

L'acidocétose diabétique : diagnostic, prise en charge, prévention*

Diabetic ketoacidosis : diagnosis, management, prevention

Sylvie Tenoutasse, Thierry Mouraux, Harry Dorchy

Clinique de Diabétologie, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, ULB, Bruxelles

RESUME

L'acidocétose diabétique résulte d'une carence relative ou totale en insuline et est une urgence métabolique fréquente. Elle peut inaugurer un diabète, dans près de 50% des cas en Europe, ou est la conséquence d'un déséquilibre sévère chez un patient diabétique connu par sous-dosage voire arrêt de l'insulinothérapie. Dans des études de population, la mortalité chez les enfants varie de 0,15 à 0,30 %, l'œdème cérébral étant responsable de 60 à 90 % des décès. Trois stades sont décrits : la cétose, l'acidocétose, le coma acidocétotique. Cet article résume la physiopathologie, décrit les signes cliniques et biologiques, trace un arbre décisionnel de la prise en charge en cas d'acidocétose et de ses complications, indique les voies de prévention.

Rev Med Brux 2010 ; 31 (Suppl) : S 71-6

ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis results from relative or absolute deficiency of insulin and is a frequent metabolic emergency. It occurs in previously undiagnosed diabetes, in half of the cases in Europe, or is the consequence of a severe unbalance in a well-known diabetic patient, who, deliberately or not, does not take enough or not at all insulin. In population studies, the mortality rate in children ranges from 0, 15 % to 0,30 %, cerebral edema accounts for 60 % to 90 %. Three stages are described: ketosis, ketoacidosis, ketoacidotic coma. This paper summarizes the physiopathology as well as the clinical and biological signs. It opens up an algorithm for the management of diabetic ketoacidosis and its complications and indicates prevention methods.

Rev Med Brux 2010 ; 31 (Suppl) : S 71-6

Key words : type 1 diabetes, diabetic children, ketoacidosis, coma

DEFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE

L'acidocétose diabétique (ACD) résulte d'un déficit partiel ou complet en insuline, combiné à une augmentation des hormones de contre-régulation, catécholamines, glucagon, cortisol et hormone de croissance^{1,2}.

Soit le déficit complet en insuline survient chez un patient lors de la présentation inaugurale du diabète, soit chez un patient diabétique connu, sous-dosé en insuline, volontairement ou non. Par exemple, en cas de stress (infection, traumatisme, troubles gastro-intestinaux), lors d'oubli (fortuit ou non) d'injection d'insuline. Les omissions volontaires d'injection d'insuline sont plus fréquentes dans l'insulinothérapie par injections multiples et chez les utilisateurs de pompes à insuline. Chez ces derniers, une ACD peut

se développer rapidement en cas de panne.

La conséquence d'une combinaison d'une insulinémie basse et d'un taux élevé des hormones de contre-régulation est un catabolisme accéléré, avec augmentation de production hépatique et rénale de glucose, diminution de l'utilisation périphérique de glucose (phénomène de résistance à l'insuline). Il en résulte hyperglycémie, hyperosmolalité, lipolyse augmentée et cétogenèse. En l'absence d'administration d'insuline, de fluides et d'électrolytes, l'issue peut être fatale par acidose métabolique et déshydratation¹. L'ACD peut être aggravée par une acidose lactique, secondaire à une hypoperfusion tissulaire ou un sepsis.

* Adapté et mis à jour d'après un article publié dans *Percentile 2008 ; 13 : 91-95*, avec l'autorisation du Rédacteur en chef, Jacques Ninane.

L'ACD est caractérisée par une perte sévère en eau et électrolytes provenant des compartiments intra- et extra-cellulaires, le degré de pertes fluctuant selon la durée et la sévérité, mais aussi d'après la capacité du patient à maintenir des apports en liquides et électrolytes.

