



**HAL**  
open science

# Identification des facteurs prédictifs de la cétoacidose chez le sujet diabétique hospitalisé au CHU de Pointe-à-Pitre

Ingrid Cirederf

► **To cite this version:**

Ingrid Cirederf. Identification des facteurs prédictifs de la cétoacidose chez le sujet diabétique hospitalisé au CHU de Pointe-à-Pitre. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01622895

**HAL Id: dumas-01622895**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01622895>**

Submitted on 24 Oct 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DES ANTILLES  
2016

FACULTE DE MEDECINE  
HYACINTHE BASTARAUD  
N° 2016ANTI0123

**IDENTIFICATION DES FACTEURS PREDICTIFS DE LA  
CETOACIDOSE CHEZ LE SUJET DIABETIQUE HOSPITALISE AU  
CHU DE POINTE-A-PITRE**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de Médecine Hyacinthe  
BASTARAUD  
des Antilles

Et examinée par les enseignants de la dite Faculté

Le 27 Juin 2016

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Par

**CIREDERF INGRID**

Examineurs de la thèse :

**Directeur de thèse : Docteur Fritz-Line VELAYOUDOM-CEPHISE**

**Président du Jury : Professeur Eustase JANKY**

**Professeur André-Pierre UZEL**

**Professeur Annie LANNUZEL**

**Professeur Jeannie HELENE-PELAGE**

# AVANT PROPOS ET REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier en premier lieu mon directeur de thèse, le Docteur Fritz-Line VELAYOUDOM, Maître de Conférence Universitaire d'Endocrinologie et de Diabétologie, pour le temps qu'elle m'a accordé, ses qualités pédagogiques et scientifiques. J'ai beaucoup appris à ses côtés et je lui adresse ma gratitude. Je souhaite également lui faire part de mon profond respect pour son investissement sans faille pour faire de la médecine et de la recherche en Guadeloupedes disciplines de premier plan. Merci de m'avoir soutenue afin de toujours avoir le goût de toujours donner le meilleur de moi-même pour la santé des patients.

J'exprime tous mes remerciements à l'ensemble des membres de mon jury pour avoir accepté d'examiner mon travail.

Merci au Professeur Eustase JANKY, qui part son engagement en tant que chef du service de Gynécologie-Obstétrique, chef du pôle Parents-Enfants du centre hospitalier de Pointe-à-Pitre et doyen de la Faculté de Médecine de 2000 à 2015 à œuvrer afin de proposer une formation médicale de qualité aux Antilles et en Guyane.

Merci au Professeur Jeannie HELENE-PELAGE, quia été un exemple de rigueur et d'excellence tout au long de mon parcours en tant qu'interne de Médecine Générale des Antilles et de la Guyane. Merci de nourrir, par votre dévouement, la passion de jeunes praticiens pour cette discipline.

Merci au Professeur André-Pierre UZEL qui a accepté de juger mon travail.Veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements.

Merci au Professeur Annie LANNUZEL d'avoir accepté de juger mon travail. Veuillez croire en l'expression de mon profond respect.

Merci au Dr GRUEL et au Dr POPESCU pour leur encadrement et leurs conseils avisés et merci à l'ensemble des membres du service d'Endocrinologie-Diabétologie du Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-à-Pitre qui m'offrent chaque jour un exemple de professionnalisme.

J'adresse toute ma gratitude à tous mes ami(e)s et à toutes les personnes qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail.

Enfin, j'adresse toute mon affection à ma famille, et en particulier à ma mère pour l'exemple quotidien de force et de combativité qu'elle m'a offert tout au long de ma vie. Sans son amour et son soutien, je n'en serais pas là aujourd'hui.

