

ACIDOCÉTOSES DIABÉTIQUES ASSOCIÉES AUX INHIBITEURS DU SGLT2 EN DIABÈTE DE TYPE 2: l'expérience d'un centre de soins tertiaires

Laurence Duquet^{1,2} • Martin D'Amours^{1,2,3} • Vicky Gélinas^{4,5,6} • Marie-Claude Michel^{5,6} • Christian Héroux^{4,5,6}



¹ Faculté de Médecine, Université Laval, Québec (Québec), Canada | ² Service d'Endocrinologie, CHU de Québec – Université Laval, Québec (Québec), Canada | ³ Axe Endocrinologie et néphrologie, Centre de recherche du CHU de Québec – Université Laval, Québec (Québec), Canada | ⁴ Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec), Canada | ⁵ Centre de recherche du CHU de Québec – Université Laval, Québec (Québec), Canada | ⁶ Département de pharmacie, CHU de Québec – Université Laval, Québec (Québec), Canada

Remerciements: Élorie Lemay étudiante en pharmacie à l'Université Laval pour son aide à la réalisation de l'affiche. Pascale De Montigny, Dre Patricia Lemieux et Dre Geneviève Boulet pour leur aide lors de la conception du projet.

INTRODUCTION

- Chez les patients atteints de diabète de type 2 (DT2), les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), utilisés pour diminuer la glycémie, sont associés à un risque rare mais grave d'acidocétose diabétique (ACD).
- Selon le dernier consensus international¹, l'ACD se définit par:
 - une glycémie $\geq 11,1$ mmol/L OU un antécédent de diabète;
 - un taux de bêta-hydroxybutyrate $\geq 3,0$ mmol/L OU des cétones urinaires $\geq 2+$;
 - un pH $< 7,3$ ET/OU des bicarbonates < 18 mmol/L.
- Malgré que l'association entre les iSGLT2 et l'ACD soit bien établie, les contextes cliniques de cette complication ainsi que les facteurs contribuant à sa survenue doivent être mieux définis.

OBJECTIFS

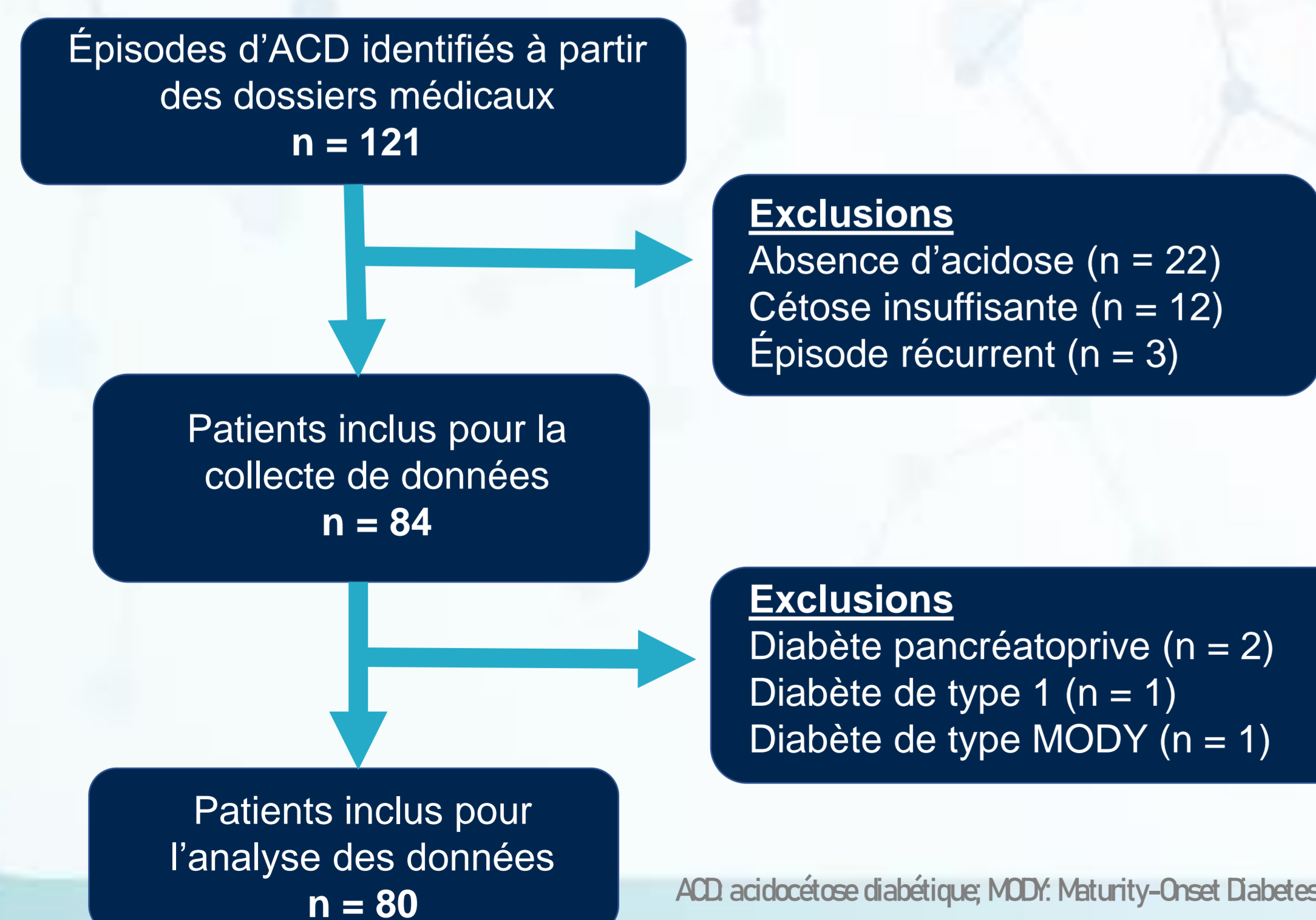
- Primaire:**
 - Décrire les caractéristiques des ACD survenues chez des personnes vivant avec le DT2 sous iSGLT2.
- Secondaire:**
 - Identifier les facteurs de risque au développement et à la sévérité d'une ACD associée à un iSGLT2.

