

Facteurs épidémiologiques et cliniques influençant la présence d'une acidocétose lors d'un diabète inaugural de type 1 chez l'enfant : revue des dix dernières années dans un centre de diabétologie pédiatrique bruxellois (HUDERF), étude transversale

Epidemiological and clinical factors influencing the presence of ketoacidosis in inaugural Type 1 Diabetes in children : review of the last ten years in a center for pediatric diabetology in Brussels (HUDERF), cross-sectional study

Perchec A., Messaoui A., Hajselova L. et Tenoutasse S.

Clinique de Diabétologie pédiatrique, Hôpital Universitaire Des Enfants Reine Fabiola, Université libre de Bruxelles (ULB)

RESUME

Introduction : l'acidocétose diabétique (ACD) au diagnostic du diabète de type 1 (DT1) est une cause de morbidité élevée qui peut être évitable si le diagnostic est précoce. Les buts de cette étude sont de caractériser la prévalence de l'acidocétose lors du diagnostic de DT1 chez l'enfant dans le plus grand centre de diabétologie pédiatrique de Belgique et de mettre en évidence les facteurs de risque et les facteurs protecteurs de l'ACD dans notre population.

Patients et Méthodes : Etude rétrospective incluant tous les enfants de moins de 18 ans avec un diagnostic de DT1 inaugural sur 10 ans, entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2018, à l'Hôpital Universitaire Des Enfants Reine Fabiola (HUDERF). Les paramètres anamnestiques, cliniques et biologiques ont été étudiés.

Résultats : Sur 511 enfants, 39,9 % présentaient les critères de l'ACD. La moyenne d'âge au diagnostic est de 9,1 ans (5,6-12,3 ans). La symptomatologie classique de l'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, fatigue, perte de poids) est bien retrouvée à l'anamnèse et encore plus fréquemment en cas d'ACD. Les enfants se présentant en ACD ont plus de nausées/vomissements, douleurs abdominales et/ou altération de la conscience avec un taux de glycémie et une hémoglobine glyquée plus élevés.

ABSTRACT

Introduction : Diabetic ketoacidosis (DKA) at diagnosis of type 1 diabetes (T1D) is a cause of high morbidity that can be preventable if early diagnosed. The aims of this study were to characterize the prevalence of ketoacidosis at T1D diagnosis in children in the largest center for pediatric diabetology in Belgium and to highlight the risk factors and protective factors of DKA in our population.

Patients and Methods : A retrospective study including all children under 18 years of age with an inaugural T1D diagnosis over 10 years, from January 1st 2009 to December 31st 2018, at the Queen Fabiola Children's University Hospital (HUDERF). Anamnestic, clinical and biological parameters were studied.

Results: Among 511 children, 39.9 % had DKA criteria. The average age at diagnosis was 9.1 years (5.6-12.3y). The classic symptomatology of hyperglycemia (polyuria, polydipsia, fatigue, weight loss) was indeed found during the anamnesis, and even more frequently in case of DKA. Children presenting with DKA had more nausea/vomiting, abdominal pain and/or impaired consciousness with higher blood glucose and glycated hemoglobin levels. Conclusion : The prevalence of DKA at diagnosis of T1D in our study remained significant (nearly 40 %). The presence of a family history of T1D, a

Conclusion : La prévalence de l'ACD au diagnostic du DT1 dans notre étude reste non négligeable (près de 40 %). La présence d'un antécédent familial de DT1, le niveau d'études maternelles supérieures, avoir des parents originaires du nord de l'Afrique et être suivi régulièrement par un pédiatre sont des facteurs protecteurs de l'ACD. A l'inverse, le fait d'être une fille, plus jeune, originaire du Moyen-Orient et de se présenter directement aux urgences sont des facteurs de risque d'ACD. L'identification précoce des signes cliniques de l'hyperglycémie et la formation des professionnels de santé restent un enjeu majeur dans la prévention de l'ACD.

*Rev Med Brux 2020 ; 41 : 150-9
Doi : 10.30637/2020.19-078*

higher level of maternal education, having parents from North Africa and regular monitoring by a pediatrician were protective factors for DKA. Conversely, being a younger girl coming from the Middle East and reporting directly to the emergency department were risk factors for DKA. The early identification of clinical signs of hyperglycemia and the training of health care professionals remain a major challenge in the prevention of DKA.

*Rev Med Brux 2020 ; 41 : 150-9
Doi : 10.30637/2020.19-078*

Key words : diabetic ketoacidosis, type 1 diabetes, children

INTRODUCTION

Le diabète résulte d'une production insuffisante d'insuline et/ou d'une résistance périphérique à son action¹. Les principaux types de diabète sont retrouvés chez l'enfant : le diabète de type 1 (DT1), le diabète de type 2, le diabète monogénique ou *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY) et le diabète médicamenteux.

Sur le plan biologique, le diabète est défini par la présence d'une glycémie à jeun supérieure à 126 mg/dl (≥ 7 mmol/L) ou par une glycémie supérieure à 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/L) à n'importe quel moment de la journée ou par la présence d'une hémoglobine glyquée supérieure à 6,5%². Sur le plan clinique, les symptômes de l'hyperglycémie se révèlent principalement par la présence d'une polydipsie, polyurie, perte de poids, nycturie et/ou énurésie². Le diabète de type 2 est dû à une insulino-résistance entraînant une carence relative en insuline avec absence d'auto-anticorps. Les diabètes MODY sont secondaires à des anomalies génétiques de la fonction des cellules β dans sa production d'insuline, représentant 1 à 3 % des diabètes de l'enfant³.

