



Série de Cas

L'Acidocétose chez le Sujet Diabétique Traité par Dapagliflozine

Ketoacidosis in diabetic patients treated by dapagliflozin

Astasselbe Abba Hadja Inna¹, Amadou Ibrahima², Martine Claude Etoa Etoga³, Alfred Penfornis⁴, Eugène Sobngwi³

Affiliations

¹ Département de médecine et de pharmacopée traditionnelle, Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Garoua (Cameroun)

² Département de physiologie et de Biochimie, Université de Garoua (Cameroun)

³ Département de Médecine Interne et Spécialités, Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé 1 (Cameroun)

⁴ Service d'endocrinologie, Centre Hospitalier Sud Francilien, Corbeil-Essonnes (France)

Auteur correspondant : Astasselbe Abba Hadja Inna ; hadjainna@yahoo.fr; +237698145634

Mots clés : acidocétose, diabète sucré, dapagliflozine

Keywords: ketoacidosis, diabetes mellitus, dapagliflozine

Article history

Submitted: 2 April 2023

Revision requested: 5 May 2023

Accepted: 18 May 2023

Published: 31 May 2023

RÉSUMÉ

Les inhibiteurs des transporteurs couplés sodium-glucose de type 2 représentent l'une des molécules de protection cardiovasculaire dans le traitement du diabète sucré. L'un de leurs effets secondaires est l'acidocétose. Nous rapportons les cas d'acidocétose recensés au Centre Hospitalier Sud Francilien chez des patients diabétiques traités par dapagliflozine. Nous rapportons l'observation médicale de trois patients sur cinq mois. Ils avaient une acidose métabolique avec une hyperglycémie. Les facteurs déclenchants étaient une infection pour deux patients et une déshydratation avec réduction des apports caloriques pour le troisième. L'éducation du patient et le dépistage précoce sont les clés de la prévention

Abstract

Type 2 sodium-glucose transporter inhibitors are one of the main cardiovascular protective molecules in the treatment of diabetes mellitus. One of their main adverse effects is ketoacidosis. We aimed to describe cases of ketoacidosis in diabetic patients treated with dapagliflozin at the Centre Hospitalier Sud Francilien. We found three patients over a period of five months. The patients had metabolic acidosis and hyperglycemia. The triggering factors were an infection for two patients and dehydration with reduced caloric intake for the third. Since ketoacidosis in diabetic patients treated by i-SGLT2 is a life-threatening complication, patient education and early detection are the keys of prevention.

Abbréviations : i-SGLT2 (inhibiteurs des transporteurs couplés sodium-glucose de type 2), FDA (Food and Drug Administration), SAMU (Service d'Aide Médicale Urgente), DFG (Débit de Filtration Glomérulaire), DKA (Diabetes Keto Acidosis), min (minutes), FEVG (Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche), SARM (Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline)

INTRODUCTION

Le diabète sucré est un problème de santé publique(1). Sa prise en charge repose sur 3 axes : la diététique, l'activité physique régulière et les médicaments hypoglycémifiants. De la découverte de l'insuline en 1921, à nos jours, plusieurs thérapeutiques ont été développées avec une envolée depuis 2008, concomitamment à l'obligation de la FOOD and DRUG ADMINISTRATION (FDA) de la preuve de l'innocuité cardiovasculaire de tout nouvel antidiabétique(2).

Sont retrouvées les inhibiteurs des transporteurs couplés sodium-glucose de type 2 (i-SGLT2) exprimés dans les cellules rénales. Les principales molécules sont l'empagliflozine, la canagliflozine et la dapagliflozine. Leur rôle principal est la réabsorption du glucose (Figure 1). Les effets secondaires liés à cette classe thérapeutique sont les infections génitales et un risque d'acidocétose diabétique.

Dans les principaux essais cliniques des i-SGLT2 chez des patients atteints de diabète de type 2, l'acidocétose était

rare, de 0,4 à 0,6 % (3–5). Les contributeurs potentiels sont des infections, la diminution de l'apport calorique, la réduction de la dose ou l'arrêt de l'insuline et une situation de stress aigu comme la chirurgie (8).