3 stades se succèdent¹ :

1. La cétose (présence de corps cétoniques dans le sang et les urines)
2. L'acidocétose: cétose entraînant une baisse du pH au-dessous de 7,30 ou un bicarbonate < 15 mmol/l
3. Le coma acidocétosique: acidocétose avec troubles de la conscience

On a également décrit le coma diabétique hyperosmolaire (glycémie > 600 mg/dl ; osmolarité plasmatique > 350 mOsm/l ; pH > 7,30 ; cétonurie faible ou absente)². Le coma hyperosmolaire survient essentiellement chez l'adulte âgé qui présente un syndrome polyuro-dipsique de longue durée. Chez l'enfant, le coma hyperosmolaire est rare. L'hyperglycémie

hyperosmolaire peut inaugurer un diabète de type 2, mais aussi rarement un diabète de type 1. Chez un de nos patients diabétique de type 1, la glycémie atteignait 2.040 mg/dl, sans cétonurie initiale³. La cétonurie se positivera dès que la diurèse augmentera. Récemment, nous avons reçu un enfant de 2 ans 3 mois dont la glycémie atteignait 2.173 mg/dl, mais avec un β -OH-butyrates à 5,8 mmol/l.

La physiopathologie de l'ACD est résumée dans la figure 1. Les pertes d'eau et d'électrolytes sont définies dans le tableau 1.

FREQUENCE

Il existe de grandes variétés géographiques dans la fréquence de l'ACD au début du diabète. Les taux sont inversement proportionnels à l'incidence régionale du diabète, allant de 15 à 70 % en Europe et en Amérique du Nord². L'ACD au diagnostic est plus fréquente chez les jeunes enfants de moins de 5 ans, car la destruction des cellules β est plus rapide⁴.

