55	0,2
HOMA-β (%)	20,4	30,4	120,2	48,8	12	38,3	20
HOMA-S (%)	53,3	22,4	37,3	36,6	175,3	69,2	192
Produit HOMA hyperbolique βxS (%) (100 %)	11	7	45	18	21	27	38
HOMA-IR	1,88	4,46	2,68	2,73	0,57	1,45	0,52
IMC (kg/m ²)	29,7	31	23	34	24	32,6	25,8
iSGLT2 (dose en mg)	Dapagliflozine (10)	Empagliflozine (25)	Empagliflozine (10)	Canagliflozine (100)	Empagliflozine (25)	Empagliflozine (25)	Empagliflozine (10)
Autres médicaments (dose en mg)	Metformine (850) Répaglinide (1)	Metformine (850) Acénocoumarol simvastatine (40) Ramipril (5) Bisoprolol (5)	Metformine (850) Rivaroxaban (20) Pantoprazole (40) Bumétanide (2) Spironolactone (25) Bisoprolol (5)	Metformine (850) Simvastatine (20) Ramipril (2,5) Diltiazem aspirine (80)	Metformine (850) Pioglitazone (30) Magnésium aspirine (80) Daflon (500)	Metformine (850) Alogliptine (25) Rosuvastatine (20) Flupenthixol (10) Aspirine (80) Escitalopram, fénofibrate, pantoprazole (40)	Ramipril (10) Atorvastatine (20) Aspirine (80)
Insulinothérapie	Non	Non	Interrompue	Oui	Non	Discontinue	Oui
Durée de traitement par iSGLT2 (jours)	540	90	2	870	15	875	1095
Facteurs de risque additionnels	Jeûne		Jeûne	Septicémie	Jeûne/infection urinaire	Jeûne	Jeûne
pH (7,31 à 7,42)	7,4	ND	7,6	7,2	7	7,3	7,4
pCO ₂ (35 à 45 mmHg)	28,9	ND	28,8	20,1	6,9	29,6	40
Bicarbonates (20 à 30 mEq/L)	22	ND	18	10,3	< 5	19	28
β-hydroxybutyrate capillaires (< 0,6 mmol/L)	1,9	3	1,6	6	6,4	6,4	1,3
Trou anionique (< 10 mmol/L)	19	ND	21	19	30	17	18
Lactates (0,5 à 1,6 mmol/L)	1,2	ND	1,15	1,4	2,1	1,2	1,4
Créatinine (0,6 à 1,3 mg/dL)	0,85	1,32	0,78	0,48	1,33	0,86	1
Prise en charge	USI	Ambulatoire	USI	USI	USI	Service de médecine interne	USI/service médecine interne

ND : non disponible ; SCA : syndrome coronarien aigu ; AVC : accident vasculaire cérébral ; USI : unité de soins intensifs ; HOMA : Homeostasis Model Assessment of insulin resistance ; IMC : indice de masse corporelle ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; HbA_{1c} : hémoglobine A_{1c} ; ACDeu : acido cétose diabétique euglycémique.

l'arrêt immédiat de l'empagliflozine, remplacé par une injection d'insuline glargine U100. Le patient n'a pas souhaité être hospitalisé et a été pris en charge en ambulatoire.

3.1.3. Cas 3

Une femme de 71 ans diabétique de type 2 depuis 2016, traité par des mesures hygiéno-diététiques simples (HbA_{1c} moyenne à 7,2 % en 2018), connue pour hypothyroïdie et insuffisance cardiaque a été admise aux urgences pour une mise au point de palpitations et syncope. Son traitement comporte rivaroxaban 20 mg 1 ×, pantoprazole 40 mg 1 ×, bumétanide 2 mg 1 ×, spironolactone 25 mg 1 ×, et bisoprolol 5 mg 1 ×. L'examen clinique était normal, l'IMC à 23 kg/m², la tension artérielle à 170/70 mmHg. La patiente est restée en surveillance prolongée. Vu les antécédents de la patiente, le diabète a été traité d'emblée par une bithérapie orale metformine et empagliflozine. Au deuxième jour, la patiente a présenté des nausées, une gêne épigastrique et une perte d'appétit. La

biologie montrait une glycémie non à jeun à 112 mg/dL, une HbA_{1c} élevée à 9,4 %, des β-hydroxybutyrate à 1,6 mmol/L (< 0,6 mmol/L), un trou anionique 21 mmol/L (< 10 mmol/L). L'iSGLT2 a été interrompu et un traitement par hydratation intraveineuse associée à une insulinothérapie a été initié. La cétonémie s'est corrigée en 24 heures, avec résolution des plaintes digestives.