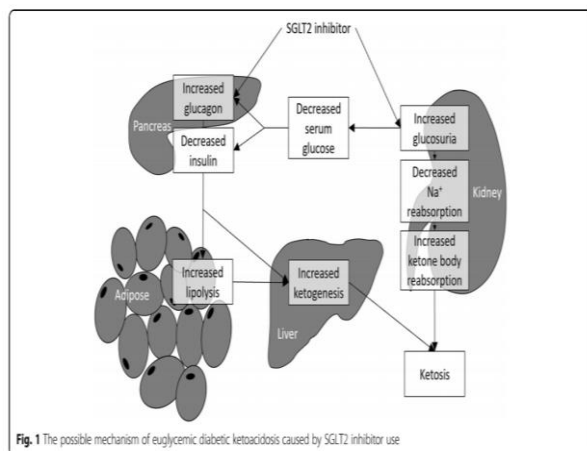


Figure 2 : Mécanismes de l'acidocétose liée aux i-SGLT2 (8)

Le mécanisme décrit est la baisse de la glycémie en augmentant la glycosurie. Cette baisse inhibe la sécrétion d'insuline et, concomitamment, favorise la stimulation de la sécrétion du glucagon. L'hyperglucagonémie déclenche la néoglucogenèse et produit des corps cétoniques. Par ailleurs, les i-SGLT2 favorisent également la réabsorption rénale des corps cétoniques, ce qui majore l'acidocétose (9–11). Ces mécanismes possibles sont illustrés sur la figure 2. L'acidocétose dans ce cas se présente avec une hyperglycémie minime, voire une euglycémie, d'où l'appellation d'acidocétose euglycémique, ce qui retarde le diagnostic.

Nous avons voulu décrire les cas d'acidocétose recensés au Centre Hospitalier Sud Francilien chez des patients diabétiques traités par dapagliflozine.

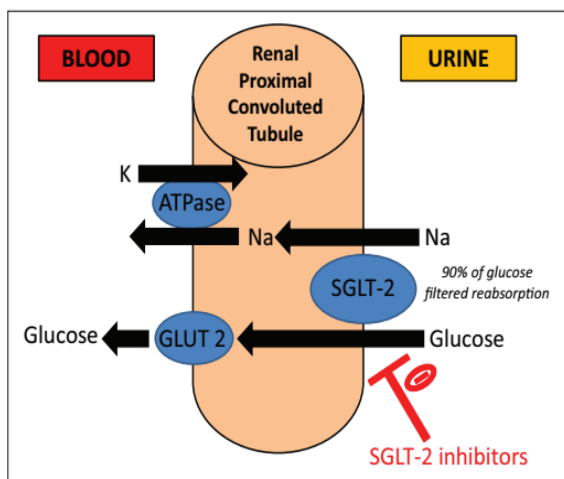


Figure 1 : Mécanisme d'action des i-SGLT2 (19)

OBSERVATIONS

Nous présentons trois cas de patients diabétiques hospitalisés pour acidocétose et traités par dapagliflozine dans l'unité d'hospitalisation conventionnelle du service d'endocrinologie du Centre Hospitalier Sud-Francilien, sur une période de 5 mois allant de décembre 2020 à avril 2021.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients concernés. L'âge, le sexe, l'histoire du diabète et le traitement ont été enregistrés, ainsi que la présentation clinique et les paramètres biologiques.

Patient 1

Mr CS, âgé de 57 ans, est porteur d'un diabète de type 2 connu depuis 13 ans, compliqué sur le plan microangiopathique (rétinopathie diabétique non proliférante modérée et neuropathie sensitive). Il a été traité initialement par metformine et glibépiride. L'introduction de dapagliflozine et d'insulinothérapie basale-bolus date d'octobre 2020 devant un déséquilibre hyperglycémique dont témoigne une HbA1c à 9,2%.

Le 28/01/2021, il a été admis pour des douleurs épigastriques et des vomissements empêchant l'alimentation et la prise de son traitement antidiabétique. Il a été pris en charge initialement par le SAMU qui a retrouvé une hyperglycémie à 250 mg/dL, une tachycardie à 128 battements/min et des signes de déshydratation. À l'arrivée aux urgences, il avait des paramètres hémodynamiques stables, une température à 36,5°C et une sensibilité abdominale diffuse.

