

L'acidocétose diabétique : cas problématiques

PAR JEANNETTE GOGUEN, M.D. ET MARTIN SCHREIBER, M.D.

L'acidocétose diabétique (ACD) est une urgence hyperglycémique qui survient chez les sujets atteints de diabète sucré de type 1 (DT1) et très rarement chez ceux atteints de diabète de type 2 (DT2). On rapporte que l'incidence de l'ACD est de 4,6 à 12,5 pour 1000 personnes diabétiques par année^{1,2}. Avec les traitements actuels, cette maladie occasionne encore des décès. En Ontario, chez les patients hospitalisés pour une hyperglycémie aiguë, la mortalité hospitalière varie de < 1 % chez ceux âgés de 20 à 49 ans à 16 % chez ceux âgés de plus de 75 ans (1990)³, avec des taux de mortalité due à l'ACD seule de 0,65 % à 3,3 %^{4,7}. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons plusieurs difficultés potentielles pouvant survenir lorsque l'on diagnostique et que l'on traite l'ACD.

L'ACD résulte d'une carence insulinaire qui entraîne :

- une hyperglycémie avec une perte osmotique urinaire d'eau et d'électrolytes (sodium [Na⁺], potassium [K⁺], chlore [Cl⁻]) entraînant une déplétion du volume liquidien extracellulaire (VLEC)
- la sortie du K⁺ du milieu intracellulaire
- l'acidocétose.

La prise en charge de l'ACD nécessite tout d'abord son identification, puis un traitement approprié. Le diagnostic d'ACD est généralement facile. Les patients atteints de DT1 ont des symptômes aigus lorsqu'ils consultent le médecin, révélant une contraction du VLEC et possiblement une baisse du niveau de conscience. Les patients ont souvent interrompu la prise d'insuline et/ou développé une maladie concomitante. Les investigations de laboratoire révèlent une hyperglycémie, une hyponatrémie dilutionnelle, des concentrations plasmatiques de K⁺ généralement dans une gamme normale-élevée, une acidose métabolique avec trou anionique élevé et un faible taux plasmatique de bicarbonate, un faible pH artériel et un taux sérique élevé de cétones.

Le traitement habituel comprend le remplacement du VLEC avec une solution saline normale, l'administration intraveineuse (IV) d'insuline ordinaire (bolus de 0,1 unité/kg, puis perfusion de 0,1 unité/kg/h), le remplacement du potassium par voie IV et l'administration IV de glucose, lorsque la glycémie atteint 14 mmol/L^{8,9}. Le bicarbonate de sodium par voie IV (NaHCO₃) est utilisé uniquement dans de rares circonstances. L'état clinique du patient et les paramètres de laboratoire sont étroitement surveillés, souvent dans une unité de soins intensifs. Il est important de rechercher des signes de maladie subite. Le tableau 1 résume les points importants dans la prise en charge de l'ACD et le tableau 2 résume le traitement de l'ACD, y compris les paramètres que l'on devrait surveiller pour évaluer le taux de succès de chaque intervention ainsi que les complications potentielles du traitement.

Il est important que le clinicien connaisse les exceptions au tableau clinique décrit ci-dessus. Dans ces cas, le tableau clinique initial du patient peut masquer le diagnostic d'ACD, ou des complications peuvent survenir qui peuvent être évitées si on les anticipe. Une série de cas, fondée sur des patients réels, sera utilisée pour illustrer ces points.

Cas n° 1 : Mademoiselle PA, une jeune femme âgée de 24 ans présentant un surpoids, consulte son médecin de famille car elle souffre de polyurie et de polydipsie. Son taux de glucose capillaire dans le cabinet du médecin est de 15 mmol/L. Le médecin établit le diagnostic de DT2. Il conseille la patiente sur son régime alimentaire et instaure un traitement à la metformine à une dose de 500 mg bid. La patiente se présente aux urgences deux fois au cours des deux semaines suivantes car ses symptômes se sont aggravés et elle souffre d'hyperglycémie (glycémie de 23 mmol/L et de 26 mmol/L). À chaque occasion, elle reçoit un bolus d'insuline à action rapide et on la renvoie chez elle. Une semaine plus tard, des amis l'amènent aux urgences en raison d'une altération de son état de conscience. Elle souffre d'ACD sévère et son pH artériel est de 6,95.

Discussion du cas no 1 : Dans notre environnement obésogénique actuel, l'incidence du DT2 augmente rapidement, même parmi les enfants¹⁰. Lorsqu'un jeune adulte présente une polyurie, une polydipsie et une hyperglycémie, il peut faire l'objet d'un diagnostic erroné de DT2. Par conséquent, il



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
RICHARD GILBERT, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
LOREN GROSSMAN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
MARIA KRAW, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
JOEL RAY, MD
WILLIAM SINGER, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD
CATHERINE YU, MD

Hôpital St. Michael

6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

Tableau 1: Priorités dans le traitement des patients présentant des urgences hyperglycémiques⁸