Le DT1 est le plus fréquent chez l'enfant. Selon le dernier rapport de la Fédération internationale du Diabète en 2017, il touche 586.000 enfants de moins de 15 ans dans le monde et 1.106.200 enfants de moins de 20 ans. Chaque année, plus de 96.000 enfants et adolescents de moins de 15 ans sont diagnostiqués et plus de 132.600 pour les moins de 20 ans¹. Son incidence annuelle augmente de 3 % au niveau mondial et de 3,4 % en Europe³. Dans 25 % des cas, le diagnostic se fait chez les enfants de moins de 5 ans³. Sur le plan physiopathologique, le DT1 est secondaire à un défaut de production d'insuline suite à la destruction des cellules β des îlots de Langerhans². Les enfants deviennent symptomatiques lorsque plus de 90 % des cellules β sont détruites². La destruction de ces cellules est, dans plus de 90 % des cas d'origine

auto-immune, révélée par la présence d'auto-anticorps anti-insuline (*Insulin Auto-Antibody* = IAA), anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique (*Glutamic Acid Decarboxylase Antibody* = GADA), anticorps anti tyrosine phosphate (*Auto-Antibody Insulinoma-associated protein 2 antibody* = IA-2A), anticorps anti transporteur de zinc (*Zinc Transporter 8* = ZnT8). Moins de dix pour cent des DT1 se présentent sans auto-anticorps².

L'acidocétose diabétique (ACD) est la complication métabolique la plus fréquente au moment du diagnostic et représente une complication majeure, qui entraîne une augmentation de la morbidité et des coûts financiers¹. Elle est définie par l'*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) par une hyperglycémie > 200 mg/dl, un pH veineux $< 7,3$ et un bicarbonate < 15 mmol/l et par une cétonémie et/ou une cétonurie⁴. Sur le plan clinique, l'acidocétose est peu spécifique. On observe comme symptômes principaux de l'hyperglycémie, des douleurs abdominales, des vomissements, une polypnée et parfois même des troubles de la conscience⁴.

Sur le plan épidémiologique, la prévalence des acidocétoses est contrastée : certaines études estiment qu'elle est en augmentation, alors que d'autres montrent une diminution dans certaines régions^{5,6}. Selon les études, on estime que l'ACD est présente dans 15 à 67 % des cas au moment du diagnostic⁷. De nombreux travaux ont démontré qu'il existait plusieurs facteurs de risque qui augmentent la probabilité d'avoir une ACD lors du diagnostic de DT1. Les facteurs épidémiologiques prédisposant les plus souvent retrouvés sont : le faible niveau socio-économique, un âge situé entre 0 et 4 ans et la situation géographique⁸. Les facteurs immunologiques, décrits par Vicinanza *et al.*, sont la présence d'auto-anticorps IA-2A⁹. D'autres facteurs diminuent le risque d'ACD : la présence dans l'entourage proche d'une personne ayant un diabète de type 1 et le haut niveau d'éducation parentale¹⁰.

L'objectif de ce travail est de caractériser la prévalence de l'ACD lors du diagnostic de diabète de type 1 chez l'enfant, sur ces 10 dernières années, dans le plus grand centre de diabétologie pédiatrique de Belgique et de mettre en évidence les facteurs de risque ou les facteurs protecteurs de l'ACD au diagnostic dans notre population.

PATIENTS ET METHODES

Design et population de l'étude

Cette étude rétrospective inclut les enfants âgés de 0 à 18 ans, hospitalisés à l'Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola à Bruxelles avec un diagnostic de diabète inaugural de type 1 entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2018. Le diagnostic de DT1 se fait conformément aux critères de l'ISPAD². Les patients avec un autre diagnostic de diabète ont été exclus. Cette étude a obtenu le consentement du Comité d'Ethique de l'hôpital.

Données cliniques

Les dossiers de tous les patients ont été revus de manière rétrospective. L'âge lors du diagnostic (exprimé en années), le sexe, le nombre de jours écoulés entre le début des symptômes et la date du diagnostic, l'affiliation ou non à une mutuelle et la présence d'antécédents de DT1 dans la famille sont précisés. Le trajet du patient avant son arrivée à l'HUDERF est déterminé de la façon suivante : l'enfant est-il adressé aux urgences ? Si oui, l'est-il par son pédiatre, son médecin traitant, la médecine scolaire, sa famille ou par une autre personne ? L'origine ethnique des parents est catégorisée selon les critères de la Fédération Internationale du Diabète : caucasienne européenne, caucasienne nord-africaine, africaine, originaire du Moyen-Orient ou autre. Le niveau d'études des parents est classifié en cinq catégories : les parents non scolarisés ou ayant le niveau primaire, qu'il soit achevé ou non ; les parents ayant atteint les études secondaires inférieures ; les parents ayant terminé les études secondaires ; les parents ayant fini un niveau d'études supérieures, cycle court ; et les parents ayant achevé des études universitaires.

Pour les paramètres anamnestiques, les symptômes au diagnostic ont été repris : polyurie, polydipsie, fatigue, perte de poids (exprimée en kg et en pourcentage de poids corporel), nausées et/ou vomissements, douleurs abdominales, notion d'énurésie ou de nycturie et notion de malaise ou de trouble de la conscience.

Analyses de laboratoire

A l'admission, ont été mesurés la glycémie par méthode à l'hexokinase avec analyse photométrique, l'hémoglobine glyquée par chromatographie liquide à haute pression à échange de cations (valeur normale < 6,2 %) et le pH capillaire. La présence ou non d'une

ACD est déterminée selon la définition de l'ISPAD 2018 : acidocétose légère (pH < 7,3 ou bicarbonates < 15 mmol/l), modérée (pH < 7,20 ou bicarbonates < 10 mmol/l) ou sévère (pH < 7,10 ou bicarbonates < 5 mmol/l). Le taux de corps cétoniques sanguins a été obtenu par mesure du β -hydroxybutyrate par méthode capillaire (les valeurs sont comprises entre 0 et 8 mmol/l et un taux supérieur à 0,5 mmol/l est considéré comme positif).