Les résultats du bilan biologique étaient les suivants : glycémie 250 mg/dL ; cétonémie 4 mmol/L ; Na⁺ 131 mmol/L ; K⁺ 4,2 mmol/L ; Cl⁻ 101 mmol/L ; pH artériel 7,04 ; bicarbonates 2,4 mmol/L et un trou anionique estimé à 31,8 mmol/L.

Les autres résultats biologiques étaient ainsi répartis : HbA1c 7,5% ; créatininémie 128 μmol/l (DFG 53 ml/min) ; neutrophiles 12 460/mm³ et CRP 7,4 mg/l.

Le patient a bénéficié d'une insulinothérapie au pousse seringue électrique et d'une réhydratation par sérum physiologique avec amélioration clinico-biologique. Il a été recommandé un switch de dapagliflozine par sitagliptine et insulinothérapie basale-bolus.

Le facteur de décompensation de la DKA identifié chez Mr CS était une déshydratation avec réduction des apports caloriques.

Patient 2

Mme LG, âgée de 38 ans, est diabétique de type 2 découvert en novembre 2020 en contexte de cétose. Elle a été traitée initialement par insulinothérapie basale-bolus et secondairement introduction de metformine et de dapagliflozine le 05 janvier 2021 à l'arrêt de l'insuline rapide.

La patiente s'est présentée aux urgences le 9 janvier 2021 avec des douleurs pelviennes, nausées et vomissements dans un contexte d'utérus polomyomateux. Elle avait une tachycardie à 119 battements/min, une polypnée à 28 cycles/min et une température à 37,6°C.

Les examens biologiques ont mis en évidence : glycémie 400 mg/dL ; cétonémie 4 mmol/L ; Na⁺ 131 mmol/L ; K⁺

5,4 mmol/L ; Cl⁻ 99 mmol/L ; pH artériel 7,03 ; bicarbonates 2,9 mmol/L et un trou anionique estimé à 34,5 mmol/L.

Les autres paramètres biologiques retrouvés étaient les suivants: HbA1c : 6,8% ; créatininémie 75 µmol/L (DFG 87,1 ml/mn) ; neutrophiles 28 580/mm³ et CRP 72 mg/L. La prise en charge a consisté en une insulinothérapie au pousse seringue électrique, une réhydratation avec du sérum physiologique, des antalgiques et une antibiothérapie (amoxicilline).

L'évolution sous ce traitement a été favorable. Secondairement, l'on a effectué un switch de dapagliflozine par insulinothérapie basale-bolus.

Le facteur déclenchant de la DKA identifié chez Mme LG est une nécrose surinfectée de fibrome utérin.

Patient 3

Mr MP, âgé de 73 ans, était porteur d'un diabète de type 2 depuis 5 ans, compliqué sur le plan micro vasculaire (néphropathie chronique et neuropathie sensitive). Par ailleurs, il était suivi pour insuffisance cardiaque sur cardiopathie rythmique avec une FEVG à 40%, une dyslipidémie et une pathologie psychiatrique.

Il a été traité initialement par gliclazide seul qui a été arrêté et suivi par l'introduction de dapagliflozine en septembre 2020 pour son bénéfice rénal et cardiovasculaire.

Le patient a été adressé aux urgences le 8 janvier 2021 pour somnolence, vomissements, frissons et douleur généralisée. A l'arrivée aux urgences, il avait des paramètres hémodynamiques stables, une température à 37,8°C, une haleine cétosique et un mal perforant plantaire droit.

Les résultats du bilan biologique étaient les suivants : glycémie 940 mg/dL ; cétonémie 6,1 mmol/L ; Na⁺ 133 mmol/L ; K⁺ 3,6 mmol/L ; Cl⁻ 84 mmol/L ; pH artériel 7,24 ; bicarbonates 4,9 mmol/L et un trou anionique estimé à 47,7 mmol/L.

Les autres anomalies biologiques retrouvées : HbA1c 13,4% ; créatininémie 217 µmol/l (DFG 25,1 ml/mn) ; neutrophiles 17 020/mm³, CRP 292 mg/l et hémoculture positive au *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline.