Métabolique	Cause immédiate de l'ACD/EHH	Complications de l'ACD/EHH
1. Contraction du VLEC	Nouveau diagnostic Omission de prendre l'insuline Infection Infarctus du myocarde Médicaments (e.g., glucocorticoïdes) Autre	Hyper/hypokaliémie Expansion excessive du VLEC Aspiration Œdème cérébral Hypoglycémie Embolie pulmonaire
2. Déplétion en K ⁺ et concentration de K ⁺		
3. Acidose métabolique		
4. Hyperosmolalité (déficit en eau entraînant une concentration accrue de Na ⁺ plus hyperglycémie)		

VLEC = volume de liquide extracellulaire; K⁺ = ion potassium;
Na⁺ = ion sodium; ACD = acidocétose diabétique;
EHH = état hyperglycémique hyperosmolaire

peut être traité immédiatement avec de l'insuline. Ainsi, lorsque l'on évalue un patient chez qui l'on a nouvellement diagnostiqué un diabète sucré qui est malade ou présente une hyper-

glycémie significative (glycémie > 15 mmol/L), il est important de vérifier s'il présente un trou anionique plasmatique accru. Si le médecin décide de le traiter au moyen d'un régime alimentaire et/ou d'agents hypoglycémiques oraux sur la base d'un diagnostic de DT2, le patient doit être très étroitement suivi.

En outre, il existe des cas bien décrits de patients qui présentent une ACD et chez qui l'on découvre ultérieurement un DT2¹¹. Dans le milieu hormonal approprié, les patients atteints de DT2 peuvent développer une ACD. Ces cas surviennent généralement lorsqu'un taux très élevé de catécholamines circulantes freine suffisamment la production endogène d'insuline pour entraîner la production d'acide cétonique. Après la résolution de l'acidocétose, on peut fréquemment traiter le patient avec des agents oraux.

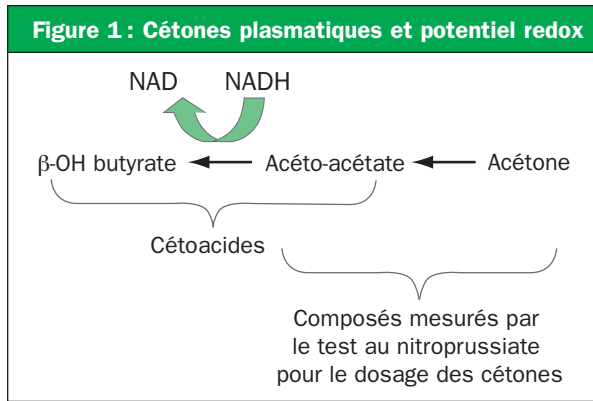
Message : Il faut toujours envisager le diagnostic d'ACD chez un patient chez qui un diabète sucré a été nouvellement diagnostiqué, en particulier s'il est jeune. Envisagez la possibilité d'une ACD, même dans le contexte du DT2.

Mesure à prendre : Vérifiez la présence d'une augmentation du trou anionique plasmatique chez les patients malades atteints d'hyperglycémie, en particulier chez les sujets atteints d'un diabète sucré nouvellement diagnostiqué qui peuvent souffrir d'un DT1 non identifié.

Tableau 2 : Aperçu du traitement de l'ACD

Problème	Déficit typique	Diagnostic	Traitement	Surveillance	Complications du traitement
1. ↓ VLEC (mEq/kg)	Na ⁺ (mEq/kg) 7-10	Examen clinique Débit urinaire	Solution salée normale 500-1000 mL/h pendant 4 h, puis 250 mL/h pendant 4 heures avec le débit initial dans la gamme supérieure pour traiter l'hypotension	VLEC Débit urinaire	ICC Œdème cérébral?
	H ₂ O (mL/kg) 100				
2. Déplétion en K et concentration de K ⁺	K ⁺ (mEq/kg) 3-5	Antécédents de diurèse osmotique : K ⁺ plasmatique détermine l'urgence du traitement	KCl IV 10-40 mmol/L	K ⁺ plasmatique	Hypokaliémie ou hyperkaliémie
3. Acidose métabolique		↓ pH artériel ↓ HCO ₃ ⁻ ↑ trou anionique présence de cétones plasmatiques et urinaires. Test positif pour β-OH butyrate	Insuline 0,1 unité/kg/h IV. (± bolus) (retarder jusqu'à : K ⁺ > 3,3)	Trou anionique β-OH butyrate	Hypokaliémie Hypoglycémie (ajouter du glucose à la perfusion lorsque plasmatique est < 10-14 mmol/L)
			Envisager NaHCO ₃ si le patient est en état de choc ou pH artériel < 7,0	Gaz du sang artériel Signes vitaux	Hypokaliémie une charge sodée ↑pCO ₂ alcalose métabolique lorsque les anions cétoacides sont métabolisés
4. Osmolalité	Souvent déficit en eau > déficit en Na (diurèse osmotique est supérieure au diluat comparativement au plasma)	Osmolalité plasmatique efficace = 2 X Na ⁺ + glucose plasmatique	- Habituellement SS demi-normale à raison de 200-500 mL/h après SS normale initiale - Poursuivre SS normale si l'osmolalité plasmatique baisse trop rapidement - KCl IV augmente l'osmolalité - Ajouter du glucose à la perfusion IV lorsque le glucose plasmatique est < 10-14 mmol/L	Δ osmolalité plasmatique < 3 mOsm/kg H ₂ O/h	Œdème cérébral
5. Trouble sous-jacent		Antécédents, examen physique, hémogramme complet. Cultures de sang et d'urines. Rx pulmonaire, ECG, évaluation des médicaments			
6. Déficit en phosphate			Aucun signe que le traitement est efficace		