Analyse statistique

Pour comparer les données qualitatives (sexe, niveau d'étude, origine ethnique, mutuelle, type de contact, polyurie, polydipsie, conscience altérée, douleurs abdominales, perte de poids) un test Chi carré a été réalisé ou un test exact de Fisher quand les conditions n'étaient pas remplies pour le Chi carré. Pour comparer les données quantitatives gaussiennes des populations avec ou sans acidocétose, des tests *t* ou Analyse Of Variance (ANOVA) à 1 facteur ont été pratiqués. Pour comparer les données quantitatives non paramétriques, des tests de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis ont été effectués. Une régression logistique a été réalisée pour étudier les facteurs associés à l'ACD (l'âge, le sexe, la durée des symptômes, le type de contact, la présence dans l'entourage d'un antécédent de diabète de type 1, la présence d'une mutuelle, les origines ethniques maternelle et paternelle, le niveau d'études des parents), les variables sélectionnées sont celles identifiées dans la littérature existante comme prédictrices de l'ACD. La méthode de régression utilisée est la méthode Entrée. Les différences ont été considérées statistiquement significatives quand la valeur de *p* était inférieure à 0,05 et la correction de Bonferroni a été appliquée pour contrôler l'erreur de l'ensemble des comparaisons multiples. L'analyse statistique a été effectuée par le logiciel IBM SPSS 25 (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA).

RESULTATS

Caractéristiques de l'acidocétose lors du diagnostic de DT1

Sur les 680 patients diagnostiqués pour diabète inaugural entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2018, 511 patients répondant aux critères d'inclusion (hospitalisés à l'HUDERF au diagnostic, âgés de moins de 18 ans, DT1) ont été retenus et leurs dossiers ont été analysés (figure).

Sur les 511 enfants inclus, 204 présentaient les critères de l'ACD (pH < 7,30, bicarbonate < 15 mmol/l, glycémie > 200 mg/dl) soit 39,9 %. La prévalence de l'ACD lors du diagnostic est variable d'année en année avec un nadir à 33,3 % en 2009 et un pic à 55,1 % en 2018 (tableau 1).

Les patients se présentant en ACD sont plus souvent des filles (55 % des filles en ACD *versus* 45 % des garçons ; *p* = 0,004) et plus jeunes (8,3 [3,6-12,2] ans en ACD *vs* 9,1 [6,0-12,2] ans sans ACD ; *p* 0,001) (tableau 2).

Figure : Diagramme de sélection de la population.

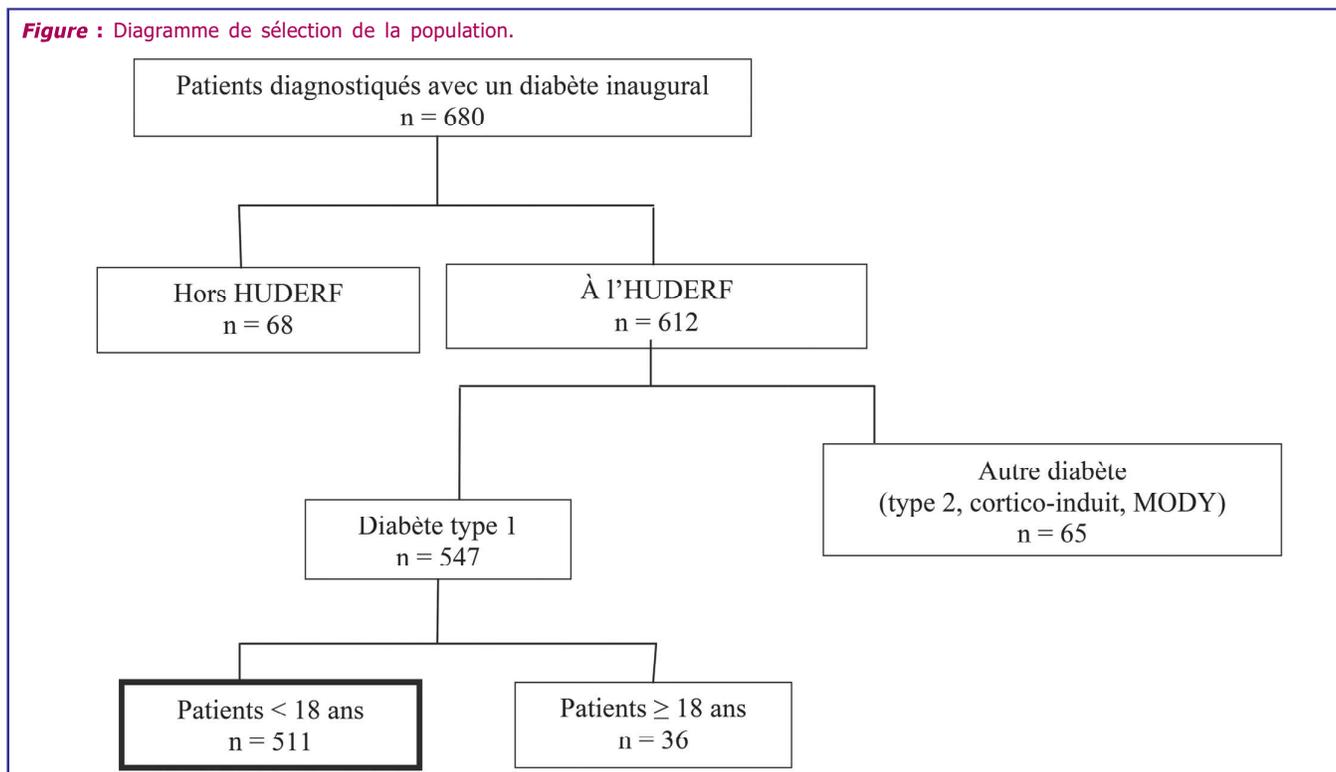


Tableau 1 : Instantané des prévalences de l'acidocétose lors du diagnostic de diabète de type 1 dans la population étudiée de 2009 à 2018.

| Année | Diagnostic diabète (n) | ACD (n) | Prévalence ACD (%) |
|-------|------------------------|---------|--------------------|
| 2009 | 54 | 18 | 33,3 |
| 2010 | 42 | 21 | 50,0 |
| 2011 | 48 | 17 | 35,4 |
| 2012 | 58 | 27 | 47,1 |
| 2013 | 44 | 14 | 32,0 |
| 2014 | 49 | 19 | 39,1 |
| 2015 | 56 | 20 | 35,7 |
| 2016 | 47 | 17 | 36,2 |
| 2017 | 64 | 25 | 39,1 |
| 2018 | 49 | 27 | 55,1 |

Lors du diagnostic, 43 % des patients sont arrivés spontanément aux urgences, 43 % ont été adressés par un médecin généraliste, 9 % par un pédiatre et 4 % par un médecin scolaire. Les patients avec ACD se présentent plus spontanément aux urgences (54,6 % en ACD versus 35,5 % sans ACD ; $p < 0,001$) et moins souvent référés par un pédiatre (6 % avec ACD vs 12 % sans ACD ; $p = 0,022$).