Le patient a été traité par insulinothérapie au pousse seringue électrique, réhydratation par sérum physiologique, antibiothérapie adaptée au germe isolé et soins locaux de la plaie.

L'évolution clinico-biologique a été favorable et il a été effectué un switch de dapagliflozine par sitagliptine et insuline lente.

Le facteur prédisposant de la DKA identifié chez Mr MP était une septicémie au *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline à point d'appel cutané (mal perforant plantaire surinfecté).

DISCUSSION

L'acidocétose reste un effet indésirable rare mais potentiellement grave du traitement par les i-SGLT2(12). La base de données de la FDA Adverse Event Reporting System a identifié 73 cas entre mars 2013 et mai 2015(13) et celle de la Therapeutic Goods Administration 13 cas de décembre 2015 à mars 2017(14). Le délai moyen de

décompensation cétosique sous i-SGLT2 est estimé à 2 mois dans la revue de la littérature(15,16).

Dans la description clinique typique, l'acidocétose est associée à une hyperglycémie supérieure à 250 mg/dL(17). Cependant, dans le cas du traitement par i-SGLT2, il est souvent décrit une acidocétose euglycémique(14). A l'inverse, 2 de nos patients se sont présentés avec des hyperglycémies majeures.

Concernant la recherche du facteur déclenchant, nous avons identifié deux cas d'infections et un cas de déshydratation associée à une réduction de l'apport calorique. Dans le cas de cette dernière, il est cependant difficile de faire la part entre la diurèse osmotique liée à l'hyperglycémie et la présentation clinique de l'acidocétose. Ces facteurs sont similaires à ceux retrouvés dans la revue de la littérature(8).

Les symptômes de l'acidocétose associés aux i-SGLT2 sont semblables à ceux de l'acidocétose en général, à savoir nausées, vomissements et douleurs abdominales(18).

CONCLUSION

Au total, l'acidocétose associée au traitement par i-SGLT2 dans le diabète est un effet secondaire rare mais potentiellement grave, dont l'étiologie est souvent multifactorielle. Compte tenu du bénéfice cardiovasculaire et rénal incontesté des i-SGLT2 motivant leur utilisation croissante chez les patients présentant un diabète, les médecins doivent bien en connaître les effets secondaires afin de pouvoir mieux les gérer et, idéalement, mieux les prévenir, dans l'intérêt des patients. Les recommandations suivantes sont à formuler pour les patients diabétiques traités par i-SGLT2 :

- 1- Avoir une hygiène génitale et périnéale rigoureuse ainsi qu'une hydratation satisfaisante.
- 2- Arrêter le traitement lors d'un épisode de diarrhée, vomissement, chirurgie, décompensation cardiaque ou rénale aigue, infection, d'une réduction d'apport calorique ou d'un traumatisme.
- 3- Rechercher la cétose devant des symptômes digestifs (douleur abdominale, nausée, vomissement) ou un « malaise », indépendamment du taux de glucose.
- 4- Majorer l'hydratation en cas de pertes hydriques.

DÉCLARATIONS

Contribution des auteurs

Conception de l'étude : Astasselbe Abba Hadja Inna ; Alfred Penfornis

Collecte des données : Astasselbe Abba Hadja Inna

Rédaction du manuscrit : Astasselbe Abba Hadja Inna ; Amadou Ibrahima, Martine Claude Etoa Etoa

Validation du manuscrit : Tous les auteurs

Conflit d'intérêt : Aucun

Sponsoring : Aucun

Remerciements

Nous remercions les patients d'avoir donné leur consentement.

