

Acidocétose euglycémique: une complication des inhibiteurs du SGLT2

Drs AKI MIZUNO^a, SANAZ LOLACHI^a et ALAIN PERNET^b

Rev Med Suisse 2017; 13: 1164-7

Les inhibiteurs du SGLT2 (*sodium-glucose cotransporter 2*) sont une nouvelle catégorie d'antidiabétiques oraux recommandés récemment pour le traitement du diabète de type 2. Leur mécanisme d'action (inhibition de la réabsorption du glucose au niveau rénal) et le fait qu'ils n'induisent pas d'hypoglycémie (en monothérapie) rendent leur profil intéressant. Cependant, plusieurs effets indésirables ont été décrits depuis leur apparition, dont le plus grave est une acidocétose euglycémique. Dans cet article, nous revoyons à la lumière d'un cas les mécanismes probables de cet effet secondaire et les recommandations d'utilisation des inhibiteurs du SGLT2.

Euglycemic ketoacidosis: a complication of SGLT2 inhibitors

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors constitute a new category of oral antidiabetics recently indicated for the treatment of type 2 diabetes. Their mechanism of action (inhibition of renal reabsorption of glucose) and the fact that they do not induce hypoglycemia (as monotherapy) make their clinical use interesting. Various adverse events have however been reported regarding these drugs with the euglycemic ketoacidosis being the most serious. In this article we aim to review the possible mechanism of this side effect and recommendations for use of SGLT2 inhibitors by means of a case report.

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une maladie classiquement traitée par des médicaments agissant sur la sécrétion d'insuline ou favorisant l'action de l'insuline. Parmi les nouveaux antidiabétiques oraux, les inhibiteurs du SGLT2 (*sodium-glucose cotransporter 2*) constituent une classe de médicaments possédant un mécanisme d'action extrapancréatique indépendant de l'insuline, agissant sur l'homéostasie du glucose au niveau rénal.¹ L'absence d'hypoglycémie en monothérapie, la perte pondérale et la baisse de la pression artérielle sont des effets attrayants des inhibiteurs du SGLT2 dans le traitement du diabète de type 2.² Toutefois, les patients sous traitement d'inhibiteurs du SGLT2 encourent un risque augmenté d'infections urogénitales et également plusieurs cas d'acidocétose euglycémique ont été décrits.³ C'est sur cette dernière

complication que nous allons nous pencher en signalant un nouveau cas d'acidocétose euglycémique sous inhibiteur du SGLT2 admis dans notre service.

Vignette clinique

Un patient de 66 ans polyvasculaire, cardiopathe et diabétique de type 2, traité par empagliflozine (Jardiance), est hospitalisé pour une ostéomyélite sur mal perforant plantaire, compliquée d'un sepsis avec bactériémie à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (MSSA). Un remplissage volémique a initialement été nécessaire, se compliquant d'une détresse respiratoire sur œdème pulmonaire aigu iatrogène. Dans le contexte de cette insuffisance respiratoire, une gazométrie est réalisée et révèle fortuitement une acidose métabolique à trou anionique augmenté: pH 7,26 (norme 7,38-7,42); HCO₃ 17 mmol/l (norme 22-26 mmol/l). La glycémie capillaire est de 11 mmol/l et la cétonémie s'élève à 3 mmol/l (norme <0,6 mmol/l). Le diagnostic d'acidocétose diabétique euglycémique sous traitement d'inhibiteur du SGLT2 est alors retenu et la situation métabolique se corrige rapidement après l'administration sous-cutanée d'insuline rapide.

Après complément d'anamnèse, il s'avère que le patient était traité quelques mois auparavant par de l'insuline (Lantus) qui a été interrompue suite à l'introduction de l'empagliflozine par son médecin traitant. Dans ce contexte, l'arrêt de l'insuline, associé à un état septique, est donc probablement à l'origine du phénomène d'acidocétose diabétique euglycémique sous empagliflozine.

INHIBITEURS DU SGLT2

La réabsorption rénale de glucose repose à 90% sur le SGLT2 au niveau du segment S1 des tubules proximaux, alors que les 10% restants sont réabsorbés par le SGLT1 (*sodium-glucose cotransporter 1*) dans le segment S3.⁴⁻⁶ Les inhibiteurs du SGLT2 disponibles en Suisse sont résumés dans le **tableau 1**.