Symptômes au diagnostic

En cas d'ACD, les nausées et vomissements, les douleurs abdominales et l'altération de la conscience

sont plus souvent observés (tableau 2). La durée rapportée des symptômes avant la première consultation est plus courte en cas d'ACD. Pour les symptômes plus spécifiques de l'hyperglycémie, la polyurie, la polydipsie, la fatigue et la perte de poids sont plus fréquemment décrites en cas d'ACD (tableau 2).

Paramètres biologiques

En présence d'ACD, la glycémie (515 [407-681] mg/dl si ACD versus 412 [304-547] mg/dl sans ACD ; $p < 0,001$), l'hémoglobine glyquée (11,9 [10,9-13,5] % si ACD versus 11,3 [9,7-12,8] % sans ACD ; $p = 0,004$) et le taux de β -hydroxybutyrate sanguin (6,2 [5,1-7,1] mmol/l si ACD versus 1,3 [0,4-3,0] mmol/l sans ACD ; $p = < 0,001$) sont plus élevés au diagnostic.

Données anamnestiques

Les enfants sans ACD lors du diagnostic avaient plus souvent une mère avec un niveau d'études de l'enseignement supérieur (24 % sans ACD versus 16 % avec ACD ; $p = 0,045$). Les enfants présentant une ACD avaient moins souvent un membre de leur famille ayant un DT1 (18 % avec ACD versus 32 % sans ACD ; $p = < 0,001$). Sur le plan de l'origine ethnique, 46 % des mères et des pères étaient d'origine nord-africaine, 40 % d'origine européenne, 8 % d'origine africaine et 4 % originaire du Moyen-Orient. En cas d'ACD, on trouvait plus souvent une origine maternelle et paternelle du Moyen-Orient (5,5 % en ACD versus 2,0 % sans ACD ; $p = 0,040$ pour les mères et 6,0 % en ACD versus 2,4 % sans ACD ; $p = 0,040$ pour les pères) et moins souvent une origine maternelle nord-africaine (39,3 % en ACD versus 50,5 % sans ACD ; $p = 0,014$) ou une origine paternelle nord-africaine

Tableau 2 : Caractéristiques de la population étudiée en fonction de la présence ou non d'une acidocétose au diagnostic du diabète de type 1.

| Paramètres étudiés | Population | Pas d'ACD | ACD | P-Value |
|---|------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| Sexe masculin, n (%) | 270 (53) | 178 (58) | 92 (45) | 0,004 |
| Age diagnostic, années | 9,1 (5,6-12,3) | 9,1 (6,0-12,2) | 8,6 (3,6-12,2) | < 0,001 |
| Durée des symptômes, jours | 14 (7-30) | 14 (7-30) | 14 (7-21) | < 0,001 |
| Type de contact, n (%) | | | | |
| - Médecin Généraliste | 212 (43) | 133 (45) | 79 (39) | 0,128 |
| - Pédiatre | 47 (9) | 35 (12) | 12 (6) | 0,022 |
| - Urgences | 216 (43) | 104 (36) | 112 (55) | < 0,001 |
| - Médecine Scolaire | 18 (4) | 16 (6) | 2 (1) | 0,060 |
| - Autre | 5 (1) | 5 (2) | 0 (0) | 0,007 |
| ATCD familiaux de diabète de type 1, n (%) | 132 (27) | 95 (32) | 37 (18) | < 0,001 |
| Polyurie, n (%) | 484 (97) | 281 (96) | 203 (99) | 0,032 |
| Polydipsie, n (%) | 478 (96) | 277 (94) | 201 (98) | 0,041 |
| Conscience altérée ou malaise, n (%) | 43 (9) | 11 (4) | 32 (16) | < 0,001 |
| Fatigue, n (%) | 316 (63) | 161 (55) | 155 (76) | < 0,001 |
| Nausées Vomissements, n (%) | 125 (35) | 34 (16) | 91 (60) | < 0,001 |
| Douleurs abdominales, n (%) | 164 (41) | 71 (30) | 93 (57) | < 0,001 |
| Perte de poids, n (%) | 365 (73) | 179 (61) | 186 (91) | < 0,001 |
| Pourcentage de perte de poids, % | 11 (8-15) | 10 (7-15) | 12 (9-15) | < 0,001 |
| Glycémie, mg/dl | 450 (336-599) | 412 (304-547) | 515 (407-681) | < 0,001 |
| Hb glyquée, % | 11,5 (10,3-13,1) | 11,3 (9,7-12,8) | 11,9 (10,9-13,5) | 0,004 |
| Corps cétoniques sanguins, mmol/l | 2,8 (0,7-5,7) | 1,3 (0,4-3,0) | 6,2 (5,1-7,1) | < 0,001 |
| Mutuelle, n (%) | 486 (99) | 289 (99) | 197 (97) | 0,069 |
| Origine ethnique maternelle, n (%) | | | | |
| - Européenne | 197 (40) | 112 (38) | 85 (42) | 0,365 |
| - Nord-africaine | 227 (46) | 148 (51) | 79 (39) | 0,014 |
| - Africaine | 39 (8) | 21 (7) | 18 (9) | 0,469 |
| - Moyen Orient | 17 (3) | 6 (2) | 11 (6) | 0,040 |
| - Autre | 14 (3) | 6 (2) | 8 (4) | 0,204 |
| Origine ethnique paternelle, n (%) | | | | |
| - Européenne | 196 (40) | 110 (38) | 86 (43) | 0,218 |
| - Nord-africaine | 226 (46) | 149 (51) | 77 (39) | 0,007 |
| - Africaine | 38 (8) | 21 (7) | 17 (9) | 0,582 |
| - Moyen Orient | 19 (4) | 7 (2) | 12 (6) | 0,040 |
| - Autres | 12 (3) | 5 (2) | 7 (4) | 0,203 |
| Niveau d'études maternelles, n (%) | | | | |
| - Non scolarisé ou primaires | 47 (13) | 22 (10) | 25 (16) | 0,115 |
| - Secondaires inférieures | 33 (9) | 17 (8) | 16 (10) | 0,577 |
| - Secondaires supérieures | 173 (46) | 98 (46) | 75 (47) | 0,772 |
| - Supérieures | 77 (21) | 52 (24) | 25 (16) | 0,045 |
| - Universitaires | 45 (12) | 26 (12) | 19 (12) | 0,962 |
| Niveau d'études paternelles, n (%) | | | | |
| - Non scolarisé ou primaires | 44 (12) | 27 (13) | 17 (11) | 0,673 |
| - Secondaires inférieures | 33 (9) | 18 (8) | 15 (10) | 0,752 |
| - Secondaires supérieures | 178 (48) | 99 (46) | 79 (52) | 0,290 |
| - Supérieures | 59 (16) | 37 (17) | 22 (14) | 0,539 |
| - Universitaires | 54 (15) | 34 (16) | 20 (13) | 0,464 |

