

Résumé de l'examen de l'innocuité - Inhibiteurs du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) [canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine] - Évaluation des risques potentiels d'acidocétose diabétique prolongée ou nouvelle malgré l'arrêt du traitement chez les patients adultes atteints de diabète de type 2

Produit : Inhibiteurs du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) [produits contenant de la canagliflozine, de la dapagliflozine ou de l'empagliflozine]

Problème d'innocuité potentiel : Acidocétose diabétique (ACD) prolongée (d'une durée de 3 jours ou plus) ou nouvelle, qui est une affection grave où le taux de cétones (acides) dans le sang est élevé, malgré l'arrêt du traitement chez les patients adultes atteints de diabète de type 2

Messages clés

- **Santé Canada a examiné les risques potentiels suivants liés à l'utilisation d'inhibiteurs du SGLT2 chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 :**
 - Acidocétose diabétique prolongée malgré l'arrêt du traitement aux inhibiteurs du SGLT2 dans le cadre de la prise en charge habituelle de l'ACD
 - nouvelle ACD après une intervention chirurgicale malgré l'interruption temporaire du traitement avant l'intervention
- **L'examen de l'innocuité de Santé Canada n'a pas permis d'exclure un éventuel effet lié à la classe de médicaments pour le risque d'ACD prolongée malgré l'arrêt du traitement aux inhibiteurs du SGLT2 dans le cadre de la prise en charge normale de l'ACD, chez les patients adultes atteints de diabète de type 2. L'examen de Santé Canada a également permis de relever plusieurs cas de nouvelle ACD après une intervention chirurgicale lorsque le traitement avait été temporairement interrompu 2 jours ou moins avant l'intervention.**
- **Afin de réduire le risque potentiel de nouvelle ACD, Santé Canada recommande d'arrêter le traitement aux inhibiteurs du SGLT2 au moins 3 jours avant une intervention chirurgicale ou une autre intervention effractive nécessitant un jeûne prolongé.**
- **Santé Canada collabore avec les fabricants pour mettre à jour et harmoniser la monographie de produit canadienne (MPC) des inhibiteurs du SGLT2 afin d'y inclure une mise en garde sur le risque d'ACD prolongée malgré l'arrêt du traitement dans le cadre de la prise en charge habituelle de l'ACD chez les patients adultes atteints de diabète de type 2, ainsi qu'une recommandation d'interruption temporaire du traitement avant une intervention chirurgicale. Santé Canada informera également les professionnels de la santé de ces mises à jour au moyen d'une communication d'InfoVigilance sur les produits de santé.**

Enjeu

L'acidocétose diabétique est une complication grave et potentiellement mortelle du diabète qui se développe lorsque le corps dégrade les graisses pour produire de l'énergie, ce qui entraîne une accumulation de cétones dans le sang. L'augmentation de la concentration sanguine de cétones peut entraîner des symptômes comme des difficultés respiratoires, des maux d'estomac, des nausées, des vomissements, de la confusion, de la fatigue, une perte d'appétit et une soif excessive. Dans les cas graves, l'ACD peut mener à un coma. Elle peut survenir chez toute personne atteinte de diabète, mais elle n'est pas courante chez les personnes atteintes de diabète de type 2.

En 2016, Santé Canada a examiné le risque d'ACD chez les patients qui prennent des inhibiteurs du SGLT2 et a conclu que cette classe de médicaments peut augmenter le risque d'ACD. À l'époque, les MPC de tous les produits de cette classe pharmacologique avaient été mises à jour de façon à mentionner ce risque, ainsi que les symptômes associés à l'ACD et des recommandations sur les mesures à prendre si des patients présentaient ces symptômes. L'ACD se résorbe généralement dans les 48 heures suivant la prise en charge habituelle, qui comprend notamment l'arrêt de la prise du médicament.

En 2023, à la suite d'une demande de mise à jour de l'étiquette par le fabricant des produits contenant de la canagliflozine (Invokana [canagliflozine] et Invokamet [canagliflozine/metformine]) afin d'inclure le risque d'ACD prolongée malgré l'arrêt du traitement dans le cadre de la prise en charge habituelle de l'ACD, Santé Canada a examiné ce risque potentiel afin de déterminer la nécessité de modifier l'étiquette pour l'ensemble de la classe des médicaments inhibiteurs du SGLT2. Santé Canada a également examiné le risque potentiel de nouvelle ACD après l'interruption temporaire du traitement aux inhibiteurs du SGLT2 avant une intervention chirurgicale, afin de déterminer le moment optimal de l'interruption de ces médicaments avant l'intervention chirurgicale prévue.