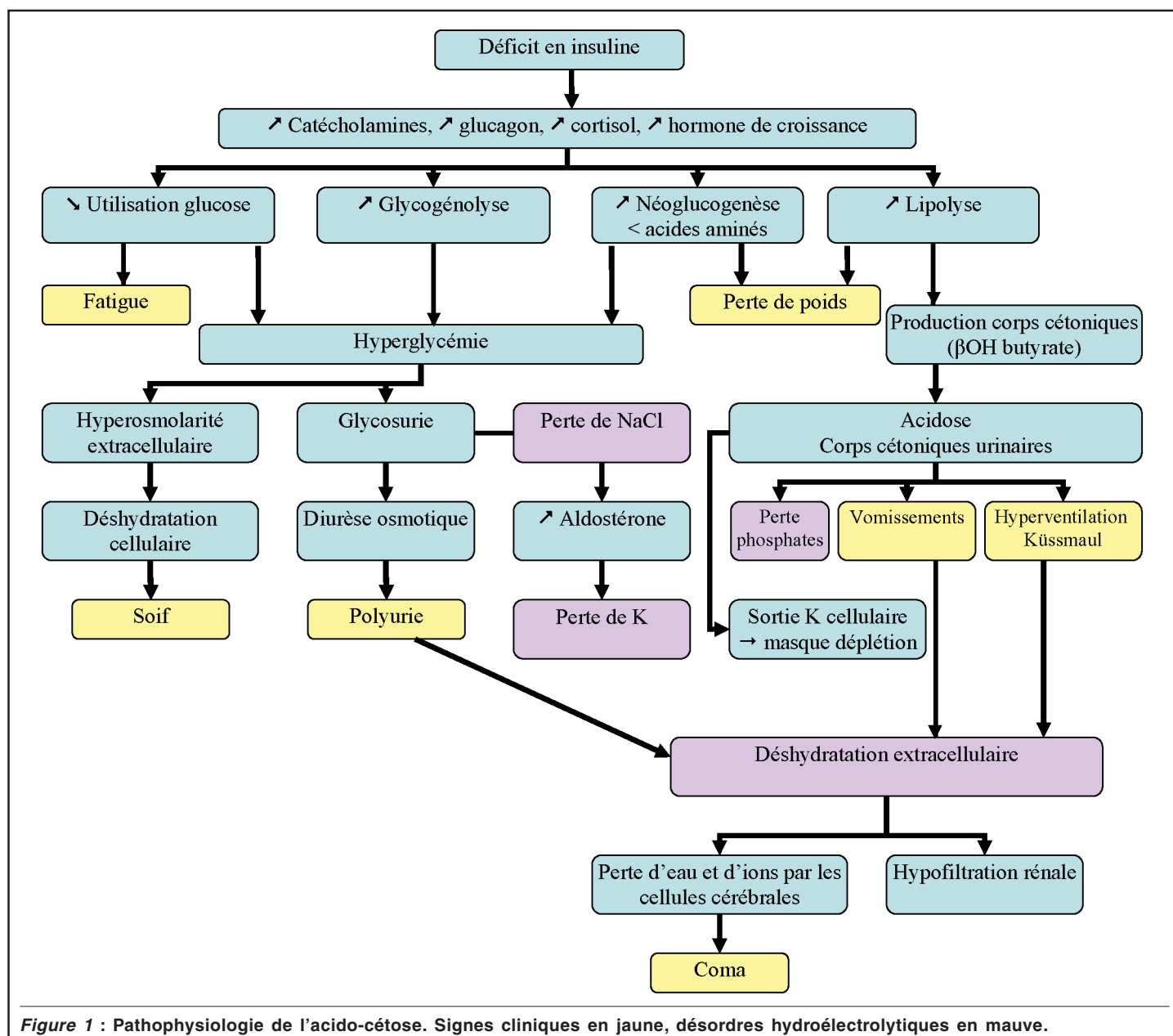


Figure 1 : Pathophysiologie de l'acido-cétose. Signes cliniques en jaune, désordres hydroélectrolytiques en mauve.

Tableau 1 : Pertes moyennes (écarts) de liquides et d'électrolytes par kg dans l'ACD

Eau	70 ml (30-100)
Na	6 mmol (5-13)
K	5 mmol (3-6)
Cl	4 mmol (3-9)
Phosphate	(0,25-2,5) mmol

Aux USA, on décrit de plus en plus de diabète de type 2 dont la fréquence peut atteindre la moitié de celle des enfants diabétiques âgés de 10 à 21 ans. Dans 30 à 40% des cas, une acidocétose est présente au début du diabète⁵.

Chez les patients diabétiques connus, le risque de présenter une ACD est de 1 à 10% par an et par patient, les facteurs de risque étant une infection qui augmente les besoins en insuline, une corticothérapie, l'adolescence avec rejet du traitement et des consignes alimentaires, les troubles psychiatriques, l'omission d'insuline, la défectuosité d'une pompe à insuline, le suivi par une équipe médicale incompétente⁶. Le tableau 2 synthétise ces causes.

Tableau 2 : Principales causes d'ACD en dehors d'un diabète inaugural

- * Omissions d'insuline volontaires ou involontaires plus fréquentes dans l'insulinothérapie basale-prandiale et l'utilisation de pompes
- * Défaut de fonctionnement d'une pompe à insuline. Les patients sous pompe devraient mesurer plus fréquemment le β -OH-butyrate sanguin
- * Désir de perdre du poids, surtout chez les adolescentes, par sous-insulinisation
- * Infection, gastro-entérite sans adaptation des doses d'insuline
- * Refus d'accepter le diabète
- * Contrôle métabolique insuffisant, antécédent d'ACD
- * Problèmes psychologiques ou psychiatriques
- * Absence de formation à l'autogestion du diabète
- * Accès insuffisant aux services médicaux spécialisés

DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Les éléments cliniques à rechercher lors de l'anamnèse sont repris dans le tableau 3, par ordre croissant de gravité.