3.1.4. Cas 4

Un homme de 74 ans présentait comme antécédents un diabète de type 2 depuis 2009, une polyneuropathie des membres inférieurs, un accident vasculaire cérébral, une cardiopathie ischémique, une embolie pulmonaire, un syndrome d'apnée du sommeil, une pancréatite et une cholécystectomie. Il a été admis en USI pour altération de l'état général, dyspnée et inappétence depuis quelques jours. Il se plaignait d'otalgie gauche et de pétéchies au niveau de l'abdomen et des membres inférieurs. Son traitement consistait en aspirine 80 mg 1 ×, ramipril 2,5 mg, simvastatine

20 mg 1×, diltiazem 200 retard, et canagliflozine 100 mg 1× (depuis deux ans et demi) associée à la metformine 850 mg 2× et une insuline basale glargine U300. À l'examen clinique, il était fébrile à 39°C et obnubilé. L'IMC était à 34 kg/m². À la biologie, il existait une thrombopénie sévère sans anémie et un important syndrome inflammatoire. La glycémie non à jeun était à 178 mg/dL, l'HbA_{1c} à 8,7 %, les β-hydroxybutyrate à 6 mmol/L (<0,6 mmol/L). Il y avait une acidose métabolique avec un pH à 7,2 (7,35 à 7,45) sans lactate ni insuffisance rénale associée, un trou anionique à 19 mmol/L (<10 mmol/L). L'échantillon d'urine montrait une glycosurie importante à 3881 mg/dL (1–15 mg/dL) et une présence de corps cétoniques. Durant son séjour à l'USI, outre l'ACDeu, une leucémie lymphoblastique aiguë a été diagnostiquée, ainsi qu'une septicémie à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A. La canagliflozine fut interrompue et l'ACDeu traitée par hydratation intraveineuse et insulinothérapie. La cétonémie a été normalisée après 48 h.

3.1.5. Cas 5

Une femme de 73 ans était admise en USI pour polypnée et altération de l'état de conscience. Depuis 4 jours, elle présentait des douleurs épigastriques, nausées, vomissements et une perte pondérale rapide de 6 kilos. Son principal antécédent était un diabète de type 2 depuis 2004 non compliqué. De 2011 à 2016, les HbA_{1c} sont inférieures à 7,0 %. Le traitement consistait en de l'aspirine 80 mg 1×, pioglitazone 30 mg 1×, metformine 850 mg 3×, empagliflozine 25 mg 1×, daflon 500 mg 1× et du magnésium. La patiente avait débuté l'empagliflozine 15 jours au préalable en remplacement du répaglinide, suite à une analyse montrant une majoration de l'HbA_{1c}. Cliniquement, elle avait une forte haleine cétonique, une déshydratation, un IMC à 24 kg/m², une tachycardie régulière à 110 battements par minute et une hypertension à 210/100 mmHg. La biologie montrait une glycémie non à jeun à 198 mg/dL, une HbA_{1c} à 8,2 %, des β-hydroxybutyrate à 6,4 mmol/L (<0,6 mmol/L), une acidose sévère avec pH à 7,0 (7,35 à 7,45) et un trou anionique > 30 mmol/L (<10 mmol/L). La glycosurie était très importante à 1382 mg/dL (1–15 mg/dL) avec corps cétoniques positifs et une leucocyturie modérée avec à la culture un *E. coli*. La prise en charge a consisté en l'arrêt de l'empagliflozine, hydratation et insulinothérapie par pompe intraveineuse. L'ACDeu a été rapidement amélioré et la cétonémie s'est corrigée après 48 heures. La patiente a été ultérieurement traitée par metformine et insuline basale glargine U100.