Par l'inhibition de la réabsorption tubulaire du glucose, les inhibiteurs du SGLT2 induisent une diminution de la glycémie plasmatique ainsi qu'une baisse de l'hémoglobine glyquée, avec un très faible risque d'hypoglycémie au vu de leur mécanisme d'action indépendant de l'insuline.^{1,7} De plus, l'effet

^aService de médecine interne générale, ^bUnité de diabétologie, Hôpital de La Tour, Avenue J.-D. Maillard 3, 1217 Meyrin
aki.mizuno@latour.ch | sanaz.lolachi@latour.ch | alain.pernet@latour.ch

TABLEAU 1

Inhibiteurs du SGLT2 disponibles en Suisse

Molécules	Nom commercial	Combinaison avec la metformine
Canagliflozine	Invokana	Vokanamet
Dapagliflozine	Forxiga	Xigduo XR
Empagliflozine	Jardiance	Jardiance MET

SGLT2: sodium-glucose co-transporter 2.

glycosurique des inhibiteurs du SGLT2 favorise une perte pondérale modeste par la déperdition calorique sous forme de glucose dans l'urine. De multiples effets positifs peuvent être associés à cette baisse de poids, comme l'amélioration de la dyslipidémie, de l'hypertension, de la résistance à l'insuline et de la stéatose hépatique non alcoolique (NASH).^{1,7-9}

L'étude EMPA-REG OUTCOME, publiée en 2015,¹⁰ a montré des résultats spectaculaires dans une population de diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Cette étude multicentrique, randomisée, contrôlée en double insu (n=7020) a démontré une diminution de 38% de la mortalité cardiovasculaire dans le groupe sous empagliflozine comparativement au placebo.

Un effet néphroprotecteur est également montré par la réduction du flux du glucose à travers les cellules du tubule rénal proximal.⁵ Des études suggèrent que chez les patients diabétiques de type 2, le SGLT2 est impliqué dans le développement de la néphropathie diabétique par l'augmentation de son expression dans les cellules du tubule proximal rénal.⁵ Une extension de l'étude EMPA-REG OUTCOME¹¹ a d'ailleurs rapporté un ralentissement très significatif du développement de la néphropathie chez les diabétiques de type 2 sous un traitement d'empagliflozine comparativement au groupe placebo.

Les effets secondaires connus des inhibiteurs du SGLT2 sont un risque augmenté d'infections génitales et, dans une moindre mesure, d'infections urinaires basses en lien avec l'effet glycosurique du traitement, particulièrement chez les femmes. Chez les personnes âgées, la diurèse osmotique induite peut être accompagnée d'un risque accru de déplétion volémique pouvant conduire à une hypotension et une déshydratation.¹

Par ailleurs, la Food and Drug Administration (FDA) rapporte un risque augmenté de fracture sous traitement de canagliflozine.¹² Ce dernier est associé à une densité minérale osseuse abaissée au niveau de la hanche et de la colonne vertébrale. Les autres médicaments de la famille des inhibiteurs du SGLT2 sont en cours d'évaluation afin de préciser ce risque, mais les études récentes avec l'empagliflozine n'ont pas démontré de risque accru de fracture.¹⁰

L'acidose euglycémique est un effet secondaire émergent sous traitement d'inhibiteur du SGLT2. Sa particularité réside dans la présentation atypique de l'acidocétose avec une élévation modérée de la glycémie rendant difficile l'identification de la complication. Parmi les premiers cas d'acidocétose euglycémique décrits dans la littérature, Hayami et coll.¹³ rapportent celui d'une patiente diabétique de 32 ans connue pour un syndrome de Prader-Wili, ayant développé une acido-

cétose sous traitement par ipragliflozine dans le contexte d'un régime pauvre en hydrates de carbone. Malgré des valeurs de laboratoire montrant une acidocétose sévère, la glycémie ne s'élevait qu'à 10,6 mmol/l.

Hine et coll.¹⁴ décrivent deux cas d'acidocétose euglycémique chez des patients diabétiques traités par dapagliflozine. Dans les deux, les glycémies étaient normales ou discrètement élevées à 5,9 et 10,4 mmol/l.

Entre mars 2013 et mai 2015, le FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹⁵ a identifié 73 cas d'acidocétose chez des patients traités par inhibiteurs du SGLT2, ce qui reste un nombre très limité. Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME,¹⁰ sur un nombre de 4687 patients sous empagliflozine, 4 ont développé une acidocétose contre 1 dans le groupe placebo.