(38,7 % en ACD versus 51,0 % sans ACD ; p = 0,007).

On trouvait moins souvent une acidocétose, un niveau d'études supérieurs chez la mère et un

antécédent familial de diabète de type 1 si l'origine maternelle est nord-africaine mais plus souvent un niveau d'études primaires chez la mère et une couverture par une mutuelle (tableau 3).

Analyse multivariée

Le sexe masculin ou la présence d'un antécédent de diabète de type 1 dans la famille étaient des facteurs protecteurs indépendants de l'ACD (tableau 4).

Sévérité de l'acidocétose

En cas d'ACD sévère, il y avait plus de vomissements et moins souvent de mutuelle, c'est-à-

dire de couverture sociale. Lors d'ACD sévère, les parents étaient plus souvent d'origine européenne que nord-africaine (tant mère et père) (tableau 5).

DISCUSSION

En Belgique en 2015, selon les données non publiées de l'Initiative de la Promotion de la Qualité et Epidémiologie chez les Enfants et les Adolescents atteints du Diabète sucré (IPQE-EAD), il y avait 3.257

Tableau 3 : Caractéristiques des enfants en fonction de l'origine maternelle caucasienne maghrébine ou non maghrébine.

| Caractéristiques | Mère maghrébine n (%) | Mère non maghrébine n (%) | P-Value |
|--|--------------------------|------------------------------|-------------------|
| Sexe masculin | 127 (56) | 141 (51) | 0,348 |
| Type de contact | | | |
| - Médecin généraliste | 90 (39) | 122 (45) | 0,237 |
| - Pédiatre | 21 (9) | 26 (10) | 0,903 |
| - Urgences | 105 (46) | 113 (41) | 0,299 |
| - Médecine Scolaire | 8 (4) | 10 (4) | 0,925 |
| - Autres | 5 (2) | 3 (1) | 0,331 |
| Acido-cétose | 79 (35) | 122 (46) | 0,014 |
| ATCD familiaux de diabète de type 1 | 77 (34) | 57 (21) | < 0,001 |
| Mutuelle | 228 (100) | 264 (97) | 0,009 |
| Niveau d'études maternelles | | | |
| - Non scolarisé ou primaires | 33 (19) | 14 (7) | < 0,001 |
| - Secondaires inférieures | 19 (11) | 17 (8) | 0,335 |
| - Secondaires supérieures | 87 (50) | 90 (43) | 0,147 |
| - Supérieures | 18 (10) | 60 (29) | < 0,001 |
| - Universitaires | 16 (9) | 29 (14) | 0,168 |
| Niveau d'études paternelles | | | |
| - Non scolarisé ou primaires | 24 (14) | 21 (11) | 0,348 |
| - Secondaires inférieures | 21 (12) | 13 (7) | 0,066 |
| - Secondaires supérieures | 20 (11) | 37 (19) | 0,054 |
| - Supérieures | 20 (11) | 37 (19) | 0,054 |
| - Universitaires | 23 (13) | 32 (16) | 0,423 |

Tableau 4 : Régression logistique binaire de l'acidocétose.

| | Analyse univariée | | Analyse Multivariée [†] | |
|-------------------------------------|-----------------------|-------------------|----------------------------------|--------------|
| | Odds ratio (IC 95 %) | P-value | Odds ratio (IC 95 %) | P-value |
| Sexe masculin | 0,583 (0,406 – 0,835) | 0,003 | 0,604 (0,416 – 0,878) | 0,008 |
| Age diagnostic | 0,952 (0,911 – 0,994) | 0,027 | NS | 0,062 |
| Durée des symptômes | 1,000 (0,996 – 1,003) | 0,889 | - | NE |
| Type de contact | 1,078 (0,917 – 1,269) | 0,362 | - | NE |
| ATCD familiaux de diabète de type 1 | 0,461 (0,300 – 0,710) | < 0,001 | 0,486 (0,313 – 0,754) | 0,001 |
| Mutuelle | 0,227 (0,045 – 1,137) | 0,227 | - | NE |
| Origine ethnique maternelle | 0,703 (0,475 – 1,041) | 0,050 | NS | 0,505 |
| Origine ethnique paternelle | 0,661 (0,466 – 0,980) | 0,035 | NS | 0,912 |
| Niveau d'études maternelles | 0,782 (0,323 – 1,894) | 0,229 | - | NE |
| Niveau d'études paternelles | 1,254 (0,505 – 3,112) | 0,810 | - | NE |

[†] Modèle de régression logistique binaire : $\text{CHI}^2=24,775$, $\text{df}=5$, $p < 0,001$

NS : non significatif ; NE : non sélectionné pour entrer dans l'analyse multivariée ; IC : intervalle de confiance

Les variables sélectionnées sont celles identifiées dans la littérature existante comme prédictrices de l'ACD.