3.1.6. Cas 6

Un homme de 51 ans diabétique de type 2 découvert en 2010, d'emblée insulinorequérant suite à des pancréatites aiguës récurrentes sur hypertriglycéridémie majeure, a été admis à l'hôpital pour une nouvelle poussée de pancréatite aiguë sur hyperlipémie sévère (triglycérides > 7000 mg/dL). Il se plaignait de gêne abdominale, nausées et asthénie et a été maintenu à jeun durant son séjour du fait de la pancréatite. Son traitement consistait en rosuvastatine 20 mg 1×, flupenthixol 10 mg 1×, escitalopram, metformine 850 mg 1×, pantoprazole 20 mg, fénofibrate 200 mg 1×, aloglipatine 25 mg 1×, acide acétylsalicylique 80 mg 1×, empagliflozine 25 mg et insuline basale glargine U300. Il présentait un état de déshydratation, l'IMC était 32,6 kg/m². La glycémie non à jeun était à 157 mg/dL avec une HbA_{1c} à 13,4 %, des β-hydroxybutyrate à 6,4 mmol/L (<0,6 mmol/L), avec pH 7,33 (7,35 à 7,45), un trou anionique 17 mmol/L (<10 mmol/L). La glycosurie était à 6683 mg/dL (1–15 mg/dL) avec des corps cétoniques positifs. L'empagliflozine a été arrêtée et l'ACDeu traitée par hyperhydratation intraveineuse et insulinothérapie. La cétonémie a été corrigée en 72 h.

3.1.7. Cas 7

Un homme de 74 ans présentait un diabète de type 2 depuis 2005 compliqué de polyneuropathie, rétinopathie et microalbuminurie sans insuffisance rénale. Il consommait chroniquement de l'alcool. Il était admis en oncologie pour une seconde cure de chimiothérapie TPF (Taxotère-Cisplatine-5FU®) dans le cadre d'un traitement d'un carcinome épidermoïde pulmonaire découvert 6 semaines auparavant. À l'admission, il ne présentait aucune plainte. Son traitement consistait en acide acétylsalicylique 80 mg 1×, ramipril 10 mg 1×, atorvastatine 40 mg 1×, vitamines B12 et D, empagliflozine 10 mg 1× (depuis 2016), associé à une insuline basale glargine U100 (débutée en 2010). À l'examen clinique, il a perdu 16 kg en 6 semaines (IMC à 25,8 kg/m²). Il présentait des adénopathies cervicales. Son séjour hospitalier a été prolongé suite à des épisodes syncopaux hypotensifs liés à une hémorragie digestive aiguë sur ulcères bulbaires. Le patient est resté à jeun après la fibroscopie gastrique et a été transféré à l'USI pour surveillance hémodynamique. De retour dans le service d'oncologie, il présentait des nausées et une inappétence. La biologie montrait une anémie à 9,2 g/dL (14 à 18 g/dL), une glycémie à jeun à 151 mg/dL avec HbA_{1c} à 5,6 % et des β-hydroxybutyrate à 1,3 mmol/L (<0,6 mmol/L). Le pH était à 7,4 (7,35 à 7,45), le trou anionique à 18 mmol/L (<10 mmol/L). L'empagliflozine a été interrompue et la cétose traitée par hydratation intraveineuse et insulinothérapie. La cétonémie a disparu après 24 h.

4. Discussion

Plusieurs cas d'ACDeu ont été rapportés dans la littérature chez des patients diabétiques de type 2 traités par iSGLT2 au cours d'essais cliniques et/ou après commercialisation de ces agents [10,11]. Nous rapportons 7 cas d'ACDeu survenues chez des patients DT2 traités par iSGLT2 au cours d'une période relativement courte dans un seul centre. Nous avons formellement exclu les autres causes d'acidose métabolique avec trou anionique élevé, telles l'acidose lactique (qui peut occasionnellement être induite par la metformine, en particulier chez des insuffisants rénaux). Les patients concernés avaient une lactatémie normale, à l'exception du cas n° 5, chez lequel le taux était légèrement élevé (Tableau 1). Comme le montre clairement cette série, l'ACDeu se présente avec les mêmes symptômes que l'ACD classique : tachypnée, haleine cétonique, confusion, soif, vomissements, douleurs abdominales, nausées, perte d'appétit et asthénie [6,7]. Dans nos observations, l'ACDeu se caractérise par des glycémies à l'admission < 300 mg/dL, à trou anionique élevé et une accumulation de corps cétoniques (acide β-hydroxybutyrique). L'usage de tests capillaires a été utile, l'acide β-hydroxybutyrique ayant été mesuré à l'aide de bandelettes réactives FreeStyle Precision® (Blood β-Ketone), étalonnées pour refléter le β-hydroxybutyrate plasmatique. Il faut cependant savoir que des résultats confondants de β-hydroxybutyrate faussement bas peuvent exister chez des patients déshydratés, hypotendus, en état de choc ou présentant un syndrome hyperosmolaire hyperglycémique (cf. notice FreeStyle Precision®). Dans notre série, toutes les cétones plasmatiques étaient élevées > 0,6 mmol/L chez les patients traités par iSGLT2 et ayant présenté un tableau clinique compatible avec l'ACDeu. Les présentations d'ACDeu que nous avons rapportées rejoignent étroitement celles décrites précédemment par différents auteurs [12,13].