VLEC = volume liquidien extracellulaire; ICC = insuffisance cardiaque congestive; Δ = changement; SS = solution salée normale; Rx pulmonaire = radiographie pulmonaire ; ECG = électrocardiographie; HC = hémogramme complet; IV = intraveineuse



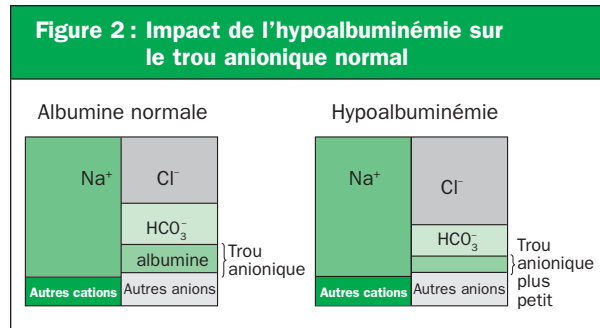
NADH = nicotinamide adénine dinucléotide plus hydrogène

Cas n° 2 : Monsieur JL est atteint depuis longtemps de DT1. Il se présente aux urgences car il souffre de nausée et de vomissements depuis 4 jours. Il a arrêté de prendre son insuline il y a deux jours, car il ne pouvait pas manger ni boire. Il est malade et souffre d'une hypotension posturale significative. Il présente un pH artériel de 7,39, une pression partielle d'équilibre du CO₂ (pCO₂) de 40 mm Hg, un HCO₃⁻ de 25 mmol/L, un taux plasmatique de sodium (Na⁺) de 139 et un taux plasmatique de chlorure (Cl⁻) de 90 mmol/L. Son sérum est négatif pour les cétones. Est-il possible qu'il souffre encore d'ACD ?

Discussion du cas no 2 : Lorsque des patients souffrent d'ACD associée à une alcalose métabolique, si leur production d'ion hydrogène (H⁺) due à l'ACD est à peu près égale à la production d'HCO₃⁻ due à l'alcalose, il est possible que leur pH artériel et leurs taux de pCO₂ et d'HCO₃⁻ artériels soient normaux. Le signe d'un désordre de la balance acido-basique sera une élévation du trou anionique plasmatique due à une accumulation d'anions cétoniques. Dans le cas de M. JL, il présentait un trou anionique plasmatique de 24 mEq/L, ce qui est significativement au-dessus de la normale (12 mEq/L). Dans son cas, les vomissements ont entraîné une alcalose métabolique qui masquait une acidocétose.

Le deuxième aspect prêtant à confusion dans le cas de M. JL est le résultat négatif obtenu pour les cétones sériques. Les patients atteints d'ACD peuvent obtenir un résultat négatif pour les cétones sériques s'il y a eu un changement vers un rapport NADH:NAD élevé, ce qui survient typiquement dans le cas d'une contraction très importante du VLEC. Ce rapport indique la transformation de l'acétone et de l'acéto-acétate en β-hydroxybutyrate (β-OH butyrate). Le test généralement utilisé pour détecter les cétones dans le sérum est le test au nitroprussiate pour le dosage des cétones, mais il ne détecte que l'acéto-acétate et l'acétone. Par conséquent, l'accumulation de β-OH butyrate – qui pourrait être très importante – peut ne pas être détectée (figure 1).

Bien que dans ce cas, le taux plasmatique de β-OH butyrate puisse être mesuré directement, il n'est généralement pas mesuré, car les études sur l'utilité clinique de la mesure du β-OH butyrate ont indiqué que l'on obtient des résultats variables. Certains cliniciens suggèrent que la mesure de β-OH butyrate est utile pour identifier la résolution de l'acidocétose, alors que d'autres suggèrent qu'elle ne peut être l'unique test pour le diagnostic et le traitement de l'ACD. Le β-OH butyrate ne fournit pas de renseignements additionnels comparativement aux tests habituels (p. ex. pH, [HCO₃], trou anionique, cétones sériques [nitroprussiate])¹³ à moins qu'il y



ait une raison pour laquelle ces tests peuvent donner de faux résultats (comme pour les « résultats erronés » indiqués ci-dessus).