Tableau 3 : Manifestations cliniques de l'ACD

- * Polyurie, polydipsie
- * Déshydratation, amaigrissement
- * Fatigue
- * Haleine acétonémique (haleine de «pomme reinette»)
- * Douleurs abdominales, nausées et/ou vomissements
- * Respiration ample, profonde (dite de Küssmaul) si $\text{pH} < 7,1$
- * Obnubilation progressive et perte de conscience

Il y a peu d'erreurs de diagnostic possibles, sauf le risque d'une confusion avec un abdomen pseudo-chirurgical¹.

Une déshydratation > 10% peut s'accompagner de pouls périphériques faibles ou impalpables, d'hypotension et d'oligurie.

Le diagnostic se pose en quelques secondes grâce à, au maximum, 4 bandelettes ; 1) pour mesurer la glycémie via un lecteur ; 2) pour mesurer le β -OH-butyrate sanguin ($N < 0,5$ mmol/l) ; la mesure du β -OH-butyrate capillaire est plus sensible que la mesure semi-quantitative des corps cétoniques urinaires et montre une bonne corrélation avec le degré d'acidose : c'est un excellent reflet du status métabolique du patient et de l'amélioration sous traitement⁷ ; 3) pour quantifier la glycosurie ; 4) pour rechercher l'acétone et l'acéto-acétate urinaires.

Les autres examens biologiques indispensables à réaliser d'emblée sont définis dans le tableau 4.

Tableau 4 : Examens biologiques

- * pH, gaz sanguins
- * Ionogramme, [phosphate], [calcium]
- * Urée, créatinine
- * Hématocrite
- * Hémoglobine glyquée (HbA1c)
- * [Insulinémie (avant traitement); peptide-C (après traitement)]
- * [Registre Belge du Diabète pour génotype HLA-DQ et anticorps β -insulaires]

[non indispensable]

NB : l'élévation de l'urée et des lipides peut être le témoin de l'hypercatabolisme ; celle des protéines totales, de l'hématocrite et des leucocytes peut être le reflet de la déshydratation¹

Les enfants et les adolescents diabétiques en acidocétose doivent être traités dans des centres expérimentés¹.

PREMIERS GESTES

Outre les examens biologiques cités plus haut, on pèse et mesure le patient pour évaluer sa surface corporelle, on estime le degré de déshydratation et l'état de conscience, on prend la tension artérielle, on installe en cas de traitement IV deux cathéters (pour la perfusion et les prélèvements ultérieurs, et pour l'insuline délivrée par pompe), on branche un moniteur cardiaque pour suivre les ondes T témoins d'hyper ou d'hypokaliémie. En cas de coma, on met en place une vidange gastrique. La vessie n'est cathétérisée que si l'enfant comateux n'urine pas^{1,2}.

TRAITEMENT

Le but du traitement est de bloquer les processus cataboliques responsables de l'ACD. L'insuline est essentielle pour normaliser la glycémie et arrêter la lipolyse et la céto-génèse.

En cas d'acidocétose confirmée, 3 stratégies thérapeutiques sont à envisager (Figure 2).

L'enfant va cliniquement bien et peut s'hydrater oralement

S'il s'agit d'un diabète inaugural, on débute l'insulinothérapie par voie sous-cutanée. Le schéma