4.1. Quel est l'ampleur de cet effet indésirable ?

L'essai clinique longitudinal à large échelle, portant sur l'empagliflozine (EMPA-REG OUTCOME) a révélé une incidence d'ACDeu de 0,1 vs 0,1 %, entre les groupes empagliflozine et

placebo [2], cette incidence était augmentée dans une autre étude portant sur la canagliflozine, soit 0,6 vs 0,3 évènement par 1000 patients-année (programme CANVAS) [3], ainsi que dans DECLARE-TIMI, avec une incidence plus élevée entre dapagliflozine et placebo à 0,3 vs 0,1 % [4]. En pratique, la survenue d'ACDeu sous iSGLT2 reste cependant rare chez les patients DT2, avec une incidence d'environ 0,5 % (~5 cas pour 1000 personnes-années), contrairement aux patients diabétiques de type 1, dont la survenue d'ACDeu sous iSGLT2 est plus fréquente avec une incidence de l'ordre de 6 à 20 % (soit 60 à 200 cas par 1000 personnes-années) [14]. Aux États-Unis, la base de données de la FDA colligeant les événements indésirables a identifié entre mars 2013 et mai 2015, 73 cas d'ACDeu chez des patients diabétiques traités par iSGLT2 [15]. Selon une étude de l'Agence européenne des médicaments (EMA), un total de 101 cas d'ACDeu a été rapporté parmi des patients DT2 traités par iSGLT2 ; 63 cas ont été signalés sous canagliflozine, 34 sous dapagliflozine, et 4 sous empagliflozine [16].

Dans une publication récente du *NEJM*, Fralick et al. ont étudié la survenue d'ACDeu entre 2013–2014 chez des patients nouvellement traités par iSGLT2, avec comme comparateur un groupe sous inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4 ou gliptines) ; ils ont trouvé un sur-risque absolu de 2,2 (IC95 % : 1,4 à 3,6) de développer une ACDeu suite à l'utilisation d'iSGLT2 [17]. Une étude menée en Suède et au Danemark a évalué l'association entre l'utilisation d'iSGLT2 et des événements indésirables en comparant une cohorte de 17213 patients sous iSGLT2 (dapagliflozine 61 % ; empagliflozine 38 % ; canagliflozine 1 %) par rapport à 17213 patients sous agonistes du *glucagon like peptide-1* (GLP1). L'utilisation d'iSGLT2, par rapport aux agonistes des récepteurs du GLP1, a été associée à un sur-risque d'ACDeu de 2,14 (IC95 % : 1,0 à 4,4) [18].

À l'instar de la littérature [19], les ACDeu survenues chez nos patient(e)s ont été associées à des facteurs prédisposant, notamment la déshydratation, le jeûne prolongé, l'infection parfois sévère et l'arrêt ou réduction trop rapide des doses d'insuline chez des patients diabétiques de type 2. Ces derniers avaient une carence en insuline endogène comme nous l'avons démontré en utilisant l'Homeostatic Model Assessment (HOMA), Il s'agit d'un modèle mathématique qui permet de caractériser les anomalies de la sensibilité et de la sécrétion insulinaire à partir des concentrations de glucose et de c-peptide (HOMA2 Calculator, version 2.2.3, Diabetes trials unit, université d'Oxford) (Tableau 1). Par ailleurs, l'ACDeu associée aux iSGLT2 peut se produire à n'importe quelle durée d'utilisation de l'iSGLT2 [16]. Dans notre série, les ACDeu survenaient entre 2 à plus de 1000 jours du début du traitement. Dès lors, il faut se méfier du risque d'ACDeu qui peut survenir chez des patients DT2 ayant un déficit sévère en insuline endogène et relevant d'une insulinothérapie retardée. En effet, parmi les patients diagnostiqués DT2, il peut s'avérer qu'il s'agisse en réalité de cas de diabète de type 1 non révélé, comme l'ont montré les données au long cours de l'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) : 11,2 % des DT2 ont été reclassés comme présentant un diabète Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) [20]. Dans notre série, deux patients avaient une faible sécrétion d'insuline résiduelle selon le modèle HOMA (Tableau 1 : cas 5 et 7), cependant leur statut auto-immun n'a pas été analysé pour confirmer la présence d'un diabète de type 1. En cas de suspicion d'ACDeu, les patients doivent bénéficier d'une évaluation incluant un dosage des corps cétoniques sanguins (β -Hydroxybutyrate), une mesure de pH, de bicarbonate, un calcul du trou anionique. Quant à la prise en charge de l'ACDeu, comme l'indique Danne et al. dans le consensus international sur la prise en charge du risque de l'ACD chez les patients traités par iSGLT2, elle n'est pas différente de celle d'une ACD classique [21] et consiste en l'interruption immédiate et définitive de l'iSGLT2, en l'administration d'insuline, associés à un apport hydrique et de glucose suffisant afin de réduire la cétonémie.