Le diagnostic d'ACD peut ne pas être reconnu chez les patients atteints d'hypoalbuminurie, car un faible taux d'albumine entraîne la baisse du trou anionique normal. Pour une réduction de 10 g/L du taux d'albumine, le trou anionique corrigé diminue de 2,3 mmol/L¹⁴. Cette réduction est due au fait que l'albumine est chargée négativement. Par conséquent, lorsque son taux est inférieur à la valeur normale, la charge en Na⁺ est compensée par le taux accru de Cl⁻ et le trou anionique est inférieur à la valeur habituelle en raison du taux mesuré plus élevé d'anions (figure 2). Par exemple, chez un patient dont le taux sérique d'albumine est de 10 g/L, le trou anionique plasmatique normal serait de 5 mEq/L. Les patients atteints de DT1 et d'hyperglycémie, qui présentent ce même degré d'hypoalbuminurie et ont apparemment un trou anionique normal de 12 mEq/L, peuvent souffrir d'ACD, avec une augmentation du trou anionique plasmatique de 7 mEq/L. **Message :** Ne manquez pas le diagnostic d'acidocétose chez les patients atteints de troubles acidobasiques mixtes.

Mesure à prendre : Vérifiez toujours la présence d'un trou anionique accru, même lorsque les autres paramètres acido-basiques (pCO₂, pH, H₂CO₃) sont normaux. Lorsque les taux sériques de cétones sont normaux, vérifiez également s'il y a des raisons pour que ce résultat soit erroné. Dans ce cas, vérifiez le taux de β-OH butyrate (si cela est possible dans votre laboratoire). On peut également ajouter du peroxyde d'hydrogène à un échantillon de plasma pour convertir le β-OH butyrate en d'autres cétones. On peut ensuite effectuer le dosage des cétones comme on le fait habituellement. Si le patient reçoit un traitement pour une ACD, à mesure que son état s'améliore, il est important de se rappeler que le taux sérique mesuré de cétones augmentera en fait avant de baisser, étant donné que le β-OH butyrate est converti à nouveau en acéto-acétate avant d'être métabolisé en CO₂ et en eau. N'oubliez pas de corriger le trou anionique en cas d'hypoalbuminémie.

Cas n° 3 : M. DD, âgé de 32 ans sans antécédents médicaux significatifs, se présente aux urgences parce qu'il souffre d'une gastroentérite et de somnolence. Sa glycémie est de 42 mmol/L et il souffre d'acidose métabolique à trou métabolique accru et présente un taux plasmatique de bicarbonate de 5 mmol/L. Il reçoit un bolus de 10 unités d'insuline ordinaire, puis une perfusion IV de 10 unités/h. Une heure plus tard, il développe une arythmie identifiée sur son moniteur cardiaque. On note ensuite que son taux plasmatique de potassium lorsqu'il s'est présenté aux urgences était de 3,0 mmol/L. Il est traité avec 40 mmol de potassium pendant 1 heure et on mesure à nouveau son taux plasmatique de potassium qui est maintenant de 2,5 mmol/L.

Discussion du cas n° 3 : Les patients atteints d'ACD présentent généralement un déficit potassique de 3-5 mmol/kg¹⁵ en raison de pertes urinaires antérieures de potassium durant la diurèse osmotique induite par l'hyperglycémie. Ils ont généralement un taux plasmatique de K⁺ normal-élevé lorsqu'ils consultent le médecin en raison de la sortie du K⁺ du milieu intracellulaire due au déficit d'insuline. L'acidocétose en elle-même ne cause pas la sortie de K⁺, étant donné que l'anion cétoacide peut entrer dans la cellule avec les ions H⁺ (contrairement à l'acidose sans augmentation du trou anionique où les ions H⁺ entrent dans la cellule en échange de K⁺, laissant le Cl⁻ dans le liquide extracellulaire). Lorsque de l'insuline est administrée pour traiter l'acidose, le K⁺ entrera dans la cellule. L'administration de bicarbonate exacerbe également ce déplacement, une baisse plus prononcée du taux plasmatique de K⁺ en résultant. L'hypokaliémie est l'une des principales causes de mortalité dans l'ACD.

Message : Si les patients sont hypokaliémiques lorsqu'ils consultent pour une ACD, cela signifie qu'ils présentent un déficit en potassium total très significatif. La substitution du potassium doit être instaurée immédiatement. L'insuline doit être interrompue jusqu'à ce que le taux de potassium soit > 3,3 mmol/L. L'administration de bicarbonate aggrave également l'hypokaliémie et on devrait l'éviter chez les patients hypokaliémiques.

***Cas n° 4 :** Madame AC est traitée pour une ACD avec de l'insuline ordinaire par voie IV, à raison de 8 unités/h. On l'a également réanimée vigoureusement en rétablissant un VLEC normal. Elle souffre actuellement de polyurie. Sa glycémie a baissé de 28 mmol/L à 12 mmol/L en deux heures. À ce stade, on a réduit sa dose d'insuline à 1 unité/h. Quatre heures plus tard, elle a encore un trou anionique de 22 mEq/L et un taux plasmatique d'HCO₃⁻ de 8 mmol/L. Sa dose d'insuline a été augmentée à 5 unités/h et on lui a administré du glucose par voie IV. La répétition de la mesure du trou anionique indique une baisse à 16 mEq/L.*

Discussion du cas n° 4 : Les lignes directrices cliniques de l'Association canadienne du diabète⁸ recommandent de ne pas réduire le débit de perfusion avant que le trou anionique plasmatique soit normalisé pour traiter l'ACD, étant donné que c'est l'indication la plus directe que l'ACD a répondu à l'insuline.