La méthode de régression utilisée est la méthode Entrée (insertion de toutes les variables prédictrices en même temps)

Tableau 5 : Caractéristiques de la population étudiée en fonction du degré de l'acidocétose au diagnostic de diabète de type 1.

| Paramètres étudiés | ACD légère | ACD modérée | ACD sévère | P-Value |
|---|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Sexe masculin, n (%) | 35 (55) | 40 (53) | 37 (57) | 0,913 |
| Age diagnostic, années | 10,4 (6,2-12,3) | 8,1 (3,6-8,1) | 8,2 (2,8-12,8) | 0,094 |
| Durée des symptômes, jours | 14 (7-24) | 16,5 (11-27,75) | 14 (7-21) | 0,056 |
| Type de contact, n (%) | | | | |
| - Médecin Généraliste | 32 (50) | 27 (36) | 20 (31) | 0,064 |
| - Pédiatre | 2 (3) | 7 (9) | 3 (5) | 0,273 |
| - Urgences | 28 (44) | 42 (55) | 42 (65) | 0,058 |
| - Médecine Scolaire | 2 (3) | 0 (0) | 0 (0) | 0,108 |
| ATCD familiaux de diabète de type 1, n (%) | 14 (22) | 14 (18) | 9 (14) | 0,492 |
| Polyurie, n (%) | 64 (100) | 76 (100) | 63 (97) | 0,114 |
| Polydipsie, n (%) | 63 (98) | 76 (100) | 62 (95) | 0,137 |
| Conscience altérée ou malaise, n (%) | 1 (2) | 7 (9) | 24 (37) | <0,001 |
| Fatigue, n (%) | 43 (67) | 62 (82) | 50 (77) | 0,136 |
| Nausées Vomissements, n (%) | 15 (33) | 34 (65) | 42 (78) | <0,001 |
| Douleurs abdominales, n (%) | 25 (46) | 37 (62) | 31 (62) | 0,169 |
| Perte de poids, n (%) | 58 (91) | 70 (92) | 58 (89) | 0,841 |
| Pourcentage de perte de poids, % | 13 (9-15) | 12 (8-15) | 13 (9-16) | 0,342 |
| Glycémie, mg/dl | 461 (365-674) | 516 (414-691) | 531 (435-690) | 0,095 |
| Hb glyquée, % | 12,3 (11,0-14,0) | 11,8 (10,9-13,3) | 11,9 (11,0-13,5) | 0,560 |
| Corps cétoniques sanguins, mmol/l | 6,4 (5,3-7,3) | 6,3 (5,1-7,1) | 5,8 (4,6-6,8) | 0,205 |
| Mutuelle, n (%) | 63 (100) | 74 (99) | 60 (92) | 0,021 |
| Origine ethnique maternelle, n (%) | | | | |
| - Européenne | 24 (39) | 25 (33) | 36 (55) | 0,027 |
| - Nord-africaine | 25 (41) | 38 (51) | 16 (25) | 0,007 |
| - Africaine | 10 (16) | 4 (5) | 4 (6) | 0,050 |
| - Moyen Orient | 0 (0) | 5 (7) | 6 (9) | 0,064 |
| - Autre | 2 (3) | 3 (4) | 3 (5) | 0,929 |
| Origine ethnique paternelle, n (%) | | | | |
| - Européenne | 25 (40) | 26 (35) | 35 (56) | 0,048 |
| - Nord-africaine | 24 (39) | 36 (49) | 17 (27) | 0,035 |
| - Africaine | 9 (15) | 4 (5) | 4 (6) | 0,125 |
| - Moyen Orient | 1 (2) | 5 (7) | 6 (10) | 0,169 |
| - Autre | 3 (5) | 3 (4) | 1 (2) | 0,585 |
| Niveau d'études maternelles, n (%) | | | | |
| - Non scolarisé ou primaires | 7 (16) | 9 (15) | 9 (16) | 0,980 |
| - Secondaires inférieures | 5 (11) | 5 (8) | 6 (11) | 0,862 |
| - Secondaires supérieures | 23 (51) | 27 (45) | 25 (46) | 0,797 |
| - Supérieures | 5 (11) | 9 (15) | 11 (20) | 0,470 |
| - Universitaires | 5 (11) | 10 (17) | 4 (7) | 0,293 |
| Niveau d'études paternelles, n (%) | | | | |
| - Non scolarisé ou primaires | 4 (9) | 10 (17) | 3 (6) | 0,174 |
| - Secondaires inférieures | 3 (7) | 5 (9) | 7 (14) | 0,421 |
| - Secondaires supérieures | 22 (49) | 30 (51) | 27 (55) | 0,141 |
| - Supérieures | 10 (22) | 5 (9) | 7 (5) | 0,141 |
| - Universitaires | 6 (13) | 9 (15) | 5 (10) | 0,739 |

patients de moins de 18 ans atteints d'un DT1¹¹. L'HUDERF est le plus grand centre pédiatrique de Belgique et suit actuellement 554 patients avec un DT1, soit près de 1/5 des enfants diabétiques de type 1. Dans notre étude, la prévalence de l'ACD au diagnostic est de 39,9 %, ce qui est en accord avec les données

de l'IPSPAD qui rapporte une prévalence de l'ACD variant entre 15-70 % en Europe et en Amérique du Nord^{4,7}. La prévalence de l'ACD est décrite comme inversement proportionnelle à l'incidence du diabète de type 1^{7,9,12}. Par exemple, en Iran, l'incidence du diabète de type 1 est faible 13,35 personnes pour

100.000 personnes par an chez les enfants de moins de 15 ans et la prévalence de l'ACD est élevée à 67 %¹². En Belgique entre 2009 et 2013, l'incidence du DT1 est de 18,1 personnes pour 100.000 personnes par an chez les enfants entre 0 et 14 ans⁶.