MÉTHODOLOGIE

- Cohorte rétrospective monocentrique** du CHU de Québec – Université Laval
- Population:**
 - Inclusion:** Adulte avec DT2 ayant reçu un diagnostic d'ACD pendant la période de **janvier 2018 à décembre 2022** et ayant été traité avec un iSGLT2 dans les 30 jours précédant l'évènement.
 - Exclusion:**
 - Épisodes récurrents d'ACD.
 - Patients ne rencontrant pas les critères biochimiques de l'ACD selon le consensus international de 2024¹.

RÉSULTATS

Figure 1. Diagramme d'inclusion des patients de l'étude



ACD: acidocétose diabétique; MODY: Maturity-Onset Diabetes of the Young.

RÉSULTATS

Tableau 1. Caractéristiques de la population à l'étude

Caractéristiques	Total (n = 80)
Âge (années), médiane (EIQ)	63 (53-69)
Sexe féminin, n (%)	42 (53)
Poids (kg), moyenne (écart-type)	80 (22)
iSGLT2 reçu, n (%)	
Canagliflozine	35 (44)
Dapagliflozine	15 (19)
Empagliflozine	30 (37)
Haute dose d'iSGLT2*	62 (77)
Faible dose d'iSGLT2†	18 (23)
Autres traitements antidiabétiques à l'admission, n (%)	
Metformine	76 (95)
Agoniste GLP1	32 (40)
Sulfonylurée	31 (39)
Inhibiteur DPP4	28 (35)
Insuline basale	25 (31)
Insuline prandiale	15 (19)
Pioglitazone	1 (1)
Facteurs de risque ACD, n (%)	
Infection récente (< 3 semaines)	31 (39)
Détérioration état général	28 (35)
Diminution apports oraux	25 (31)
Diarrhée	17 (21)
Inobservance aux antidiabétiques	16 (20)
Diète faible en glucides	16 (20)
Déshydratation	11 (14)
Perte de poids (dans le dernier mois)	9 (11)
Consommation excessive d'alcool ou de drogues	7 (9)
Affection aiguë autre qu'une maladie infectieuse	6 (8)
Chirurgie récente (< 3 semaines)	5 (6)
Hospitalisation récente	3 (4)
Aucun facteur de risque identifié	4 (5)
Durée d'exposition aux iSGLT2 (mois), médiane (EIQ)	7 (3-17)

* canagliflozine 300 mg, dapagliflozine 10 mg ou empagliflozine 25 mg; † canagliflozine 100 mg, dapagliflozine 5 mg ou empagliflozine 10 mg et 12,5 mg. ACD: Acidocétose diabétique; DPP4: dipeptidyl peptidase 4; EIQ: écart interquartile; GLP1: glucagon-like peptide 1; iSGLT2: inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2.