# TABLES DES MATIERES

<b>AVANT PROPOS ET REMERCIEMENTS</b> .....	2
<b>INTRODUCTION</b> .....	7
<b>I. Données épidémiologiques</b> .....	8
1. Définition, critères diagnostiques et classification du diabète .....	8
1.1. Définition du diabète.....	8
1.2. Critères diagnostiques du diabète.....	8
1.3. Classification des diabètes.....	10
1.3.1. Le diabète de type 1 .....	10
1.3.2. Le diabète de type 2.....	13
1.3.3. Les diabètes secondaires.....	14
1.3.3. Autres diabètes .....	15
2. Le diabète, un problème majeur de santé publique à l'échelon mondial.....	19
2.1. Epidémiologie du diabète dans le Monde, en France et en Guadeloupe.....	19
2.2. Prévalence des complications chroniques du diabète.....	23
2.2.1. Les complications microangiopathiques .....	25
2.2.2. Les complications macroangiopathiques .....	26
2.1.1. Lésions du pied chez le sujet diabétique .....	27
2.3. Coûts financiers liés au diabète et à ses complications .....	29
3. Épidémiologie de la cétoacidose.....	30
3.1. Mortalité et morbidité.....	30
3.2. Coûts financiers .....	30
<b>II. Physiopathologie de la cétoacidose diabétique</b> .....	31
1. Définition .....	31
2. Rappels de physiologie.....	31
2.1. Le métabolisme énergétique en situation physiologique.....	31
2.2. Régulation hormonale physiologique du métabolisme énergétique .....	32
2.2.1. Action de l'insuline .....	32
2.2.2. Actions des hormones de contre-régulation .....	33
2.2. Le métabolisme des corps cétoniques.....	35
2.3. Réponse physiologique de l'organisme à un stress biologique.....	38
3. Physiopathologie de la cétoacidose diabétique.....	39

<b>III. Diagnostic de la cétoacidose</b> .....	42
1. Manifestations cliniques.....	42
2. Diagnostic positif.....	42
2.1. Critères biologiques.....	42
2.2. Dosage des corps cétoniques .....	43
2.3. Évaluation des facteurs de gravité.....	44
3. Facteurs précipitants de la cétoacidose.....	45
<b>IV. Prise en charge thérapeutique</b> .....	47
1. Principes généraux.....	47
1.1. Réhydratation .....	47
1.2. Insulinothérapie.....	47
1.3. Prise en charge de la pathologie causale.....	48
2. Surveillance du traitement.....	48
<b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	50
<b>I. Méthodologie de l'étude</b> .....	50
1. Format de l'étude.....	50
2. Définition de la population .....	50
2.1. Critères d'inclusion.....	50
2.2. Critères d'exclusion .....	50
3. Recueil de données.....	50
<b>II. Analyses des données</b> .....	52
<b>RESULTATS</b> .....	54
<b>I. Description de la population étudiée</b> .....	54
1. Caractéristiques clinico-biologiques de la population .....	54
2. Description des facteurs précipitants.....	57
3. Durée des séjours. ....	59
<b>II. Fréquence de la cétose et de la cétoacidose dans la population</b> .....	60
<b>III. Comparaison des caractéristiques des sujets diabétiques de type 2 faisant une cétose au sujets diabétiques de type 2 en cétoacidose.</b> .....	60
<b>IV. Identification des facteurs prédictifs de cétose et de cétoacidose chez le sujet diabétique</b> .....	61
1. Facteurs prédictifs de cétoacidose chez le DT1 .....	61
2. Facteurs prédictifs de cétoacidose chez le DT2.....	62
3. Facteurs prédictifs de la cétose chez le DT2. ....	63
<b>DISCUSSION</b> .....	64
<b>I. Profil des patients hospitalisés pour cétose ou cétoacidose au Centre Hospitalier de Pointe-à-Pitre.</b> .....	65

<b>II. Comparaison entre les décompensations cétosiques et cétoacidotiques chez le patient diabétique de type 2</b> .....	67
<b>III. Facteurs prédictifs de décompensation cétosique ou cétoacidotique chez les patients DT1 et DT2</b> .....	68
<b>IV. Limites de l'étude</b> .....	69
<b>CONCLUSION</b> .....	70
<b>GLOSSAIRE</b> .....	71
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	72
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	80
<b>ABSTRACT</b> .....	81

# INTRODUCTION

Dans son rapport sur le diabète publié le 6 Avril 2016, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) lance un appel afin de développer une action d'envergure pour lutter contre la recrudescence de cette maladie<sup>1</sup>. En 2014, 422 millions d'adultes, soit 8,5 % de la population mondiale, étaient atteints de diabète<sup>2</sup>. Depuis 1980, ce chiffre a presque quadruplé<sup>1</sup>. Cette progression spectaculaire est en partie due au vieillissement de la population et à l'augmentation de l'obésité et du surpoids. Du fait de son impact humain et de son coût financier important, le diabète est plus que jamais un problème majeur de santé publique<sup>1</sup>.