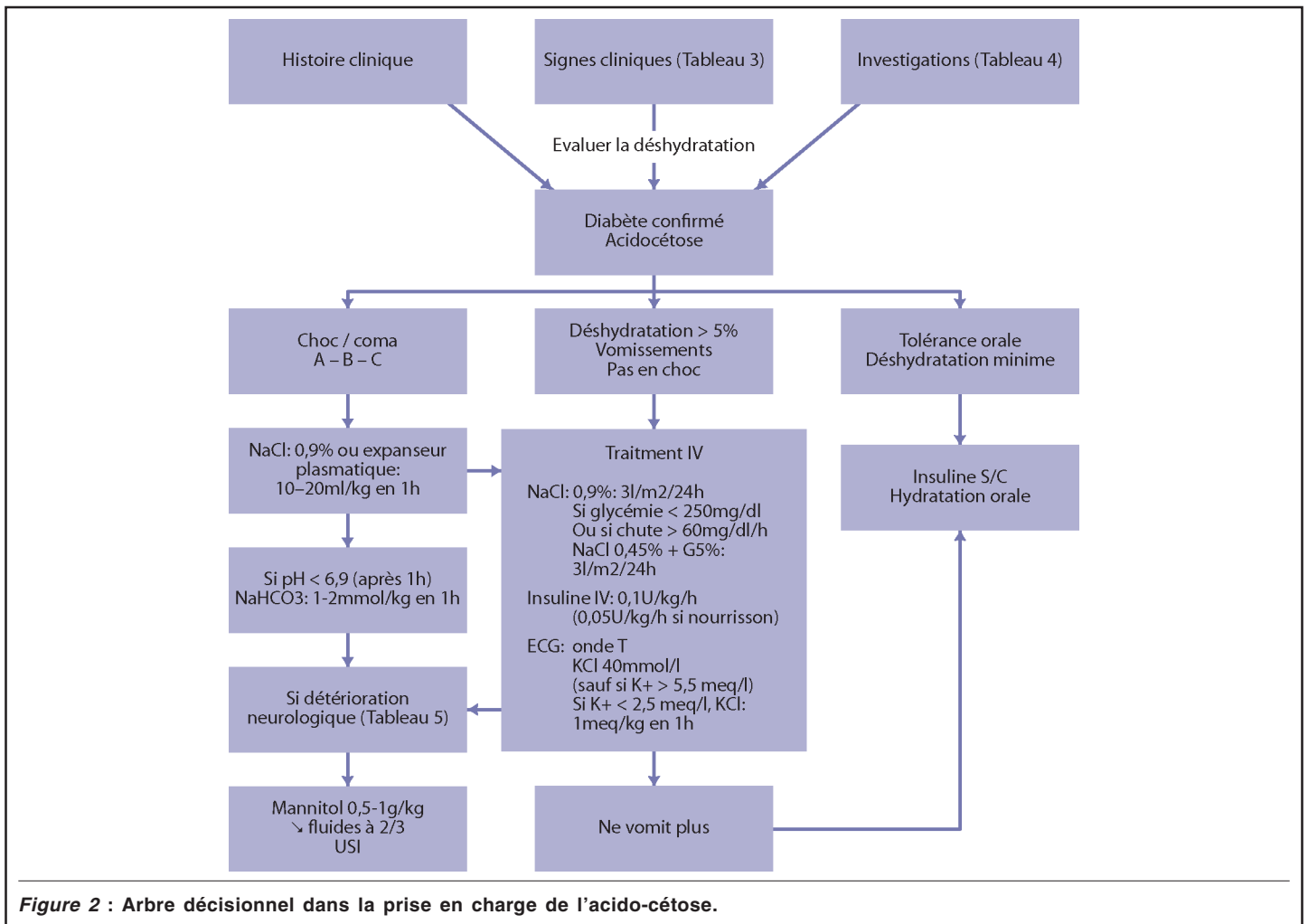


Figure 2 : Arbre décisionnel dans la prise en charge de l'acido-cétose.