On pourrait considérer se fonder sur la baisse de la glycémie ou sur l'augmentation du taux plasmatique d'HCO₃⁻ pour surveiller l'efficacité de l'insuline. Cependant, ces deux approches ont leurs lacunes. La résolution de l'hyperglycémie est multifactorielle. L'insuline augmente la capture du glucose dans les cellules et réduit la production de glucose par glycogénolyse et gluconéogenèse. Cependant, l'administration de liquides IV uniquement réduit la glycémie en diluant le glucose plasmatique lors de la réexpansion du VLEC¹⁷ et en améliorant le taux de filtration glomérulaire (TFG) entraînant une perte osmotique de glucose¹⁸. En fait, des études portant sur le syndrome hyperglycémique hyperosmolaire ont indiqué que l'administration de liquides IV sans insuline peut normaliser une glycémie élevée¹⁷. Les patients atteints d'ACD ont besoin d'insuline pour la résolution de l'hyperglycémie et de l'acidose¹⁹. Ainsi, étant donné que la baisse de la glycémie est multifactorielle, la concentration plasmatique de glucose n'est pas

la meilleure indication que l'insuline a été efficace et que l'ACD est résolue.

Les auteurs d'une étude de petite envergure avec répartition aléatoire et contrôlée²⁰ ont tenté de déterminer si les taux de glucose ou de β-OH butyrate sont les meilleurs indicateurs de l'action de l'insuline. Ils ont constaté que la résolution de l'acidocétose était plus rapide lorsque l'insuline était dosée en fonction de la résolution de l'acidocétose et non de la normalisation de la glycémie²⁰, ce qui suggère qu'il est plus efficace de surveiller la résolution de l'acidocétose.

Le taux plasmatique d'HCO₃⁻ n'est pas non plus le meilleur indicateur de l'action de l'insuline, car lorsque la diurèse osmotique est rétablie avec la restauration du VLEC, les anions cétoacides sont souvent perdus dans les urines ainsi que des cations Na⁺ et K⁺. Les ions H⁺ qui ne sont pas perdus entraînent un type d'acidose métabolique sans augmentation du trou anionique²¹. En général, le taux plasmatique d'HCO₃⁻ se situe entre 18 et 20 mmol/L après la résolution de l'ACD, étant donné que les anions cétoacides perdus ne peuvent se métaboliser pour régénérer le bicarbonate.

De même, les cétones sériques ne peuvent pas être utilisées pour surveiller l'efficacité du traitement par l'insuline car, comme nous l'avons noté ci-dessus, lors de la résolution de l'ACD, le β-OH butyrate se convertit en acéto-acétate. Étant donné que le test des cétones sériques mesure ce dernier composé, le test devrait montrer une augmentation précoce lorsque le traitement est efficace. **Message :** Une glycémie élevée baisse durant le traitement de l'ACD pour de multiples raisons, l'une d'elles étant l'action de l'insuline. L'ACD peut subsister, même lorsque la glycémie a baissé à un niveau quasi-normal.

Mesure à prendre : Il faut réduire la dose d'insuline uniquement lorsque le trou anionique s'est normalisé. La résolution de l'acidocétose est plus rapide lorsque la dose d'insuline est calculée en fonction de la normalisation du trou anionique plutôt qu'en fonction de la normalisation de la glycémie.

***Cas n° 5 :** Mademoiselle AB souffre de DT1 et d'ACD. Elle présente un niveau de conscience normal, une tension artérielle (TA) de 100/70 mm Hg et des signes de contraction du VLEC. Elle a une respiration de Kussmaul, un taux de glucose de 31 mmol/L, un pH artériel de 7,0, un HCO₃⁻ de 6 mmol/L et un pCO₂ de 24 mm Hg. Devrait-on lui administrer du NaHCO₃ IV ?*

Discussion du cas n° 5 : L'utilisation de NaHCO₃ dans l'ACD a été étudiée dans des études avec répartition aléatoire de petite envergure²²⁻²⁵ chez des patients atteints d'acidocétose sévère (pH de 6,85 à 7,2) qui ne présentaient pas de choc circulatoire. Dans ces études, on a constaté que l'administration de doses de NaHCO₃ se situant entre 45 et 150 mEq avec des doses modérées d'insuline n'entraînait aucun effet sur la rapidité de la résolution de l'acidocétose, sur la dose d'insuline ou sur les liquides administrés. Les risques potentiels associés à l'utilisation du NaHCO₃ incluent l'hypokaliémie, la production accrue de CO₂ et une alcalose métabolique tardive ou de « rebond ». Il y a également un risque théorique d'œdème cérébral associé à l'utilisation de NaHCO₃ (que l'on n'a pas constaté dans les trois études citées ci-dessus ; cependant, seule une des études a été réalisée sur une population pédiatrique)²⁵.

