

Cétoacidose diabétique sous empagliflozine

Dr méd. Florian Pfefferkorn^a, Dr méd. Gianmarco M. Balestra^b, Dr méd. Matthias Hepprich^c,
PD Dr méd. Matthias Betz^c, Prof. Dr méd. Dr pharm. Stephan Krähenbühl^{a,d}, Dr Alexandra E. Rätz Bravo^{a,d},
PD Dr méd. Anne Leuppi-Taegtmeyer^{a,d}

Universitätsspital Basel

^a Klinische Pharmakologie & Toxikologie; ^b Medizinische Intensivstation; ^c Endokrinologie, Diabetes & Metabolismus;

^d Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Basel

Conséquences de l'EIM:	Hospitalisation et surveillance en unité de soins intensifs
Evolution:	Rémission sans séquelles
Evaluation de la causalité:	Clinique: probable; selon les critères de l'OMS: possible

Le cas clinique

Chez cette patiente âgée de 48 ans, 14 jours avant l'hospitalisation, la dose d'insuline dégludec avait été réduite de 20 UI à 4 UI en raison d'hypoglycémies récidivantes dans le contexte d'un diabète sucré (diagnostiqué en 2008 en tant que diabète de type 2). Le plus faible besoin en insuline avait été attribué à un changement de régime alimentaire (apport calorique diminué, réduction des glucides). La prise d'empagliflozine, un inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), à la dose de 10 mg/jour ainsi que l'administration d'insuline aspart, en cas de besoin, ont été poursuivies sans changement. La patiente présentait également une coronaropathie stable, avec atteinte de trois vaisseaux coronaires, traitée par acide acétylsalicylique à 100 mg/jour, candésartan à 4 mg/jour et rosuvastatine à 20 mg/jour.

En raison de la dégradation progressive de son état général après réduction de l'insuline basale, accompagnée de douleurs abdominales (douleurs épigastriques, constipation réfractaire au traitement, nausées, inappétence), la patiente s'est présentée au service des urgences. Ici, une cétoacidose sévère (pH à 6,97; trou anionique de 25 mmol/l) a été diagnostiquée, avec corps cétoniques dans les urines parallèlement à des valeurs de glycémie modérément élevées (glucose à 14,6 mmol/l). En outre, une insuffisance rénale aiguë d'origine pré-rénale (DFGe 56 ml/min/1,7 m²; potassium à 4,1 mmol/l) a été constatée en tant que conséquence de la déshydratation.

A l'examen clinique, la patiente présentait une hypertension artérielle ainsi qu'une tachypnée et de l'agitation, mais aucune anomalie neurologique n'a été observée. Au niveau abdominal, des bruits intestinaux vifs et à tonalité élevée ont été documentés.



Florian Pfefferkorn

Après l'interruption de l'empagliflozine au service des urgences, une hydratation avec du NaCl 0,9% ainsi qu'une perfusion de glucose/d'insuline ont tout d'abord été initiées, puis la patiente a été transférée en unité de soins intensifs en raison de l'absence d'amélioration sur le plan métabolique.

L'acidose métabolique aiguë présentant un risque vital (HCO₃⁻ jusqu'à 2 mmol/l) avec épuisement de la compensation respiratoire (PaCO₂ jusqu'à 1 kPa) a nécessité, outre l'administration transitoire de bicarbonate de sodium, une substitution de l'insuline (max. 15 UI/h + bolus) et du glucose par perfuseur jusqu'à la normalisation des corps cétoniques dans l'urine. En outre, de grandes quantités de potassium, de magnésium et de phosphate ont dû être administrées en raison des troubles électrolytiques. De la ceftriaxone a été administrée en tant que traitement antibiotique empirique, vu que de nombreuses cétoacidoses sont déclenchées par des infections bactériennes.

Après une journée et demie, les corps cétoniques dans l'urine se sont normalisés et le traitement antibiotique empirique par ceftriaxone a été arrêté en raison de l'absence d'indice d'infection. Un schéma d'insuline basal-bolus a été rétabli et le traitement par inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 a été interrompu durablement.