Les progrès réalisés ces dernières années dans le dépistage et la prise en charge des patients diabétiques ont permis de réduire le sur-risque de mortalité liée à ses complications chroniques et métaboliques aiguës<sup>3</sup>. Mais dans certains cas, ce risque reste élevé<sup>4,5</sup>.

Chez les sujets diabétiques insulino-prives, la complication métabolique aiguë principale reste la cétoacidose. Elle peut engager le pronostic vital du patient et est responsable d'un grand nombre d'admissions dans les services d'urgence et de réanimation. Elle requiert généralement une prise en charge spécialisée en milieu hospitalier.

Une meilleure identification des patients à risque de décompensation céto-acidosique devrait permettre d'optimiser leur prise en charge en amont et de diminuer la morbi-mortalité ainsi que le nombre d'hospitalisations liées à cette complication aiguë.

En Guadeloupe, il n'y a pas de données concernant la fréquence de la cétoacidose chez le sujet diabétique. Il est donc difficile d'en identifier les facteurs prédictifs.

Les seules données disponibles sur la cétoacidose sont obtenues à partir du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Ainsi, la cétoacidose est le premier motif d'hospitalisation en Endocrinologie-Diabétologie au Centre Hospitalier de Pointe-à-Pitre en 2015.



L'objectif principal de cette étude est d'identifier les facteurs prédictifs de cétoacidose ou de cétose sévère chez le sujet diabétique en Guadeloupe.

Les objectifs secondaires sont : d'évaluer la fréquence de la cétoacidose et de la cétose sévère chez les sujets diabétiques, les particularités de la population concernée, et de comparer le profil des patients diabétiques de type 2 ayant développé une cétoacidose à celui des patients ayant développé une cétose sévère sans acidose.

## **I. Données épidémiologiques**

### **1. Définition, critères diagnostiques et classification du diabète**

#### **1.1. Définition du diabète**

Le diabète est défini par une hyperglycémie chronique résultant d'anomalies de la régulation du métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et des protéines. Ces perturbations ont pour origine une défaillance de l'insulinosécrétion et/ou des anomalies de l'action de l'insuline sur les tissus cibles<sup>6</sup>.

#### **1.2. Critères diagnostiques du diabète**

Les critères diagnostiques du diabète retenus par l'OMS en 2006 indiquent que le diagnostic peut être établi de trois façons différentes<sup>6</sup> :

- 1) la présence de l'association de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) et d'une glycémie veineuse supérieure à 2,00 g/L (11,1 mmol/L) quel que soit l'heure du prélèvement,

- 2) une glycémie veineuse à jeun supérieure à 1,26 g/L (7,0 mmol/L),
- 3) une glycémie veineuse supérieure à 2,00 g/L (11,1 mmol/L) deux heures après une hyperglycémie provoquée orale (HGPO) avec 75g de glucose.

En l'absence de symptômes cliniques, une deuxième mesure de la glycémie veineuse doit être réalisée afin de confirmer son caractère pathologique et d'affirmer le diagnostic de diabète<sup>6</sup>.

Enfin, l'OMS définit deux anomalies de la glycorégulation associées à un risque accru de développer un diabète : l'intolérance au glucose (ITG) et l'hyperglycémie modérée à jeun (HMJ).

Ces critères diagnostiques sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1. Critères pour le diagnostic du diabète et des troubles de la glycorégulation, selon les recommandations de l'OMS 2006<sup>6</sup>.