L'utilisation du NaHCO_3 n'a pas été bien étudiée chez des patients ayant un $\text{pH} < 6,95$ ou en présence d'un choc circulatoire. Chez les patients présentant l'un ou l'autre de ces tableaux cliniques, on peut envisager un traitement avec du NaHCO_3 comme solution isotonique (3 ampoules [45 mEq]) ajouté à 1000 mL d'eau, administré à une dose de 300 mL/h pendant 1 à 3 heures jusqu'à ce que le pH soit $> 7,0$ ⁸.

Message : Le NaHCO_3 doit être administré judicieusement, étant donné que son utilisation est associée à des complications potentielles.

Mesure à prendre : Administrez du NaHCO_3 IV chez les patients présentant un choc circulatoire et un faible pH artériel et envisagez cette mesure pour tous les patients ayant un pH artériel $< 7,0$.

Cas n° 6 : Mademoiselle SW est âgée de 17 ans. Elle se présente aux urgences en raison d'une polyurie d'apparition nouvelle, d'une polydipsie et d'une perte de poids de 8 kg au cours du mois précédent. L'examen révèle qu'elle présente une contraction significative du VLEC. Elle présente une glycémie de 54 mmol/L, un taux plasmatique de Na^+ de 140 mmol/L, un taux de K^+ de 4,5 mmol/L et un trou anionique de 25 mEq. La recherche des cétones dans le sérum est positive. Le diagnostic d'ACD est correctement établi. Elle est réanimée avec au total 5 litres de solution saline normale administrés pendant 2 heures. De l'insuline ordinaire (8 unités IV) est administrée en bolus, suivie de 8 unités IV par heure. Du potassium est ajouté de façon précoce aux liquides IV. Le trou anionique plasmatique répond bien au traitement et dans un délai de 6 heures, on note une normalisation du taux de glucose et du trou anionique plasmatique. Cependant, pendant la réanimation, son état de conscience s'est altéré et elle ne réagissait plus à la stimulation. Quelle complication de l'ACD est survenue et comment aurait-on pu l'éviter ?

Discussion du cas n° 6 : Un œdème cérébral survient généralement chez environ 1 % des patients pédiatriques admis pour une ACD et bien qu'il soit rare chez les adultes, il est important de savoir qu'il a été rapporté chez des sujets même vers la fin de la vingtaine^{26,27}. La tomographie par densitométrie (TDM) cérébrale chez des adultes atteints d'ACD révèle assez fréquemment une densité cérébrale accrue concordant avec un œdème cérébral, bien qu'il soit très rarement symptomatique²⁸.

Chez les enfants atteints d'ACD, 0,7 % à 3,0 % des cas sont compliqués par un œdème cérébral²⁹⁻³² associé à une morbidité (21 % à 35 %) et à une mortalité (21 % à 24 %) significatives. Bien que la cause précise de l'œdème cérébral soit encore inconnue, plusieurs facteurs sont associés à un risque accru, incluant un âge < 5 ans, un DTI d'apparition nouvelle, un taux sérique d'urée élevé initialement, un faible taux de pCO_2 initialement, l'administration rapide de liquides hypotoniques, l'absence d'augmentation du taux sérique de sodium pendant le traitement et possiblement l'utilisation de NaHCO_3 ^{29-31,33-36}. Mis à part les facteurs de risque associés connus indiqués ci-dessus, on peut prédire logiquement que plusieurs traitements de l'ACD peuvent contribuer à l'œdème cérébral, sur la base des processus physiologiques survenant après leur administration³⁷; par exemple, l'administration rapide de solution salée, entraînant une baisse de l'osmolalité trop rapide et l'administration

d'insuline en elle-même. L'augmentation du VLEC avec l'administration de solution salée entraîne une expansion du volume intravasculaire, incluant les veines et les capillaires cérébraux, ce qui produit une augmentation de la pression intracrânienne. En outre, cela réduit la pression oncotique plasmatique, ce qui permet le transfert du liquide dans l'interstitium cérébral. L'utilisation de liquides hypotoniques réduit l'osmolalité plasmatique, ce qui entraîne le déplacement d'eau à partir du liquide extracellulaire vers le liquide intracellulaire.

Il existe également une raison théorique pour laquelle l'insuline elle-même peut contribuer à un œdème cérébral³⁷ : L'insuline permet l'entrée de Na^+ dans la cellule en échange de H^+ intracellulaire par le biais de l'échangeur Na^+/H^+ (ENH). Étant donné que le H^+ était antérieurement tamponné par les protéines intracellulaires, c'est-à-dire lié à celles-ci, une nouvelle osmole intracellulaire (l'ion Na^+ remplace maintenant le H^+ dans la cellule) est créée, entraînant à nouveau un déplacement d'eau dans la cellule³⁷. Afin de minimiser les risques d'œdème cérébral, les facteurs suivants doivent être pris en considération dans l'approche thérapeutique chez l'enfant et le jeune adulte atteints d'ACD :

- **Débit initial d'administration de solution salée :**

Évitez une correction excessive ou une correction trop rapide du VLEC chez le patient hémodynamiquement stable. Une étude³⁸, bien qu'elle n'ait pas une puissance suffisante, a révélé des taux équivalents de résolution de l'ACD en utilisant un débit normal de perfusion de solution salée de 500 cc/h pendant les 4 premières heures, puis de 250 cc/h, comparativement à un débit de 1000 cc/h pendant les 4 premières heures. Étant donné qu'il y a des raisons théoriques pour lesquelles un débit moins élevé peut être bénéfique chez la petite sous-population présentant un risque d'œdème cérébral, il semble prudent d'utiliser le débit le moins élevé lorsque le patient n'est pas en état de choc.