Evaluation clinique

Selon l'information professionnelle suisse [1] et des publications parues ces dernières années [2-5], suite à l'introduction de l'empagliflozine sur le marché (en Suisse, en novembre 2014), ainsi que d'autres inhibiteurs des SGLT2, des cas isolés de cétoacidose diabétique (CAD) chez des patients traités par ce médicament ont été rapportés. L'évolution est souvent sévère, et parfois, l'issue est fatale. Dans le cas présent, une particularité centrale est la présentation avec des valeurs euglycémiques ou hyperglycémiques modérées qui s'expliquent par l'effet glycosurique de l'inhibiteur des

SGLT2 [3, 5]. Ce contexte favorise une détection retardée et la sous-estimation de la sévérité de la CAD aussi bien par les patients que les médecins [6].

Des CAD chez les patients traités par inhibiteurs des SGLT2 ont été décrites aussi bien chez patients diabétiques de type 1 que de type 2 [2, 3, 5]. Chez les patients diabétiques, la cause physiopathologique de la CAS est un déficit relatif en insuline. Le déficit en insuline conduit à une diminution de l'absorption cellulaire du glucose et de l'utilisation intracellulaire du glucose ainsi qu'à une lipolyse accrue. Les acides gras circulant en plus grande proportion sont absorbés et dégradés notamment par le foie, ce qui explique la céto-genèse accrue. L'insuline inhibe indirectement la carnitine palmitoyltransférase 1 (CPT1) qui détermine la vitesse de la dégradation des acides gras [7]. En cas de taux d'insuline bas, les acides gras dans le foie sont en conséquence majoritairement métabolisés en corps cétoniques via la β -oxydation et non pas en triglycérides. En outre, les inhibiteurs des SGLT2 semblent accroître la libération de glucagon pancréatique, ce qui favorise l'hyperglycémie via la glycogénolyse et la gluconéogénèse et stimule la céto-genèse [8]. Enfin, on émet l'hypo-

thèse selon laquelle la plus grande quantité de glucose excrétée via les urines sous inhibiteurs du SGLT2 stimule indirectement la réabsorption tubulaire des corps cétoniques, ce qui contribue à la cétoacidose [8, 9]. Chez les patients atteints de cétoacidose sous inhibiteurs des SGLT2, la surveillance des corps cétoniques dans le plasma est ainsi considérée comme étant plus sûre que celle dans les urines [9].

Chez les patients atteints de diabète de type 2 sous inhibiteurs des SGLT2, aussi bien le déficit relatif en insuline que la stimulation de la libération de glucagon par les cellules α pancréatiques et la réabsorption tubulaire accrue des corps cétoniques jouent un rôle dans l'apparition de la CAD. Il est intéressant de constater la survenue relativement fréquente de la CAD chez les patients atteints de «latent autoimmune diabetes of the adulthood» (LADA), qui sont souvent diagnostiqués et traités en tant que patients atteints de diabète de type 2 [3, 5]. Il s'agit de patients chez qui le diabète survient la plupart du temps de façon abrupte avant 50 ans et qui présentent un indice de masse corporelle $<25 \text{ kg/m}^2$ ainsi que des antécédents familiaux ou personnels de maladies auto-immunes. Ces patients, de la même manière que les patients atteints de diabète de type 1, ne devraient pas être traités par un inhibiteur des SGLT2.

Selon Goldenberg et al. [5], les facteurs déclencheurs suivants peuvent conduire à une CAD sous inhibiteurs des SGLT2: déficit en insuline (par ex. suite à une diminution de la dose), maladies sévères aiguës (par ex. infections, interventions chirurgicales, infarctus du myocarde, thyrotoxicose, processus abdominaux) et également déshydratation, apport réduit en glucides, entraînement excessif ou abus d'alcool. Chez la patiente de notre cas, les habitudes alimentaires modifiées au sens d'un jeûne (apport calorique réduit et réduction des glucides), ce dernier favorisant en soi la céto-genèse, ainsi que la réduction de l'insuline basale peuvent être identifiées en tant que facteurs déclencheurs. La poursuite de la prise de l'inhibiteur des SGLT2 empagliflozine sous les mêmes modalités explique le taux de glycémie seulement modérément élevé en raison de la glycosurie ainsi la déshydratation induite par ce biais.