RÉFÉRENCES

1. Rhys W, Colagiuri S, Almutairi R, Basit A. IDF Diabetes Atlas, ninth edition [Internet]. International Diabetes Federation; 2019. Disponible sur: www.diabetesatlas.org
2. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Guidance for Industry. Diabetes Mellitus: Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. FDA Maryland; 2008.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin J. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in Type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.
4. Wiviott S, Raz L, Bonaca M, Mosenzon O. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347-57.
5. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K, de Zeeuw D. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-57.
6. Henry R, Thakkar P, Tong C, Polidori D, Alba M. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to insulin in patients with type I diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:2258-65.
7. Erondu N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program. *Diabetes Care.* 2015;38:1680-6.
8. Diaz-Ramos A, Wesley E, Diego M. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor use: a case report and review of the literature. *International Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2019;12(27). Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s12245-019-0240-0>
9. Peters A, Buschur E, Buse J, Cohan P. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care.* 2015;38:1687-93.
10. Keller U, Schnell H, Sonnenberg G, Gerber P. Role of glucagon in enhancing ketone body production in ketotic diabetic man. *Diabetes.* 1983;32:387-91.
11. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest.* 2014;124:499-508.
12. Gelaye A, Haidar A, Kassab C, Kazmi S. Severe ketoacidosis associated with canagliflozin (Invokana): a safety concern. *Case Rep Crit Care.* 2016;
13. 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 [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>.
14. Meyer EJ, Gabb G, Jesudason D. SGLT2 Inhibitor-Associated Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A South Australian Clinical Case Series and Australian Spontaneous Adverse Event Notifications. *Diabetes Care.* 2018;41(4):e47-9.
15. Dizon S, Keely E, Malcom J, Arnaout A. Insights into the recognition and management of SGLT2-inhibitor-associated ketoacidosis: it's not just euglycemic diabetic ketoacidosis. *Can J Diabetes.* 2017;41:499-503.
16. Fadini G, Bonora B, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA adverse event reporting system. *Diabetologia.* 2017;60:1385-9.
17. Carlier A, Amouyal C. Cétoacidose diabétique. *EMC-Endocrinologie-Nutrition.* oct 2018;15(4):1-10.
18. Siriman A, Mahamadoun C, Moustaph I, Abdoulhamidou A, Diop M, Seidou A, et al. Complications Métaboliques Aiguës du Diabète au Service d'Accueil des Urgences du CHU Gabriel Touré: Aspects Epidémiocliniques et Pronostiques. *Health Sci Dis* [Internet]. 29 juin 2022 [cité 3 avr 2023];23(7). Disponible sur: <https://hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/3759>
19. Turner J, Tahmina B, Smalligan R. Canagliflozin-Induced Diabetic Ketoacidosis: Case Report and Review of the Literature. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports.* 2016;1-3.

Tableau 1 : Caractéristiques clinico-biologiques des patients

Caractéristiques	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Initiales	CS	LG	MP
Sexe	M	F	M
Age (ans)	57	38	73
Type de diabète	2	2	2
Durée du diabète (ans)	13	1	5
Traitement antidiabétique	Dapagliflozine, Metformine, Insuline basale (Detemir), Insuline rapide (analogue)	Dapagliflozine, Metformine, Insuline basale (Glargine)	Dapagliflozine
Antécédents médicaux personnels	Hypoacousie appareillée	Utérus polomyomateux	Dyslipidémie, cardiopathie rythmique, pathologie psychiatrique
Date de mise sous dapagliflozine	10/2020	5/01/2021	9/2020
Date de la décompensation	28/01/2021	9/01/2021	8/01/2021
Symptômes	Epigastralgies, vomissements	Nausées, vomissements, douleurs pelviennes	Vomissements, frissons, somnolence
Température (°C)	36,5	37,6	37,8
FC (battements/min)	128	119	96
Glycémie au diagnostic (mg/dL)	250	400	940
Cétonémie au diagnostic (mmol/l)	4	4	6,1
HbA1c (%)	7,5	6,8	13,4
Na/K/Cl(mmol/l)	131/4,2/101	131/5,4/99	133/3,6/84
pH artériel	7.04	7.03	7.24
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	2,4	2,9	4,9
Trou anionique (mmol/l)	31,79	34,5	47,69
Créatininémie (μmol/l)	128	75	217
DFG CKD-EPI (ml/mn)	53	87,1	25,1
CRP (mg/l)	7,4	72	292
Polynucléaires neutrophiles (/mm ³)	12 460	28 580	17 020
Foyer infectieux isolé	0	Nécrose de fibrome utérin surinfecté	Mal perforant plantaire infecté à SARM