Figure 2. Sévérité de l'acidocétose diabétique¹

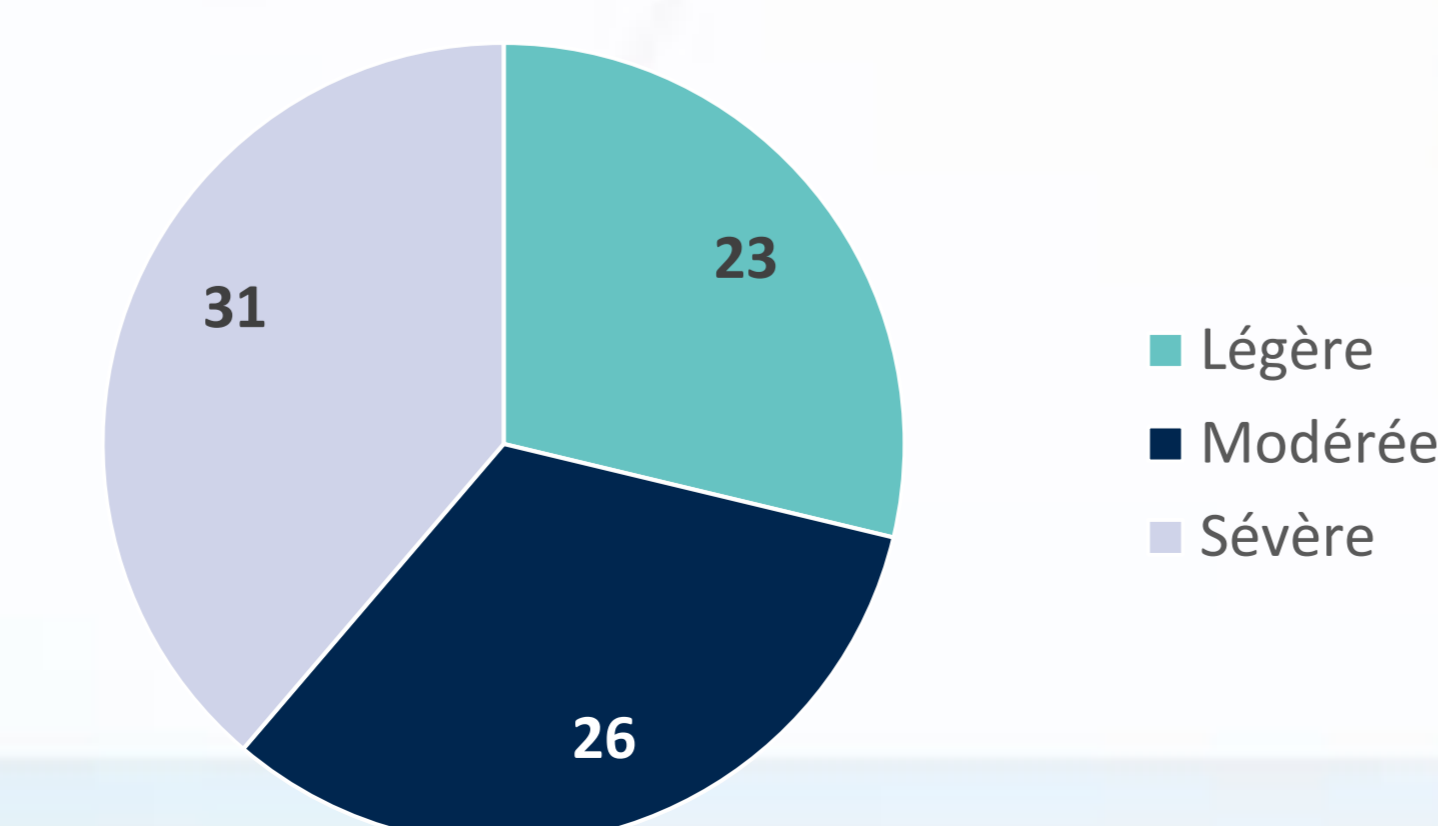


Tableau 2. Caractéristiques des cas d'acidocétose diabétique

Caractéristiques	Total (n = 80)
Diagnostic d'ACD à l'admission, n (%)	60 (75)
Autres raisons initiales pour l'admission, n (%)	43 (54)
Infections bactériennes	17 (21)
Infections virales	6 (8)
Syndromes coronariens aigus	4 (5)
Interruption de l'iSGLT2 avant l'admission, n (%)	
Oui	12 (15)
Non	30 (37)
Inconnu	38 (48)
Délai entre l'apparition des 1 ^{er} symptômes et le diagnostic d'ACD (jours), médiane (EIQ)	3 (1-6)
Paramètres biochimiques associés au diagnostic de l'ACD	
Glycémie (mmol/L), moyenne (écart-type)	19,0 (11,8)
pH moyen (écart-type)	7,21 (0,16)
Bicarbonates (mmol/L), moyenne (écart-type)	11,5 (4,4)
Beta-hydroxybutyrate (mmol/L), moyenne (écart-type)	4,4 (1,1)
Cétone urinaire, n (%)	
Négatif ou 1+	8 (10)
2+ et plus	64 (80)
Non mesuré	8 (10)
Sodium (mmol/L), moyenne (écart-type)	137 (6)
Chlore (mmol/L), moyenne (écart-type)	102 (8)
Créatinine (umol/L), moyenne (écart-type)	108 (86)
DFGe (ml/min/1,73 m ²), moyenne (écart-type)	73 (31)
Symptômes à l'admission, n (%)	
Nausée ou vomissement	46 (58)
Malaise, faiblesse ou fatigue	31 (38)
Altération de l'état mental	29 (36)
Perte d'appétit	26 (32)
Dyspnée	20 (25)
Douleur abdominale	19 (24)
Polyurie	12 (15)
Polydipsie	12 (15)
Aucun symptôme	4 (5)
Caractéristiques de la prise en charge de l'ACD	
Durée moyenne d'hospitalisation (jours), (écart-type)	14 (16)
Admission à l'USI, n (%)	44 (55)
Durée moyenne séjour à l'USI (jours), (écart-type)	5 (5)
Perfusion intraveineuse d'insuline, n (%)	75 (94)
Durée moyenne (heures), (écart-type)	36 (38)
Déclaration de la réaction indésirable à Santé Canada, n (%)	28 (35)

ACD: Acidocétose diabétique; DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé; EIQ: écart interquartile; iSGLT2: inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2; USI: Unité de soins intensifs

RÉSULTATS

- 19 % des patients présentaient une ACD euglycémique.
- 95 % des patients présentaient au moins un facteur de risque.
- Le groupe de patients prenant une faible dose d'iSGLT2 avait un taux d'admission à l'unité de soins intensifs plus élevé (15 cas, 83 %) que le groupe prenant une haute dose (29 cas, 47 %) ($p = 0,0071$).