choisi (2 injections quotidiennes d'un mélange individualisé d'insulines dans une seringue ; 2 injections d'un mélange standard d'insulines avec un stylo-injecteur ; insulinothérapie basale-prandiale en multiples injections ; pompe à insuline) dépend de l'expérience et de la philosophie des équipes de diabétologie pédiatrique. Toutefois, les comparaisons internationales des taux d'HbA1c obtenus dans des populations d'enfants et d'adolescents diabétiques non sélectionnés (études faites en 1995, 1998 et 2005 par le « *Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes* ») prouvent que les meilleures HbA1c sont obtenues par une insulinothérapie en 2 injections d'un mélange d'insulines dans une seringue, devant l'insulinothérapie basale-prandiale et les pompes à insuline, les plus mauvais résultats étant dus à l'utilisation de mélanges standard d'insulines⁸. Avant l'âge de 18 ans, nous privilégions donc l'insulinothérapie en 2 injections d'un mélange d'insulines dans une seringue. Nos résultats ont été publiés^{9,10}. Les modalités pratiques de l'insulinothérapie et de l'alimentation ont été décrites ailleurs¹¹⁻¹⁴. Pour commencer une insulinothérapie en 2 injections, on calcule une dose totale d'insuline entre 0,7 et 0,9 unités/kg/jour. Il est habituel de la répartir dans la proportion 2/3 le matin + 1/3 le soir. Pour chaque injection, le mélange des insulines à action (ultra)rapide et intermédiaire se fait dans le rapport 1/3 – 2/3. Ensuite, les doses sont adaptées d'après les règles que nous avons décrites.

S'il s'agit d'un diabète déjà traité, on administre des compléments d'analogues ultrarapides de l'insuline (Novorapid®, Humalog® ou Apidra®). La dose équivaut à $\leq 1/10$ de la dose totale quotidienne d'insuline, à répéter toutes les 2 à 3 heures tant que la glycémie dépasse 250 mg/dl.

On veille à maintenir une bonne hydratation et on contrôle la glycémie, le pH et l'ionogramme toutes les 2 heures, jusqu'à normalisation.

L'enfant est en état de choc

Il est évident que si le patient est en état de choc (diminution des pouls périphériques, coma), les gestes de réanimation sont entrepris d'emblée (*Airway-Breath-Circulation* ou ventilation-intubation-oxygénation à 100%) On administre une solution de sérum physiologique (NaCl 0,9%) ou un expanseur plasmatique à la dose de 10 à 20 ml/kg en 15 à 30 minutes, à répéter si nécessaire jusqu'à normalisation de la tension artérielle^{1,2}.

Traitement intraveineux de l'ACD

Dès la normalisation de la situation hémodynamique, la réhydratation se fait par perfusion de fluides à raison de 3l/m²/24h¹. On commence avec du sérum physiologique. Du potassium (KCl) ne sera ajouté qu'après obtention de la kaliémie, à la dose de

40 mmol/l de fluide. Il ne faut pas que l'ECG montre des ondes T pointues (hyperkaliémie) ou aplaties (hypokaliémie).

Une heure après le début de la réhydratation, l'insuline est perfusée de façon continue grâce à une pompe avec un débit initial de 0,1 U/kg/h ou 0,05 U/kg/h chez le nourrisson². Certains préconisent d'utiliser la dose de 0,05 U/kg/h quel que soit l'âge ; toutefois, à l'heure actuelle il n'y a pas de recommandations « *based-evidence-medicine* » ou de consensus. Des essais randomisés sur un plus grand nombre devraient être entrepris¹⁵.

Une hypophosphatémie significative peut se produire si la perfusion de fluides est maintenue pendant plus de 24 h sans alimentation orale. L'administration de phosphates peut induire une hypocalcémie.

La perfusion de bicarbonate peut provoquer paradoxalement une acidose cérébrale et une hypokaliémie. On ne recourra, avec prudence, au bicarbonate que chez les patients avec une acidose très sévère (pH < 6,9), à cause du risque de diminution de la contractibilité cardiaque, et chez ceux qui ont une hyperkaliémie dangereuse. On perfusera 1 à 2 mmol/kg en 60 minutes.

La glycémie est mesurée chaque heure, l'ionogramme et le pH, toutes les 2 heures.