Conséquences thérapeutique

La nécessité d'adapter l'algorithme de traitement de la CAD découle des particularités de la CAD associée à l'inhibiteur des SGLT2 (fig. 1) [10]. Il convient ici de souligner deux points:

1. Les valeurs euglycémiques ou glycémiques modérément élevées incitent à réduire la dose d'insuline indiquée par l'algorithme, comme déjà recommandé par d'autres auteurs [11]. Les réflexions en termes de

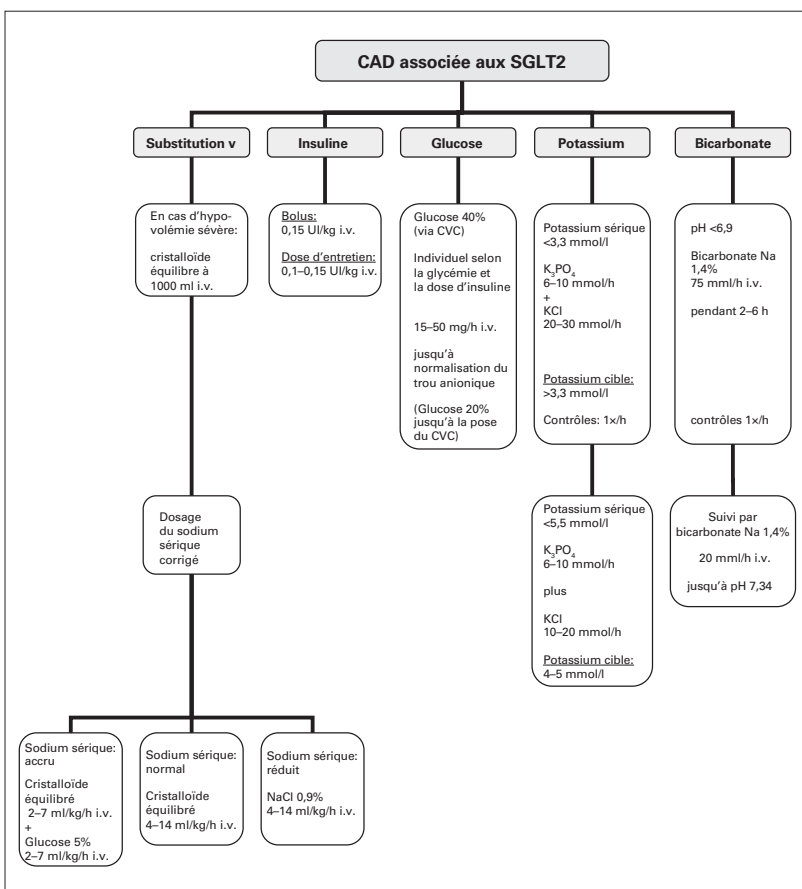


Figure 1: Algorithme de traitement de la cétoacidose diabétique (CAD) associée aux inhibiteurs des SGLT2. SGLT2: cotransporteur sodium-glucose de type 2. v: volume. CVC: cathéter veineux central.

pathophysiologie ainsi que l'expérience clinique vont toutefois à l'encontre de cette procédure. Nous proposons de maintenir la dose de bolus d'insuline recommandée (0,15 UI/kg i.v.), et même d'éventuellement accroître la dose d'entretien au cours des 3–6 premières heures (de 0,1 à 0,15 UI/kg/h i.v.) et de renoncer à une réduction de la glycémie pendant 24 h. Cette procédure implique une supplémentation immédiate de glucose, idéalement sous la forme de glucose à 40% via un cathéter veineux central. La dose doit être adaptée de façon individuelle en fonction de la glycémie initiale et se situe entre 15 et 50 g/h.