Concentration en glucose	g/l**	(mmol/l)**
<b>Diabète</b>		
- A jeun	≥1,26	(7,0)
ou		
- 2h après charge en glucose ou les deux*	≥2,00	(11,1)
<b>Intolérance au glucose (ITG)</b>		
- A jeun (si mesurée)	< 1,26	(7,0)
et		
- 2h après charge en glucose ou les deux*	≥1,40	(7,28)
<b>Hyperglycémie modérée à jeun (HMJ)</b>		
- A jeun	≥1,10	(6,1)
et	<1,26	(7,0)
- 2h après charge en glucose ou les deux (si mesurée) *	<1,40	(7,28)

\* La charge en glucose lors de l'HGPO est de 75 g de glucose anhydre chez l'adulte et de 1,75 g par kilogramme chez l'enfant.

\*\* Ne sont mentionnées ici que les glycémies mesurées sur plasma de sang veineux.

En 2009, un rapport sur les critères diagnostiques du diabète a été publié par un groupe de travail qui réunissait des membres de trois organisations internationales : l'American Diabetes Association (ADA), l'European Association Diabetes Study (EASD) et l'International Diabetes Federation (IDF). Ce rapport proposait d'utiliser l'hémoglobine glycosylée comme outil diagnostique du diabète. Le seuil proposé étant de 6,5%<sup>7</sup>. En France, l'utilisation de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) pour le dépistage du diabète n'est pas actuellement recommandée<sup>8</sup>.

### 1.3. Classification des diabètes

La classification des diabètes comporte schématiquement : le diabète de type 1 (DT1), le diabète de type 2 (DT2) et les diabètes secondaires.

#### 1.3.1. Le diabète de type 1

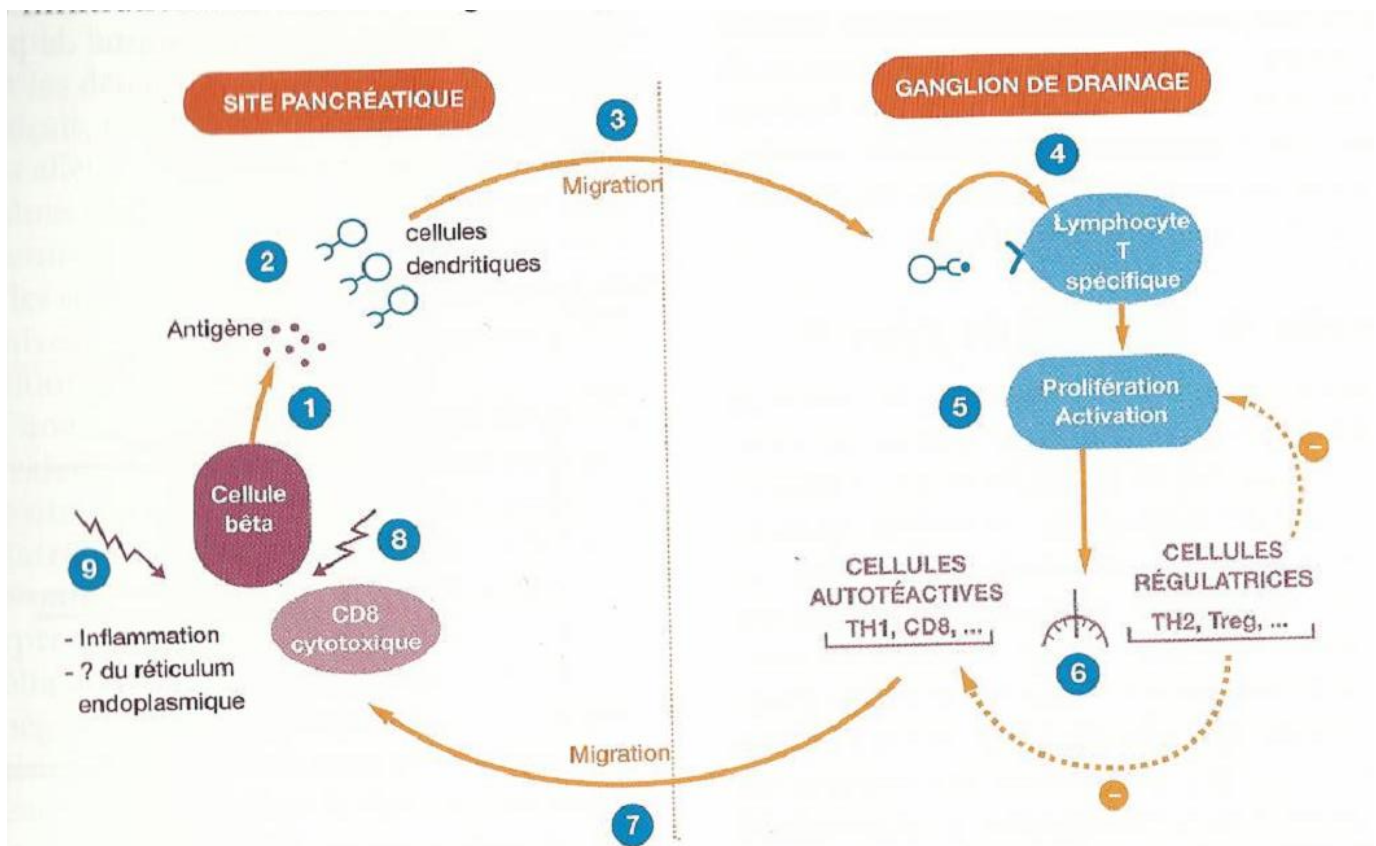
Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune spécifique de la cellule  $\beta$ -pancréatique. Les îlots de Langerhans sont spécifiquement et irrémédiablement détruits par des mécanismes immunologiques et inflammatoires. L'infiltration lymphocytaire T (CD4 et CD8, majoritairement CD8 cytotoxique) entraîne l'apoptose progressive des cellules bêta des îlots de Langerhans responsable d'un déficit absolu de l'insulinosécrétion (Figure 1).