4.2. Mécanismes potentiels de l'acidocétose diabétique induite par iSGLT2

Bien que la physiopathologie ne soit pas clairement identifiée, certains auteurs suggèrent des mécanismes expliquant la relation entre les iSGLT2 et l'ACDeu. Les iSGLT2 sont par leur mode d'action à l'origine d'une glycosurie importante diminuant la glycémie et stimulant la sécrétion de glucagon. Afin d'éviter l'hypoglycémie, les besoins en insuline endogènes (ou exogènes) diminuent, une réduction de l'insulinémie suite à l'utilisation d'iSGLT2 peut induire une lipolyse accrue et une cétogenèse hépatique.

Dans notre série, nous avons pu estimer à partir des glycémies et c-peptides, l'index HOMA. L'index HOMA se définit comme un produit hyperbolique qui évalue la capacité sécrétoire résiduelle en insuline des cellules β pancréatique pour un patient donné. Normalement, ce produit $\beta \times S$ (β : sécrétion d'insuline $\times S$: sensibilité à l'insuline) vaut 100 %. Chez tous nos patients, les produits HOMA $\beta \times S$ étaient diminués voire effondrés, témoignant d'un déficit substantiel en sécrétion d'insuline (Tableau 1).

Toutefois, pour développer une cétose importante, il faut d'autres facteurs aggravants.

D'après la littérature, l'ACDeu va survenir préférentiellement chez des patients ayant un profil caractéristique, avec sécrétion résiduelle en insuline faible ou une absence comme par exemple : diabète de type 2 avec c-peptide bas et/ou LADA, une pancréatite aiguë ou chronique, ou bien lors d'affections anorexigènes, une déshydratation sévère, un sepsis, ou lors d'une chirurgie ou d'une intoxication alcoolique [22].

Des travaux récents ont démontré que la cétogenèse pouvait être induite par d'autres mécanismes qu'une diminution de l'insulinémie. Ainsi la phlorizine, un inhibiteur non sélectif des cotransporteurs SGLT1 et SGLT2, peut augmenter la réabsorption tubulaire rénale d'un corps cétonique, l'acétoacétate [23]. D'autres mécanismes ont également été proposés, comme une augmentation secondaire des taux circulants de glucagon induite par les iSGLT2 [22,24,25]. Les iSGLT2 augmenteraient l'expression du gène du préproglucagon, en agissant directement sur les cellules α pancréatiques [22,26]. Cette hyper-glucagonémie, en agissant au niveau hépatique, favoriserait la sécrétion de kisspeptin-1, qui à son tour inhibe la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose. L'augmentation du taux de glucagon plasmatique associée à l'utilisation d'iSGLT2 peut donc potentiellement réduire l'insulinémie en diminuant la sécrétion endogène par les cellules β pancréatiques via différents mécanismes [27].

Enfin, des auteurs ont rapporté, dans une étude récente menée chez des rats traités par iSGLT2, que l'hypovolémie induite par la diurèse accrue génère une activation directe du récepteur β_1 -adrénergique, entraînant une libération de glucagon, une sécrétion d'hormones contre-régulatrices (cortisone et catécholamines), aggravant la lipolyse et la cétogenèse [28]. Ces situations peuvent être rencontrées lors d'intervention chirurgicale, d'hémorragie ou sepsis sévère. Par conséquent, la diminution de la sécrétion d'insuline (ou hypo-insulinémie relative), l'hyper-glucagonémie et la clairance rénale réduite des cétones pourrait favoriser la cétose sous iSGLT2.