ACIDOCÉTOSE EUGLYCÉMIQUE

Le mécanisme exact de l'acidocétose euglycémique chez les patients sous inhibiteur du SGLT2 reste inconnu. Il existe quelques hypothèses résumées dans la **figure 1**. La concentration plasmatique des corps cétoniques dépend d'une part de la réabsorption rénale des corps cétoniques et, d'autre part, du rapport insuline/glucagon.⁶ Les inhibiteurs du SGLT2 altèrent ce rapport: le taux d'insuline est diminué par la réduction de la concentration plasmatique de glucose. La diminution d'insuline circulante favorise la production des acides gras libres qui sont convertis en corps cétoniques par β -oxydation. Cette baisse d'insuline résulte en la majoration de l'activité de la CPT-I (carnitine palmitoyl-transférase-I) qui est responsable du transport des acides gras libres dans les mitochondries, et en conséquence de l'augmentation de la production de cétones. De plus, les inhibiteurs du SGLT2 augmentent la sécrétion de glucagon soit par effet direct sur les cellules pancréatiques alpha, soit indirectement par contre-régulation à la diminution du glucose intracellulaire. L'augmentation du glucagon majore à son tour l'activité de la CPT-I en inhibant l'acétyl-CoA carboxylase conduisant également à une surproduction de corps cétoniques.^{1,6,9}

L'inhibition non spécifique de la famille des transporteurs SGLT pourrait diminuer la clairance rénale des corps cétoniques et augmenter la cétonémie. Ce phénomène a été décrit avec les phlorizines, des inhibiteurs non sélectifs du SGLT.¹

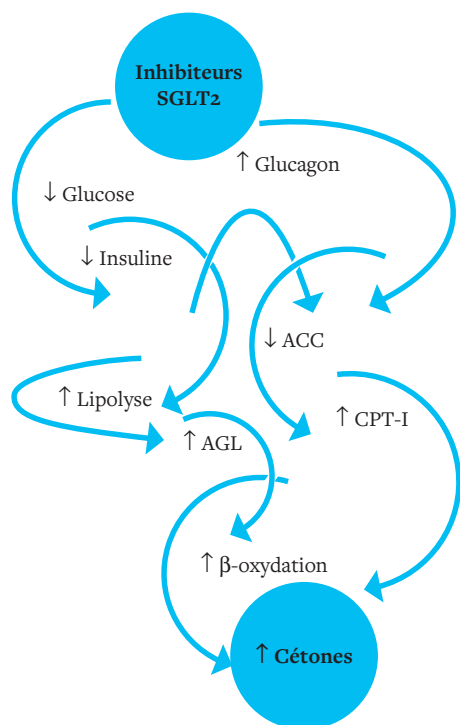
L'augmentation de l'excrétion rénale de glucose par les inhibiteurs du SGLT2 conduit à une diminution de la glycémie, permettant la réduction des doses d'insuline habituelles. Par contre, un état de résistance ou de besoins accrus en insuline (stress, sepsis, opération, etc.) peut faire pencher la balance vers une cétose résultant en une acidocétose diabétique euglycémique.⁶

Par ailleurs, les inhibiteurs du SGLT2 prédisposent à un bilan hydrosodé négatif et peuvent aggraver l'état hypovolémique de l'acidocétose diabétique, particulièrement dans le contexte des nausées et de prise hydrique diminuée. L'hypovolémie conduit à une élévation du glucagon, du cortisol et de l'adrénaline, qui vont accentuer la résistance à l'insuline, la lipolyse et la cétogenèse.¹⁶

FIG 1

Probable mécanisme d'acidocétose euglycémique sous inhibiteurs du SGLT2

ACC: acétyl-CoA carboxylase; CPT-I: carnitine palmitoyl-transférase-I; AGL: acides gras libres; ↑: augmentation; ↓: diminution; SGLT2: sodium-glucose co-transporter 2.



(D'après réf. 9).

Contrairement aux acidocétoses diabétiques classiquement accompagnées d'une hyperglycémie, les patients sous traitement d'inhibiteurs du SGLT2 ne présentent qu'une élévation discrète de la glycémie, rendant l'identification de l'acidocétose difficile. Ainsi, indépendamment des valeurs de glycémie, il est important d'évoquer ce diagnostic face à des signes et symptômes évocateurs d'acidose tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, asthénie et dyspnée.¹⁵

FACTEURS PRÉCIPITANTS

Habituellement, le traitement par inhibiteur du SGLT2 seul ne conduit pas à une acidocétose. En revanche, dans les conditions où le déficit en insuline ou en hydrates de carbone prévaut, la lipolyse et la cétonogénèse sont accentuées afin de favoriser l'utilisation des acides gras et des corps cétoniques comme substrats énergétiques au niveau cellulaire.^{3,6}

Ainsi, les facteurs favorisants, identifiés dans l'acidocétose euglycémique sont les suivants:^{6,15-17}

- réduction de la dose d'insuline, déficit relatif en insuline;
- diminution des apports caloriques secondaire à une maladie aiguë, chirurgie, jeûne prolongé ou autres;
- activité physique prolongée;
- pathologie pancréatique induisant une déficience en insuline (antécédent de pancréatite, chirurgie pancréatique ou diabète de type 1);
- abus d'alcool (gluconéogenèse réduite).