Après la mise en route du traitement, 3 possibilités sont à envisager² :

- *La glycémie descend sous 250 mg/dl ou la chute de la glycémie est trop rapide (> 60 mg/dl/h) :*
La perfusion est modifiée: solution de glucose à 5 % et sérum semi-physiologique avec NaCl à 0,45 %, toujours à raison de 3l/m²/24h. La quantité de Na sera adaptée d'après l'ionogramme.
Dès l'amélioration clinique et la bonne tolérance digestive, l'insuline est administrée par voie sous-cutanée (voir plus haut). La pompe à insuline IV est stoppée 60 minutes après la première injection d'insuline SC.
- *Absence d'amélioration de l'ACD :*
Il faut réévaluer les apports liquidiens, la dose d'insuline administrée et considérer la possibilité d'une autre cause d'acidose ou d'une infection associée.
- *Altération neurologique, risque d'œdème cérébral en dehors de toute hypoglycémie :*
Les signes d'alerte sont: céphalées, ralentissement du rythme cardiaque, irritabilité, diminution de la conscience, incontinence, signes neurologiques plus spécifiques, etc (tableau 5).

L'incidence de l'œdème cérébral varie de 0,5 à 0,9 %, et la mortalité peut atteindre 20 %². Il est la cause de 60 à 90 % de la mortalité par acidocétose

Tableau 5 : Signes évocateurs d'un œdème cérébral

- * Céphalées, diminution du rythme cardiaque
- * Modification du status neurologique : par exemple irritabilité, altération de la conscience, incontinence
- * Signes neurologiques spécifiques : par exemple paralysie de nerfs crâniens
- * Augmentation de la tension artérielle
- * Diminution de la saturation en O₂

diabétique. Les autres causes de mortalité sont: hypo- et hyperkaliémie, hypophosphatémie sévère, hypoglycémie, autres complications neurologiques (coagulation intravasculaire disséminée, thromboses), septicémie, insuffisance rénale aiguë, etc. A l'Hôpital Universitaire Des Enfants, un enfant de 2,5 ans a présenté un syndrome de détresse respiratoire aiguë avec pneumonie d'inhalation due à des vomissements secondaires au coma acidocétosique inaugural.

Les facteurs démographiques de risque sont le jeune âge, le diabète inaugural, la longue durée des symptômes. Les causes d'œdème cérébral sont: acidose très sévère, utilisation intempestive du bicarbonate, administration de trop de fluides et de trop d'insuline pendant les premières heures².

Le traitement consiste à réduire les fluides d'un tiers et à injecter du mannitol à la dose de 0,5 à 1 g/kg en 20 minutes. Faute de réponse, on peut perfuser une solution salée hypertonique (3 %) à la dose de 5 à 10 ml/kg en 30 minutes. Une tomodensitométrie cérébrale sera faite après stabilisation pour rechercher une thrombose ou une hémorragie².

PREVENTION

L'ACD reste une cause importante de morbidité et d'hospitalisation. Il faut donc poursuivre l'éducation médicale pour que le diagnostic du diabète inaugural se fasse le plus précocement possible, d'autant plus que les dernières données du Registre Belge du Diabète montrent une augmentation de l'incidence du diabète de type 1 dans la tranche d'âge 0-15 ans: actuellement 15,8/100.000/an contre 10,9/100.000/an au début des années 1990. Cette incidence accrue de près de 50 % en une quinzaine d'années se fait surtout aux dépens des garçons de moins de 10 ans¹⁶. A l'hôpital Universitaire Des Enfants Reine Fabiola, on ne déplore aucun décès depuis l'ouverture de l'hôpital, en 1986.

Malgré de multiples progrès dans la prise en charge des patients diabétiques, l'ACD reste une complication aiguë et constitue la première cause d'hospitalisation et de morbidité chez les diabétiques de type 1. Les accidents que l'on rapporte sont le plus souvent le fait d'erreurs thérapeutiques¹. La conduite à tenir en cas d'hyperglycémie avec cétose est un chapitre-clé de l'éducation du nouveau patient diabétique. Cet aspect de pathologie chronique souligne l'importance d'un suivi par une équipe pluridisciplinaire ayant une expertise en diabétologie pédiatrique. En

Belgique, L'INAMI reconnaît 13 centres de diabétologie pédiatrique, 8 en communauté flamande et 5 en francophonie. Y sont enregistrés respectivement 53 et 47 % des enfants diabétiques conventionnés dans ces 13 centres, étant entendu que, malheureusement, 800 enfants diabétiques sur 2600 recensés en Belgique sont encore suivis dans des centres pour adultes!