5. Conclusions

L'utilisation croissante des iSGLT2 chez les patients atteints de DT2 pourrait dans certaines situations être associée à un risque augmenté d'incidence d'ACDeu. Les professionnels de la santé doivent d'avantage envisager ce diagnostic chez les patients prenant ces médicaments et qui présentent des symptômes tels que faiblesse, nausées, vomissements, douleurs abdominales et déshydratation. Les iSGLT2 doivent être utilisés avec prudence chez les patients

présentant certains facteurs de risques pré-disposants à l'ACDeu. La recherche de cétonurie ou de cétonémie devrait être entreprise chez ces patients présentant des symptômes de cétose, même en l'absence d'hyperglycémie franche.

Contributions des auteurs

N.M. et P.O. ont contribué de manière égale à l'analyse et à l'interprétation des données et à la rédaction.

P.O., J.L.M. et M.P.H. révisé et analysé le manuscrit.

P.O. est le garant du contenu.

En outre, tous les auteurs ont approuvé l'article définitif.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2019;61(12):2461–98.
- [2] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.
- [3] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–57.
- [4] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–57.
- [5] Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18(4):295–311.
- [6] Daugirdas JT, Kronfol NO, Tzamaloukas AH, Ing TS. Hyperosmolar coma: cellular dehydration and the serum sodium concentration. *Ann Intern Med* 1989;110(11):855–7.
- [7] Fulop M, Tannenbaum H, Dreyer N. Ketotic hyperosmolar coma. *Lancet* 1973;22.2(7830):635–9.
- [8] Munro JF, Campbell IW, McCuish AC, Duncan LJ. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Br Med J* 1973;2(5866):578–80.
- [9] D'Elia JA, Segal AR, Bayliss GP, Weinrauch LA. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and acidosis in patients with type 2 diabetes: a review of US FDA data and possible conclusions. *Int J Nephrol Reno Vasc Dis* 2017;15(10):153–8.
- [10] Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Griffen SC, Tschöpe D, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24-week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(11):864–76.
- [11] Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 inhibitors: a systematic review of diabetic ketoacidosis and related risk factors in the primary literature. *Pharmacotherapy* 2017;37(2):187–94.
- [12] Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1687–93.
- [13] Hine J, Paterson H, Abrol E, Russell-Jones D, Herring R, et al. SGLT inhibition and euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:503–4.
- [14] Wang ZH, Kihl-Selstam E, Eriksson JW. Ketoacidosis occurs in both Type 1 and Type 2 diabetes – a population-based study from Northern Sweden. *Diabetic Med* 2008;25:867–70.
- [15] FDA Drug Safety Communication. FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. [Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm>. 15-05-2015].
- [16] EMA. Review of diabetes medicines called SGLT2 inhibitors started: risk of diabetic ketoacidosis to be examined; 2016 [accessed 6 Mar 2016] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_20/Procedure_started/WC500187926.pdf.
- [17] Fralick M, Schneeweiss S, Paterno E. Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 inhibitor. *N Engl J Med* 2017;376(23):2300–2.
- [18] Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 2018;363:k4365.
- [19] FDA Drug Safety Communication. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm> [Accessed on June 18, 2015].
- [20] Maddaloni E, Coleman RL, Pozzilli P, Holman RR. Long-term risk of cardiovascular disease in individuals with latent autoimmune diabetes in adults (UKPDS 85). *Diabetes Obes Metab* 2019;21(9):2115–22.
- [21] Danne T, Garg S, Peters AL, Buse JB, Mathieu C, Pettus JH, et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care* 2019;42(6):1147–54.
- [22] Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(8):2849–52.
- [23] Cohen JJ, Berglund F, Lotspeich WD. Renal tubular reabsorption of acetoacetate, inorganic sulfate and inorganic phosphate in the dog as affected by glucose and phlorizin. *Am J Physiol* 1956;184:91–6.
- [24] Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014;124:499–508.
- [25] Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 2014;124:509–14.
- [26] Foster DW. Malonyl-CoA: the regulator of fatty acid synthesis and oxidation. *J Clin Invest* 2012;122:1958–9.
- [27] Song WJ, Mondal P, Wolfe A, Alonso LC, Stamateris R, Ong BW, et al. Glucagon regulates hepatic kisspeptin to impair insulin secretion. *Cell Metab* 2014;19:667–81.
- [28] Perry RJ, Rabin-Court A, Song JD, Cardone RL, Wang Y, Kibbey RG, et al. Dehydration and insulinopenia are necessary and sufficient for euglycemic ketoacidosis in SGLT2 inhibitor-treated rats. *Nat Commun* 2019;10(1):548.