Dans la majorité des cas, on peut mettre en évidence l'auto-immunité par le dosage plasmatique des anticorps impliqués dans le diabète de type 1 :

- Les auto-anticorps anti-îlots de Langerhans ou anti-ICA (Islet cell antibodies);
- Les auto-anticorps anti-acide glutamique décarboxylase ou anti-GAD ;
- Les auto-anticorps anti-insulinoma associated protein 2 ou anti-IA2 (ou ICA 512 ou tyrosine phosphatase) ;
- Les auto-anticorps anti-insuline ;

- Les auto-anticorps anti-zinc transporter 8 (Zn-T8).

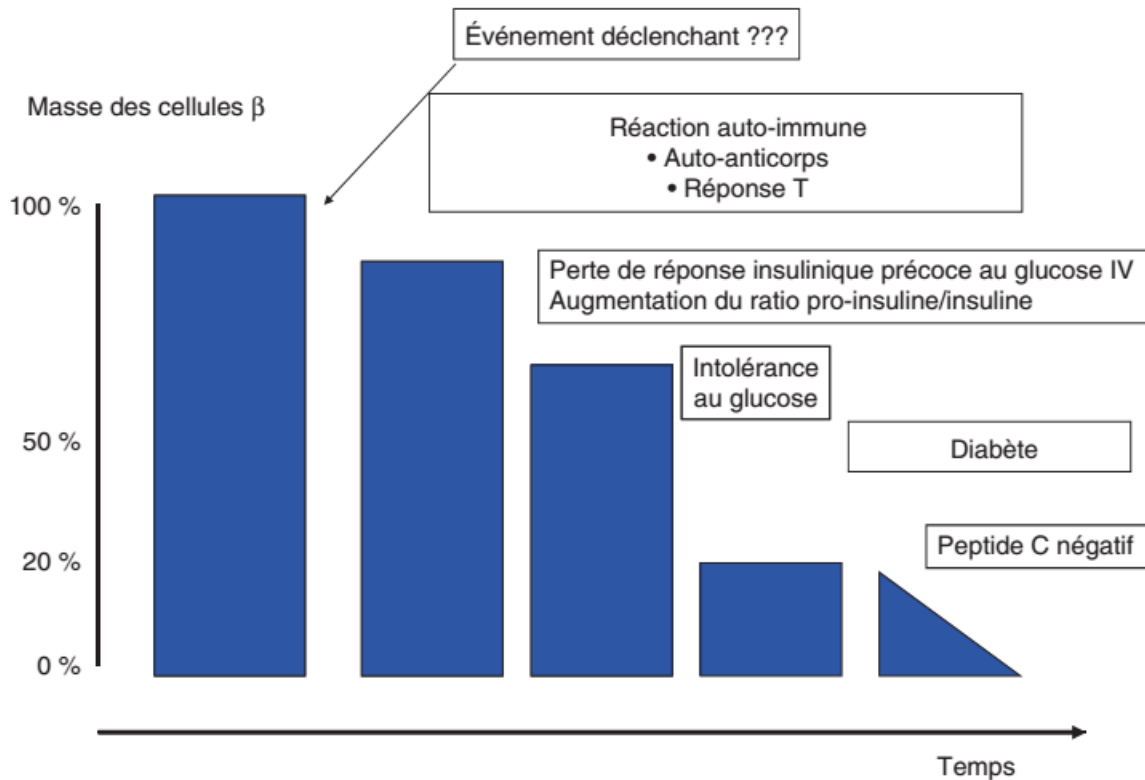
Figure 1. Physiopathologie du diabète de type 1<sup>9</sup>