Au début des années 2000 en Belgique, Dorchy rapportait via les données du Registre belge du Diabète une médiane de la durée des symptômes de 3 semaines¹³. Que ce soit avec ou sans ACD au diagnostic, dans notre étude elle était de 2 semaines. Elle était de 16 jours en cas d'ACD modérée. Ceci montre une tendance à une diminution de la durée des symptômes avant le diagnostic, sur une quinzaine d'années.

La symptomatologie classique de l'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, perte de poids) est trouvée dans la majorité des cas au diagnostic de DT1^{2,14}. Dans notre étude, nous trouvons que celle-ci est plus marquée en cas d'ACD que sans ACD, ce qui est déjà rapporté dans la littérature⁹. Les signes cliniques de l'ACD décrits par l'ISPAD sont des nausées, vomissements, douleurs abdominales et/ou altération de la conscience⁴. Nous avons mis en évidence que la présence de ceux-ci est directement proportionnelle au degré de sévérité de l'ACD.

Dans notre étude, les patients en ACD au diagnostic sont plus souvent des filles. L'influence du sexe dans l'acidocétose diabétique n'est pas universelle. Une revue de la littérature rapporte tant des études avec plus de filles en ACD ou sans différence entre les deux sexes^{9,10,15,16}.

Les patients se présentant en ACD lors du diagnostic du DT1 sont plus jeunes. Cela peut être attribué à une destruction plus agressive des cellules β des îlots de Langerhans chez les enfants les plus jeunes. De plus, un jeune âge est souvent associé à une difficulté d'identifier les premiers signes du diabète^{6,17}.

La glycémie et l'hémoglobine glyquée sont plus élevées en cas d'ACD, ce qui était attendu. En effet, l'acidocétose résulte d'un déficit en insuline, combiné à une augmentation des hormones de contre régulation, ce qui entraîne une augmentation de la glycoanalyse et par conséquent, favorise encore plus l'hyperglycémie et l'augmentation de l'hémoglobine glyquée^{4,18}.

Dans notre étude, les enfants en ACD au diagnostic ont plus souvent des parents originaires du Moyen-Orient, même si le nombre est faible, que des parents d'origine caucasienne nord-africaine. Depuis quelques années en Belgique comme dans d'autres pays d'Europe, la migration de personnes originaires du Moyen-Orient est en augmentation. Il a été décrit en Europe que le taux d'ACD au diagnostic est plus élevé chez les enfants dans un contexte de migration¹⁹. En 2018, l'ISPAD confirme que les personnes d'origines ethniques minoritaires et migrantes, dont fait partie le Moyen-Orient, sont plus à risque d'ACD⁴.

Les enfants sans ACD au diagnostic ont plus souvent un antécédent familial de DT1, observation décrite dans la littérature. En effet, le fait d'avoir un membre de la famille avec un DT1 est un facteur protecteur de l'ACD au diagnostic¹⁰. La famille connaissant déjà les signes de l'hyperglycémie est probablement plus attentive à ceux-ci.

Le niveau d'études maternelles influe directement sur l'état de santé de l'enfant et ce dans plusieurs domaines de la santé. En 2007, il a été mis en évidence que l'ACD au diagnostic était associée à un bas niveau d'études parentales⁸. En 2011, Usher-Smith *et al.*, ont démontré que le haut niveau d'études parentales (père et mère confondus) était un facteur protecteur de l'ACD au diagnostic¹⁰. En 2016, Apouey *et al.* ont démontré que la probabilité d'avoir un enfant obèse ou en surpoids est diminuée si la mère a un haut niveau d'études²⁰. En 2017, Foshaw *et al.* publiaient une revue systématique et une méta-analyse sur l'effet du niveau d'études maternelles et de la vaccination, montrant que les enfants dont les mères avaient un niveau d'études élevé étaient plus vaccinés²¹. En Belgique, selon l'Office belge des Statistiques (StatBel), en 2018, 54,4 % des femmes entre 30-34 ans ont un diplôme de l'enseignement supérieur (court ou long), contre 40,6 % des hommes. Dans notre population, tous âges confondus entre 2009 et 2018, seules 33 % des femmes ont un diplôme de l'enseignement supérieur (court ou long) contre 31 % chez les hommes²². Nous trouvons dans notre étude que les enfants se présentant sans ACD ont plus souvent une mère avec un niveau d'études supérieures, même si celles-ci ont tendance à avoir moins souvent obtenu un diplôme de l'enseignement supérieur que la population générale belge.

Au niveau du trajet de soins lors du diagnostic, une étude rétrospective multicentrique française, révèle en 2009, que plus de la moitié des enfants étaient adressés par leur médecin généraliste (53,7 %), 9,2 % par un pédiatre et seulement un peu moins d'un tiers s'étaient présentés spontanément aux urgences¹⁴. Dans notre étude, 43 % des enfants se sont présentés spontanément aux urgences, 43 % ont été adressés par un médecin généraliste et seulement 9 % ont été adressés par un pédiatre et 4 % par la médecine scolaire.

Dans les années 1990, une campagne de prévention réalisée à Parme, destinée aux pédiatres, aux familles et aux écoles, a permis une nette diminution de l'ACD au diagnostic (de 78 % à 12,5 %)²³. En France en 2009, Robert *et al.* ont évalué l'effet sur 5 ans, d'une campagne d'information et le rôle des médecins généralistes dans la prévention de l'ACD au diagnostic du DT1 chez les enfants et adolescents. Ils ont mis en évidence que près de 28 % des médecins généralistes ignoraient que le DT1 pouvait se déclarer avant l'âge de 2 ans. Le taux d'ACD au diagnostic lors de la première année de la campagne d'information, est passé de 14,8 % à 11,3 %, mais est revenue à son taux initial deux ans plus tard²⁴. Cette mesure pourrait

être adaptée chez nous, en tenant compte des habitudes de fréquentations des prestataires de soins : via l'Office de la Naissance et de l'Enfance (ONE), les écoles, les professionnels de la santé et peut-être les médias.