- **Bolus d'insuline :**

L'insuline peut être administrée en bolus (0,1 unité/kg) avant la perfusion⁸. Cependant, cela n'a pas permis une résolution plus rapide de l'ACD dans deux études menées chez des enfants^{39,40}. L'administration d'un bolus n'est pas recommandée chez les enfants. La nécessité du bolus chez les adultes n'a été évaluée que dans une étude de petite envergure et bien que l'on n'ait constaté aucune différence dans la rapidité de la résolution de l'ACD, un débit plus élevé de perfusion d'insuline a été utilisé dans cette étude (0,15 unité/kg/h)⁴¹.

- **Taux de réduction de l'osmolalité plasmatique :**

L'osmolalité plasmatique est généralement élevée lorsque les patients présentent une ACD, mais elle est généralement < 320 mOsm/kg. Elle est élevée en raison de l'hyperglycémie et on note souvent une hypernatrémie relative due à une perte d'eau urinaire supérieure à la perte de sodium. En raison du risque d'œdème cérébral, les lignes directrices canadiennes et américaines recommandent de réduire l'osmolalité plasmatique pas plus rapidement que 3 mOsm/kg/h^{8,9}. L'osmolalité plasmatique efficace peut être calculée au moyen de la formule suivante : $2 \times ([\text{Na}^+] + [\text{glucose plasmatique en mmol/L}])$. L'osmolalité plasmatique efficace doit être surveillée toutes les 2 à 4 heures et du glucose doit être perfusé lorsque cela est nécessaire pour maintenir la glycémie à environ 14 mmol/L. La concentration de la solution salée perfusée dépend de la rapidité à laquelle l'osmolalité efficace baisse. Le potassium augmente l'osmolalité des

solutions perfusées. Par conséquent, s'il est ajouté à une solution salée normale, la solution obtenue sera légèrement hypertonique. Étant donné que les pertes urinaires chez la plupart des clients atteints d'ACD sont généralement hypo-osmolaires (à peu près comme une solution salée demi-normale), une solution salée demi-normale peut être nécessaire durant le traitement, généralement après la réexpansion volémique. Cependant, lorsque l'osmolalité baisse trop rapidement, malgré l'administration de glucose selon les besoins, il faut envisager de poursuivre la perfusion avec une solution salée normale, et non avec une solution salée demi-normale.

Message : Rappelez-vous qu'un œdème cérébral peut survenir durant le traitement de l'ACD chez les jeunes adultes, ainsi que chez les enfants.

Mesure à prendre : Chez une personne à risque, envisagez d'apporter les modifications suivantes aux soins habituels : utilisez une réanimation liquidienne plus lente, 500 cc/h pendant les 4 premières heures si le patient n'est pas en état de choc, puis 250 cc/h ; évitez le bolus d'insuline initial (mesure importante chez les enfants, étant donné que l'on ne sait pas précisément si l'administration d'un bolus est bénéfique ou néfaste chez les jeunes adultes en raison des données peu nombreuses à ce sujet). Corrigez l'hyperosmolalité lentement (pas plus de 3 mosm/kg/h).

Conclusion

L'ACD est une urgence hyperglycémique chez le sujet diabétique. La mortalité est rare, mais elle existe, surtout en raison d'une hypokaliémie, d'un œdème cérébral ou de la maladie qui a provoqué l'ACD. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous avons examiné plusieurs cas afin d'attirer l'attention sur les situations où le diagnostic d'ACD peut être manqué et sur des questions subtiles, mais importantes, relatives au traitement.

Références :