Dans le cadre de cet examen, on a considéré que l'ACD était prolongée si elle avait commencé pendant le traitement aux inhibiteurs du SGLT2 et avait duré 3 jours ou plus après la fin du traitement dans le cadre de la prise en charge habituelle. Une ACD nouvelle était définie comme une ACD survenant après que le traitement aux inhibiteurs du SGLT2 avait été interrompu avant une intervention chirurgicale prévue, et pendant que le patient se remettait de l'intervention. Les patients doivent souvent être à jeun avant une intervention chirurgicale ou un autre type d'intervention effractive, ce qui peut également augmenter le risque d'ACD chez les patients atteints de diabète de type 2.

Utilisation au Canada

- Les inhibiteurs du SGLT2 sont une classe de médicaments sur ordonnance dont la vente est autorisée au Canada et qui sont utilisés, de concert avec une diète et l'activité physique, pour réduire la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2. Certains inhibiteurs du SGLT2 sont également autorisés pour traiter l'insuffisance cardiaque ou les maladies rénales chroniques chez les patients atteints ou non de diabète.

- Les inhibiteurs du SGLT2 sont commercialisés au Canada depuis 2014 et peuvent être utilisés seuls (Invokana, Forxiga [dapagliflozine] et Jardiance [empagliflozine]) ou en association avec la metformine (Invokamet, Xigduo [dapagliflozine/metformine] et Synjardy [empagliflozine/metformine]). Divers produits génériques inhibiteurs du SGLT2 sont également vendus au Canada. Tous les inhibiteurs du SGLT2 sont actuellement offerts sous forme de comprimés oraux.
- Au cours des 5 dernières années, plus de 30 millions d'ordonnances d'inhibiteurs du SGLT2 ont été exécutées par des pharmacies de détail canadiennes. Dans l'ensemble, il y a eu une augmentation constante des prescriptions pour tous les inhibiteurs du SGLT2 pendant cette période. L'empagliflozine est l'inhibiteur du SGLT2 le plus couramment prescrit au Canada.

Constatations à l'issue de l'examen de l'innocuité

- Santé Canada a examiné les renseignements provenant des recherches effectuées dans la base de données de Canada Vigilance^a et la littérature scientifique.
- **Acidocétose diabétique prolongée malgré l'arrêt du traitement aux inhibiteurs du SGLT2 dans le cadre de la prise en charge habituelle de l'ACD**
 - Santé Canada a examiné 167 cas (144 au Canada et 23 internationaux) d'ACD chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 qui recevaient un traitement aux inhibiteurs du SGLT2 qui a été arrêté lorsqu'une ACD était soupçonnée ou confirmée (67 patients prenant de l'empagliflozine, 31 patients prenant de la dapagliflozine et 69 patients prenant de la canagliflozine). Vingt-six des 167 cas (3 au Canada) ont été tirés de la littérature publiée.
 - L'acidocétose diabétique était prolongée dans plus de la moitié des cas relevés au Canada, malgré l'arrêt du traitement aux inhibiteurs du SGLT2.
 - L'acidocétose diabétique a duré 18 jours chez 1 patient canadien prenant de la dapagliflozine. Il y a eu 6 cas canadiens d'ACD ayant duré plus de 10 jours chez des patients prenant de la canagliflozine, dont 1 cas où l'ACD a duré 21 jours. Aucun cas d'ACD n'a duré plus de 10 jours chez les patients prenant de l'empagliflozine.
 - L'examen de Santé Canada n'a pas permis de confirmer un lien définitif entre l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et l'ACD prolongée malgré l'arrêt du traitement, puisque d'autres facteurs, tels qu'une maladie hépatique ou rénale préexistante, un apport alimentaire restreint, le stress lié à l'intervention chirurgicale, la déshydratation ou la prise d'autres médicaments, peuvent avoir contribué à la prolongation de l'ACD. Cependant, un lien possible ne pouvait être écarté.

^a Les cas déclarés au Canada peuvent être consultés dans la [Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance](#).