En dehors de l'ACD inaugurant un diabète, chez les enfants et adolescents diabétiques connus, toutes les acidocétoses pourraient être prévenues.

BIBLIOGRAPHIE

1. Robert JJ : Acidocétose diabétique. In : Diabétologie pédiatrique. Czernichow P, Dorchy H, eds. Doin, Paris, 1989 : 139-52
2. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D *et al.* : ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2009 ; 10 (suppl12) : 118-33
3. Dorchy H, Pardou A, Weemaes I, Loeb H : Coma hyperosmolaire sans cétonurie initiale: évolution favorable. *Pédiatrie* 1975 ; 30 : 19-27
4. Dorchy H, Gorus F, Vandewalle C *et al.* : Manifestations inaugurales du diabète de type 1 chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte de moins de 40 ans. *Ann Pediatr (Paris)* 1998 ; 45 : 543-8
5. Alberti G, Zimmet P, Shaw J *et al.* : Type 2 diabetes in the young : the evolving epidemic. The international diabetes federation consensus workshop. *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 1798-811
6. Rewers A, Chase HP, Mackensie T *et al.* : Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002 ; 287 : 2511-8
7. Turan S, Omar A, Bereket A : Comparison of capillary blood ketone measurement by electrochemical method and urinary ketone in treatment of diabetic ketosis and ketoacidosis in children. *Acta Diabetol* 2008 ; 45 : 83-5
8. de Beaufort CE, Swift PGF, Skinner CT *et al.* for the Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes : Continuing stability of center differences in pediatric diabetes care: do advances in diabetes treatment improve outcome? *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 2245-50
9. Dorchy H : Quel contrôle glycémique peut être obtenu chez des jeunes diabétiques sans sécrétion résiduelle d'insuline endogène ? Quelle est la fréquence des hypoglycémies sévères et des complications subcliniques? *Arch Pediatr* 1994 ; 1 : 970-81
10. Dorchy H, Roggemans MP, Willems D : Glycated hemoglobin and related factors in diabetic children and adolescents under 18 years of age: a Belgian experience. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 2-6
11. Dorchy H : Insulin regimens and insulin adjustments in diabetic children, adolescents and young adults : personal experience. *Diabetes Metab* 2000 ; 26 : 500-7
12. Dorchy H : La prise en charge des enfants et adolescents diabétiques: expérience personnelle. *Rev Med Brux* 2005 ; 26 : S246-54
13. Dorchy H : Utilisation rationnelle des nouveaux analogues de l'insuline dans le traitement du diabète de type 1. *Arch Pediatr* 2006 ; 13 : 1275-86
14. Dorchy H : Dietary management for children and adolescents with diabetes mellitus: personal experience and recommendations. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003 ; 16 : 131-48
15. Puttha R, Cooke D, Subbarayan A, *et al.* on behalf of the North West England Paediatric Diabetes Network : Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes-an observational study. *Pediatr Diabetes* 2010 ; 11 : 12-7
16. Weets I, Rooman R, Coeckelberghs M *et al.* : The age at diagnosis of type 1 diabetes continues to decrease in Belgian boys but not in girls: a 15-year survey. *Diabetes Metab Res Rev* 2007 ; 23 : 637-43

Correspondance et tirés à part :

S. TENOUTASSE
Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola
Clinique de Diabétologie
Avenue JJ Crocq, 15
1020 Bruxelles
Courriel : sylvie.tenoutasse@huderf.be

Travail reçu le 8 octobre 2009 ; accepté dans sa version définitive le 15 novembre 2009