CONCLUSION

Les inhibiteurs du SGLT2 sont une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux offrant de nombreux avantages, notamment parce qu'ils sont associés à un très faible risque d'hypoglycémie et qu'ils entraînent une diminution de la mortalité cardiovasculaire et de la progression de la néphropathie diabétique. Ces médicaments prennent une place prépondérante dans l'algorithme du traitement du diabète de type 2 et sont actuellement recommandés en association précoce avec la metformine chez les patients à haut risque cardiovasculaire ou en prévention secondaire, ainsi que chez ceux avec excès pondéral. Toutefois, il existe un risque d'acidocétose euglycémique sous ce traitement. Cette complication émergente est sérieuse et difficile à détecter en raison de valeurs de glycémie généralement normales ou discrètement élevées, en contraste avec les acidocétoses diabétiques classiques. Il est donc important de savoir la reconnaître rapidement et de l'évoquer chez les patients recevant un inhibiteur du SGLT2 lorsque ces derniers sont exposés à des facteurs précipitants (voir ci-dessus). Le cas échéant, l'inhibiteur du SGLT2 doit être interrompu et le traitement réside dans l'administration d'insuline parallèlement à la prise en charge habituelle de l'acidocétose diabétique. Cela dit, il faut relever que cette complication est rare¹⁸ et qu'elle ne survient qu'en présence des facteurs précipitants mentionnés plus haut.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Actuellement, l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 prend une place prépondérante dans le traitement du diabète de type 2
- Les médecins qui prescrivent un inhibiteur du SGLT2 doivent être conscients du risque (faible) d'acidocétose euglycémique. Ainsi, la recherche de cétonurie ou de cétonémie devrait être entreprise chez les patients présentant des symptômes d'acidocétose même en l'absence d'hyperglycémie
- Il faut être particulièrement vigilant en cas d'exposition à des facteurs prédisposant à l'acidocétose euglycémique. Les inhibiteurs du SGLT2 doivent être suspendus ou non prescrits dans ces conditions
- Dans les services d'urgence, il faut évoquer la possibilité d'une acidocétose chez tout patient sous traitement par inhibiteur du SGLT2, même avec des valeurs de glycémie normales ou minimalement élevées. Le diagnostic se fait à l'aide d'une gazométrie sanguine et de la mesure de la cétonémie (norme cétones sanguines <0,6 mmol/l)
- La prise en charge de l'acidocétose euglycémique réside dans l'administration d'insuline, associée à une perfusion de glucose en cas de normoglycémie
- Les inhibiteurs du SGLT2 doivent être interrompus et ne pas être réinstaurés chez les patients ayant développé une acidocétose euglycémique sous ce traitement, en raison du risque de récurrence de cette complication

- 1 *Lam KSL, Chow CC, Tan KCB, et al. Practical considerations for the use of SGLT2 inhibitors in treating hyperglycaemia in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2016;7995:1-49.
- 2 Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2011;32:515-31.
- 3 Kalra S. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition and ketogenesis. *Indian J Endocrinol* 2013;17:203-10.
- 4 Kanai Y, Lee W, You G, Brown D, Hediger MA. The human kidney low affinity Na⁺/glucose Cotransporter SGL 2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest* 1994;93:397-404.
- 5 Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005;54:3427-34.
- 6 *Palmer BF, Clegg DJ, Taylor SI, Weir MR. Diabetic ketoacidosis, sodium glucose transporter-2 inhibitors and the kidney. *J Diabetes Complications* 2016;30:1162-6.
- 7 Scheen AJ. SGLT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:1879-904.
- 8 **Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with sgl2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015;38:1638-42.
- 9 Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. *J Diabetes Investig* 2016;7:135-8.
- 10 *Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- 11 *Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
- 12 FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density.
- 13 Hayami T, Kato Y, Kamiya H, et al. Case of ketoacidosis by a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in a diabetic patient with a low-carbohydrate diet. *J Diabetes Investig* 2015;6:587-90.
- 14 Hine J, Paterson H, Abrol E, Russell-Jones D, Herring R. SGLT inhibition and euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:503-4.
- 15 Announcement S. FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. *FDA Drug Saf Commun* 2015; www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm.
- 16 **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.
- 17 European Medicines Agency. Avertissement: acido-cétose euglycémique lors de l'utilisation d'inhibiteurs du sodium-glucose cotransporteur 2 (SGLT-2). 2015.
- 18 Wang Y, Desai M, Ryan PB, et al. Incidence of diabetic ketoacidosis among patients with type 2 diabetes mellitus treated with SGLT2 inhibitors and other antihyperglycemic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;128:83-90

* à lire

** à lire absolument