Le diabète de type 1 peut se manifester selon différentes phases (Figure 2)<sup>10</sup> :

1. *La phase pré-clinique* : Elle fait référence aux semaines ou aux mois précédents les premiers symptômes cliniques. Des déterminants environnementaux interviendraient des mois voire des années avant le diagnostic et initieraient le processus de destruction pancréatique. Ces facteurs déclenchants sont encore mal définis. Des agents viraux ont été évoqués (comme le coxsackie)<sup>11</sup>.
2. *La phase clinique* : Le diagnostic peut se faire à différents stades de sévérité clinique du stade pauci-symptomatique à l'acidocétose diabétique sévère.
3. *La « lune de miel »* : chez beaucoup d'enfants et d'adolescents, les besoins en insuline diminuent transitoirement quelques semaines après l'introduction de l'insuline. Celle-ci est parfois arrêtée. Cette phase peut durer plusieurs semaines à plusieurs mois.
4. *La phase de dépendance à l'insuline* : l'évolution de la phase précédente vers l'insulinopénie totale est liée à la destruction progressive des cellules bêta-pancréatiques fonctionnelles résiduelles. Elle peut être accélérée par une pathologie intercurrente.

Figure 2. Histoire naturelle du diabète de type 1<sup>10</sup>

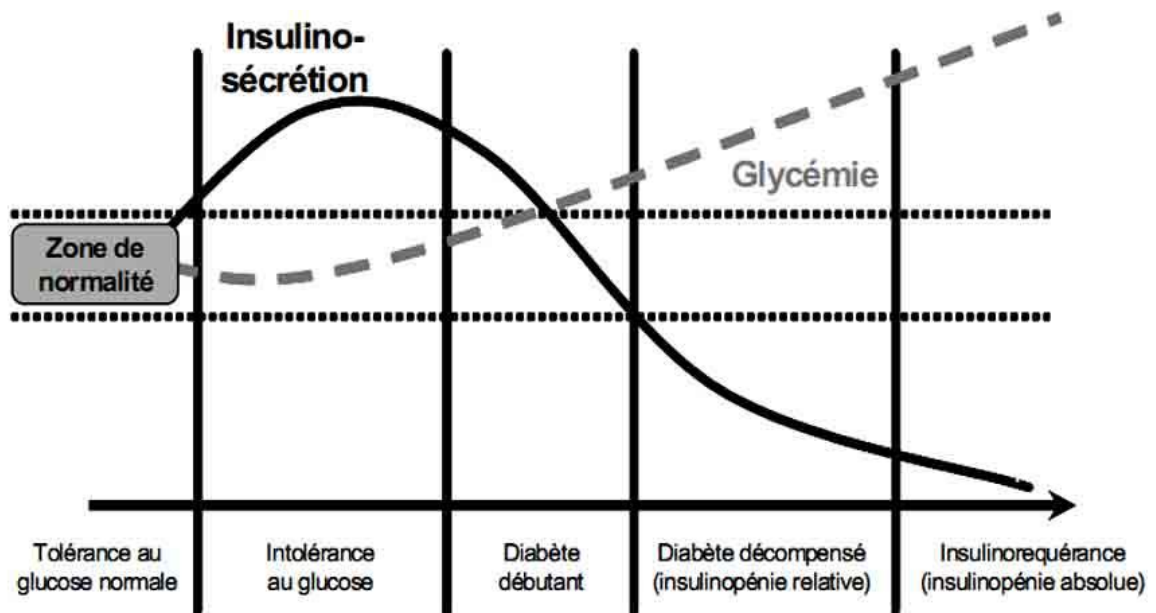


Le diabète de type 1 de type LADA (Latent autoimmune diabetes of adult) est une forme intermédiaire de diabète de type 1 auto-immun qui est diagnostiqué à l'âge adulte<sup>12</sup>. La destruction des îlots pancréatiques est plus lente que celle du diabète de type 1 de l'enfant et de l'adolescent. Le diagnostic est souvent posé plusieurs années après la découverte du diabète car le profil des patients et l'évolution clinique correspondent à ceux du diabète de type 2. La positivité des anticorps spécifiques du diabète de type 1 conduit au recours à l'insulinothérapie. Le LADA, souvent ignoré représenterait jusqu'à 10 % des diabètes de type 2<sup>12</sup>.

### 1.3.2. Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 est défini par une insulino-résistance des tissus cibles, responsable des anomalies de l'homéostasie glucidique. Ces tissus cibles sont le foie, le tissu adipeux et le muscle. L'évolution du diabète de type 2 est marquée par la diminution des îlots fonctionnels responsable d'une carence progressive en insuline (Figure 3).

Figure 3. Histoire naturelle du diabète de type 2