2. Pour le traitement de l'acidose métabolique marquée, qui présente souvent d'emblée un risque vital, l'administration immédiate de bicarbonate est indispensable. Il convient ici de prêter attention à la «réserve tampon» du patient. En cas de capacité ventilatoire épuisée, se manifestant en tant que diminution massive de la $P_a\text{CO}_2$ et/ou une insuffisance musculaire/pulmonaire (par ex. BPCO) et de taux de bicarbonate fortement réduit, une correction agressive et sans délai doit être visée. L'administration de bicarbonate recommandée (50 mmol/h) pendant deux heures est calculée un peu juste dans cette situation et la gazométrie artérielle pendant deux heures est insuffisante. Nous proposons donc l'administration de bicarbonate de sodium à 1,4% à une dose 1,5 fois plus élevée (75 mmol/h) pendant les 2–6 premières heures, suivie par une substitution durable (20 mmol/h) jusqu'à la stabilisation métabolique. Contrairement aux lignes directrices, nous préférons une substitution du potassium et du phosphate au moyen de perfuseurs séparés (KCl ou K_2PO_4) et non pas ajoutée au bicarbonate. La substitution volumique est réalisée avec des solutions de cristalloïdes équilibrées et non pas avec du NaCl 0,9%, car aux doses requises, ce dernier conduit à coup sûr à une acidose hyperchlorémique et donc à une dégradation supplémentaire de l'acidose métabolique. Le traitement intensif par perfusion d'insuline et de glucose permettant de réellement combattre la cause (cétogenèse) ne doit toutefois pas être négligé au profit de la correction métabolique par bicarbonate de sodium.

Evaluation de la causalité

L'événement déclaré en tant qu'effet indésirable médicamenteux (EIM) grave et donc à déclaration obliga-

toire, a été transmis de façon anonymisée par l'un des six centres de pharmacovigilance régionaux de Suisse à l'Institut suisse des produits thérapeutiques Swissmedic. D'un point de vue clinique, nous classons la constellation des habitudes alimentaire modifiées (réduction des calories et des glucides), de la réduction de la dose d'insuline et du traitement par inhibiteur des SGLT2 poursuivi sans changement en tant que déclencheur probable de la CAD. L'empagliflozine a probablement contribué à l'apparition de cétoacidose. Etant donné que d'autres facteurs peuvent être postulés (réduction de la dose d'insuline, apport alimentaire réduit), nous évaluons la causalité de l'empagliflozine comme étant possible selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [12]. Cela vaut également pour l'hypovolémie avec insuffisance rénale d'origine pré-rénale, qui peut être expliquée par la glycosurie. La glycosurie a été renforcée par la prise de l'inhibiteur des SGLT2. L'empagliflozine a en conséquence probablement contribué à l'hypovolémie / l'insuffisance rénale d'origine pré-rénale.

Conclusions

Les CAD sous inhibiteurs des SGLT2 sont des EIM potentiellement fatals survenant avant tout chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de LADA, mais toutefois également les diabétiques de type 2. Le principal facteur précipitant est dans la plupart des cas une réduction de l'insuline. La présentation est souvent inhabituelle, car les taux de glycémie sont <15 mmol/l en raison de l'effet glycosurique des inhibiteurs des SGLT2. Etant donné que les CAD surviennent plus souvent chez les patients diabétiques de type 1 et les patients avec LADA, ces derniers ne devraient pas être traités par inhibiteurs des SGLT2 en dehors du cadre des études.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2019.08247>.

Des informations supplémentaires sur les données de la base de données de l'OMS VigiBase ainsi qu'un tableau sur les cas isolés déclarés à l'OMS et à Swissmedic concernant la cétoacidose diabétique sous inhibiteurs des SGLT-2 sont disponibles dans l'appendice en ligne sous <https://doi.org/10.4414/fms.2019.08247>.

Correspondance:
PD Dr méd.
Anne Leuppi-Taegtmeyer
Klinische Pharmakologie
und Toxikologie
Universitätsklinik
CH-4031 Basel
Anne.Leuppi-Taegtmeyer[at]
usb.ch