- **Nouvelle ACD après interruption du traitement avant une intervention chirurgicale prévue**
 - Santé Canada a examiné 44 cas (10 au Canada et 34 internationaux), tirés de littérature publiées, d'ACD consécutive à une intervention chirurgicale chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 qui recevaient un traitement aux inhibiteurs du SGLT2 qui avait été temporairement interrompu avant l'intervention (22 patients prenant de l'empagliflozine, 7 patients prenant de la dapagliflozine et 15 patients prenant de la canagliflozine). Quarante-et-un des 44 cas examinés concernaient des patients qui avaient cessé le traitement aux inhibiteurs du SGLT2 2 jours ou moins avant l'intervention chirurgicale (20 des 22 patients qui prenaient de l'empagliflozine, 6 des 7 patients qui prenaient de la dapagliflozine et tous les patients qui prenaient de la canagliflozine).
 - Aucun lien n'a été établi entre le nombre de jours d'interruption du traitement à l'inhibiteur du SGLT2 avant l'intervention chirurgicale et l'apparition de l'ACD.
 - Santé Canada a également examiné 5 études épidémiologiques, qui ont indiqué que la prolongation de la période d'interruption temporaire du traitement aux inhibiteurs du SGLT2 avant l'intervention chirurgicale peut réduire de 30 à 50 % le risque d'ACD nouvelle après l'intervention. Toutefois, ces études n'ont pas examiné le moment optimal de l'interruption temporaire du traitement aux inhibiteurs du SGLT2 avant l'intervention chirurgicale et elles comportaient des limites.
 - En fonction de la pharmacologie des inhibiteurs du SGLT2, une période d'interruption du traitement d'au moins 3 jours avant une intervention chirurgicale ou une autre intervention effractive nécessitant un jeûne prolongé constitue un délai raisonnable pour permettre à l'organisme d'éliminer le médicament.

Conclusions et mesure à prendre

- Bien qu'un lien définitif n'ait pu être confirmé, l'examen des renseignements existants par Santé Canada n'a pas permis d'exclure un éventuel effet lié à la classe de médicaments pour le risque d'ACD prolongée malgré l'arrêt du traitement aux inhibiteurs du SGLT2 dans le cadre de la prise en charge habituelle chez les patients adultes atteints de diabète de type 2.
- L'examen des renseignements existants par Santé Canada a également permis de relever plusieurs cas de nouvelle ACD après une intervention chirurgicale chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 qui recevaient un traitement aux inhibiteurs du SGLT2 qui avait été temporairement interrompu 2 jours ou moins avant l'intervention.
- Afin de réduire le risque d'ACD nouvelle, Santé Canada recommande d'arrêter le traitement aux inhibiteurs du SGLT2 au moins 3 jours avant une intervention chirurgicale ou une autre intervention effractive nécessitant un jeûne prolongé, ce qui est conforme aux recommandations de d'associations canadiennes et internationales du diabète et de la *Food and Drug Administration* des États-Unis. Santé Canada recommande également la surveillance de l'apparition d'une ACD après l'intervention; la décision de recommencer le traitement aux inhibiteurs du SGLT2 doit être prise par le professionnel de la santé.

- Santé Canada collabore avec les fabricants pour mettre à jour et harmoniser la MPC des inhibiteurs du SGLT2 afin d'y inclure une mise en garde sur le risque d'ACD prolongée malgré l'arrêt du traitement dans le cadre de la prise en charge habituelle de l'ACD chez les patients adultes atteints de diabète de type 2, ainsi qu'une recommandation d'interruption temporaire du traitement avant une intervention chirurgicale.
- Santé Canada informera également les professionnels de la santé de ces mises à jour au moyen d'une communication d'InfoVigilance sur les produits de santé.
- Santé Canada invite les consommateurs et les professionnels de la santé à [déclarer](#) au [Programme Canada Vigilance](#) tout effet secondaire lié à l'utilisation d'inhibiteurs du SGLT2, ou d'un autre produit de santé.
- Santé Canada continuera de surveiller les données sur l'innocuité des inhibiteurs du SGLT2, comme il le fait à l'égard de tous les produits de santé sur le marché canadien, afin de cerner et d'évaluer les dangers possibles. Santé Canada prendra rapidement les mesures qui s'imposent si de nouveaux risques pour la santé sont portés à son attention.

Renseignements supplémentaires

Les données analysées aux fins de cet examen de l'innocuité proviennent de publications scientifiques et médicales, des renseignements recueillis au Canada et à l'étranger, ainsi que des connaissances acquises au sujet de l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 tant au Canada qu'à l'étranger.

Pour d'autres renseignements, veuillez communiquer avec la [Direction des produits de santé commercialisés](#).