Les forces de cette étude sont la taille de la population étudiée, la longueur de la période d'observation et le fait qu'elle soit réalisée dans un seul centre. Sa faiblesse est son design rétrospectif, entraînant par conséquent un manque de certaines données, un éventuel biais d'information comme par exemple sur la durée et les types de symptômes.

CONCLUSION

En conclusion, la prévalence de l'ACD au diagnostic du diabète de type 1 reste élevée (près de 40 %), même si elle est en accord avec les données de l'ISPAD. Les facteurs de risque associés à l'ACD au diagnostic de DT1 étaient le jeune âge, avoir des parents originaires du Moyen-Orient, être une fille et se présenter directement aux urgences. Les facteurs protecteurs étaient la présence d'un antécédent familial de DT1, des parents d'origine nord-africaine, une mère ayant un niveau d'études supérieures ou être suivi régulièrement par un pédiatre.

La symptomatologie classique de l'hyperglycémie est présente dans la majorité des cas de diagnostic du DT1 et est d'autant plus marquée en cas d'ACD. L'identification précoce de ces signes par l'entourage et la formation des professionnels de santé restent un enjeu majeur dans la prévention de l'ACD. Mais l'approche de la prévention est sans doute dépendante des habitudes de la population. Celle-ci doit être adaptée en fonction de la population, par exemple prévention par la médecine scolaire, afficher des posters sur les signes du diabète dans les salles d'attente de l'ONE, des pédiatres, des médecins généralistes, dans les écoles.

Remerciements : Les auteurs remercient le Pr P. Smeesters, du Service d'Infectiologie de l'Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Université libre de Bruxelles (ULB) pour sa relecture critique.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fédération Internationale du diabète. (Consulté le 20/09/19). Atlas du diabète – 8e édition (2017) – [Internet] <https://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/ressources/documents-utiles/atlas/>
2. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:7-19.
3. Barat P, Lévy-Marchal C. Epidemiology of diabetes mellitus in childhood. *Arch Pediatr*. 2013;20 Suppl 4:S110-6.
4. Wolfsdort JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:155-77.
5. Samuelsson U, Stenhammar L. Clinical characteristics at onset of type 1 diabetes in children diagnosed between 1977 and 2001 in the South-East region of Sweden. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;68(1):49-55.
6. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T *et al.* Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia*. 2019;62(3):408-17.
7. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA *et al.* European Society for paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;113(2):e133-40.
8. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Petitti DB, Pihoker C, Rodriguez B *et al.* Presence of diabetic ketoacidosis of diabetes mellitus in youth: The search for Diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1258-66.
9. Vicinanza A, Messaoui A, Tenoutasse S, Dorchy H. Diabetic ketoacidosis in children newly diagnosed with type 1 diabetes mellitus: Role of demographic, clinical and biochemical features along with genetic and immunological markers as risk factors. A 20-year experience in a tertiary Belgian center. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(5):584-93.
10. Usher-Smith J.A., Thompson M. J., Sharp J.S., Walter F.M. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BJM*. 2011;343:1-16.
11. Chao S, Doggen K, Lavens A, Van Casteren V. Initiative de la Promotion de la Qualité et Epidémiologie chez les Enfants et les Adolescents atteint du Diabète sucré, de l'Institut scientifique de santé publique. Rapport 2015.
12. Aminzadeh M, Navidi N, Valavi E, Aletayeb SMH. Childhood onset type 1 diabetes at tertiary hospital in south-western Iran during 200-2015 : Rapid increase in admission and high prevalence of DKA at diagnosis. *Prim Care Diabetes*. 2019;13(1):43-8.
13. Dorchy H. La prise en charge des enfants et des adolescents diabétiques : expérience personnelle. *Rev Med Brux*. 2005;26:S246-54.
14. Choleau C, Maitre J, Filipovic Pierucci A, Elie C, Barat P, Bertrand AM *et al.* Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in French children and adolescent. *Diabetes Metab*. 2014 ;40(2):137-42.
15. Trends in diabetic ketoacidosis in childhood and adolescence: 15-yr experience. *Pediatr Diabetes*. 2002;3(2):82-8.
16. Jefferies C, Cutfield SW, Derraik JGB, Bhagvandas J, Albert BB, Hofman PL *et al.* 15-year incidence of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children from a regional setting (Auckland, New Zealand). *Sci Rep*. 2015;5:1-7.
17. Oko APG, Zaharo Ali FK, Missambou Mandilou SV, Kambourou J, Lombet L, Poathy JPY. Acidocétose diabétique chez l'enfant: aspects épidémiologiques et pronostiques. *Pan Afr Med J*. 2018;31:1-12.
18. Tenoutasse S, Mouraux T, Dorchy H. L'acidocétose diabétique : diagnostic, prise en charge, prévention. *Rev Med Brux*. 2010;31:S71-6.
19. Fritsch M, Rosenbauer J, Schober E, Neu A, Placzek K, Holl RW. Predictors of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes. Experience from a large multicentre database. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(4 Pt 1):307-12.

20. Apouey BH, Geoffard PY. Parents' education and child body weight in France: The trajectory of the gradient in the early years. *Econ Hum Biol.* 2016;20:70-89.
21. Forshaw J, Gerver SM, Gill M, Cooper E, Manikam L, Ward H. The global effect of maternal education on complete childhood vaccination: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):801.
22. Statbel. (Consulté le 20/09/19). Office national de Statistiques belge. [Internet] <https://statbel.fgov.be/fr/themes/emploi-formation/formation-et-enseignement/niveau-dinstruction>
23. Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care.* 1999;22(1):7-9.
24. Robert JJ, Louet D, Choleau C. Diminuer le risque d'acidocétose au moment du diagnostic de diabète chez l'enfant : évaluation d'une campagne de prévention. *Bull Epidémiol Hebd.* 2017;(27-28):579-85.

Correspondance :

A. PERCHEC
Hôpital universitaire Des Enfants Reine Fabiola
Clinique de Diabétologie pédiatrique
Avenue Jean Joseph Crocq, 15
1020 Bruxelles
E-mail : aurelie.perchec@ulb.be

Travail reçu le 25 octobre 2019 ; accepté dans sa version définitive le 30 mars 2020.