1. Faich GA, Fishbein HA, Ellis SE. The epidemiology of diabetic acidosis: a population-based study. *Am J Epidemiol.* 1983;117:551-8.
2. Wetterhall SF, Olson DR, De Stefano F, et al. Trends in diabetes and diabetic complications, 1980-87. *Diabetes Care.* 1992;15:960-7.
3. Institute for clinical evaluative sciences Diabetes in Ontario Atlas http://www.ices.on.ca/file/DM_Chapter2.pdf
4. Bagg W, Sathu A, Street S, Braatvedt GD. Diabetic ketoacidosis in adults at Auckland Hospital, 1988-1996. *Aust NZ J Med.* 1998;28:604-8.
5. May ME, Young C, King J. Resource utilization in treatment of diabetic ketoacidosis in adults. *Am J Med Sci.* 1993;306:287-94.
6. Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, Casals MMC, Kitabchi AE. Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch Intern Med.* 1997;157:669-75.
7. Hamblin PS, Topliss DJ, Chosich N, Lording DW, Stockigt JR. Deaths associated with diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma, 1973-1988. *Med J Aust.* 1989;151:439-44.
8. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diab.* 2008;32(suppl1):S1-S201.
9. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(1):131-53.
10. Rodbard HW. Diabetes screening, diagnosis, and therapy in pediatric patients with type 2 diabetes. *Medscape J Med.* 2008;10(8):184.
11. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Clinical problem-solving. The importance of a name. *N Engl J Med.* 1999;340(18):1418-21.
12. Feldman M, Soni N, Dickson B. Influence of hypoalbuminemia or hyperalbuminemia on the serum anion gap. *J Lab Clin Med.* 2005;146(6):317-20.
13. Umpierrez GE, Watts NB, Phillips LS. Clinical utility of beta-hydroxybutyrate determined by reflectance meter in the management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 1995;18:137-8.
14. Porter WH, Yao HH, Karounos DG. Laboratory and clinical evaluation of assays for b-hydroxybutyrate. *Am J Clin Pathol.* 1997;107:353-8.
15. Atchley DW, Loeb RF, Richards DW, Benedict EM, Driscoll ME. A detailed study of electrolyte balance following withdrawal and reestablishment of insulin therapy. *J Clin Invest.* 1933;12:297-321.
16. Adrogue HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)* 1986;65(3): 163-72.
17. Waldhäusl W, Kleinberger G, Korn A, Dudczak R, Bratusch-Marrain P, Nowotny P. Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. *Diabetes.* 1979;28(6):577-84.

18. Owen OE, Licht JH, Sapir DG. Renal function and effects of partial rehydration during diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* 1981;30:510-8.
19. Adrogue HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutory effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. *JAMA.* 1989;262:2108-13.
20. Wiggam MI, O'Kane MJ, Harper R, et al. Treatment of diabetic ketoacidosis using normalization of blood 3-hydroxybutyrate concentration as the endpoint of emergency management. *Diabetes Care.* 1997;20:1347-52.
21. Oh MS, Carroll H, Goldstein DA, Fein IA. Hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketosis. *Ann Intern Med.* 1978;89(6):925-7.
22. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med.* 1986;105:836-40.
23. Gamba G, Oseguera J, Castrejon M, Gomez-Perez FJ. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Revista Investig Clinica.* 1991;43:234-48.
24. Hale PJ, Crase J, Natrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J Clin Res Ed.* 1984;289:1035-8.
25. Green SM, Rothrock SG, Ho JD, et al. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med.* 1998;31(1):41-8.
26. Troy PJ, Clark RP, Kakarala SG, Burns J, Silverman IE, Shore E. Cerebral edema during treatment of diabetic ketoacidosis in an adult with new onset diabetes. *Neurocrit Care.* 2005;2(1):55-8.
27. Rosenbloom AL. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 1990;13:22-33.
28. Azzopardi J, Gatt A, Zammit A, Alberti G. Lack of evidence of cerebral oedema in adults treated for diabetic ketoacidosis with fluids of different tonicity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;57(2):87-92.
29. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 2001;344:264-269.
30. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, et al. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child.* 2001;85:16-22.
31. Harris GD, Fiordalisi I, Harris WL, et al. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: a retrospective and prospective study. *J Pediatr.* 1990;117:22-31.
32. Bello FA, Sotos JF. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children [letter]. *Lancet.* 1990;336:64.
33. Rosenbloom AL. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 1990;13:22-33.
34. Duck SC, Wyatt DT. Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Pediatr.* 1988;113:10-14.
35. Harris GD, Fiordalisi I. Physiologic management of diabetic ketoacidemia. A 5-year prospective pediatric experience in 231 episodes. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994;148:1046-1052.
36. Hale PM, Rezvani I, Braunstein AW, et al. Factors predicting cerebral edema in young children with diabetic ketoacidosis and new onset type 1 diabetes. *Acta Paediatr.* 1997;86:626-631.
37. Carlotti AP, Bohn D, Haperin ML. Importance of timing of risk factors for cerebral oedema during therapy for diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child.* 2003;88: 170-173.
38. Adrogue HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutory effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. Use in patients without extreme volume deficit. *JAMA.* 1989;262(15):2108-13.
39. Fort P, Waters SM, Lifshitz F. Low-dose insulin infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis: bolus versus no bolus. *J Pediatr.* 1980;96(1):36-40.
40. Lindsay R, Bolte RG. The use of an insulin bolus in low-dose insulin infusion for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care.* 1989;5(2):77-9.
41. Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, Matteri R, Karas J. Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care.* 2008;31(11):2081-5.

Réunions scientifiques à venir

20 au 25 janvier 2009

Keystone Symposia: Obesity – Novel Aspects of the Regulation of Body Weight
Banff, AB

Renseignements : Tél. : 1-800-253-0685 / 1-970-262-1230
Fax : 1-970-262-1525
Courriel : info@kestonesymposia.org

Les Drs Goguen et Schreiber déclarent qu'ils n'ont aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement à *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

sanofi-aventis

© 2008 Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. sm*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.