- Le débit de filtration glomérulaire estimé moyen était plus bas chez le groupe recevant une faible dose d'iSGLT2 (55 ± 31 ml/min/1,73m²) comparé au groupe recevant une haute dose (79 ± 29 ml/min/1,73m²) ($p = 0,004$).
- 5 cas sont associés à des chirurgies électives pour lesquelles l'iSGLT2 n'a pas été interrompu en préopératoire.
- Represcription de l'iSGLT2 à l'admission pour 6 cas. Tous ont été cessés en moins de 24h.

DISCUSSION

- Une maladie aiguë peut augmenter le risque d'ACD en stimulant la production de cétones, mais cette augmentation, aussi remarquée avec la prise d'un iSGLT2, n'est pas toujours synonyme d'ACD.
 - Un mauvais diagnostic peut avoir des conséquences sur le choix des thérapies futures du DT2.
- Dans notre étude, la majorité des cas d'ACD sont survenus en ambulatoire.
 - Peu de patients avaient cessé leur iSGLT2 avant leur admission malgré la présence de facteurs de risque dans les jours précédant l'hospitalisation.
 - L'éducation sur les «journées de maladie» et la suspension temporaire du traitement sont primordiales et pourraient prévenir certains cas.
 - Les mécanismes hospitaliers semblent efficaces à prévenir les ACD per hospitalisation.
- La durée médiane de traitement par iSGLT2 avant une ACD était de 7 mois, ce qui est plus tardif qu'attendu.
- Aucune association n'a été identifiée entre la sévérité de l'ACD et les facteurs de risques, les comorbidités, le délai d'arrêt de l'iSGLT2 ou la dose reçue.
- Seulement 35 % des cas ont été déclarés à Santé Canada comme effets indésirables graves, malgré l'obligation réglementaire.

CONCLUSIONS

- Si les iSGLT2 abaissent le seuil de survenue d'une ACD, celle-ci survient généralement en présence de facteurs précipitants.
- La majorité des cas observés dans notre centre provenaient de la communauté et impliquaient des doses élevées d'iSGLT2.
- Les professionnels de 1^{ère} ligne jouent un rôle crucial dans la prévention.
- Les ACD induites par un iSGLT2 sont sous-déclarées.

RÉFÉRENCES

- Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, et coll., Hyperglycemic Crises in Adults With Diabetes: A Consensus Report. Diabetes Care 2024;47(8):1257-75.