*D'après Blicklé J.F. Traitements oraux du diabète. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10366 - R - 20, 1999, 14p.*

Chez les adolescents noirs américains, un type particulier de diabète de type 2 a été décrit par Winter et al en 1987. Il se manifeste généralement sous une forme cétosique<sup>13</sup>. C'est un type de diabète dont la présentation clinique initiale est similaire à celle du diabète de type 1 mais sans anticorps. La majorité des patients développant ce type de diabète présente un surpoids ou une obésité. Il est caractérisé par la nécessité d'une insulinothérapie initiale. Après correction de l'hyperglycémie, l'insuline est diminuée voire arrêtée.

### 1.3.3 Les diabètes secondaires

Le diabète secondaire est défini par un trouble de la glycorégulation secondaire à un processus pathologique ou à un traitement<sup>14</sup>.

#### a. Les maladies du pancréas exocrine : diabète pancréatique

Le diabète pancréatique est caractérisé par l'atteinte simultanée des fonctions pancréatiques endocrine et exocrine. L'insuffisance pancréatique exocrine provoque des anomalies de la digestion responsable d'une stéatorrhée et d'une créatorrhée. L'altération de la fonction endocrine est globale avec une carence conjointe d'insuline et de glucagon, qui expose à une instabilité glycémique avec des hypoglycémies sévères et fréquentes. Les étiologies principales sont les pancréatites chroniques dont la pancréatite alcoolique, les diabètes post-pancréatectomie, le cancer du pancréas, la mucoviscidose et l'hémochromatose<sup>14</sup>.

#### b. Le diabète des endocrinopathies

Les altérations de la glycorégulation peuvent être la conséquence d'un excès de sécrétion hormonale et sont habituellement réversibles après le traitement spécifique de l'endocrinopathie<sup>14</sup>. Les principales pathologies endocrines sont l'hypersecretion d'hormone de croissance (acromégalie), l'hypercorticisme endogène, l'hyperminéralocorticisme (adénome de Conn, hyperplasie bilatérale des surrénales), l'hypersecretion de catécholamines (phéochromocytome), et l'hyperthyroïdie<sup>14</sup>.

#### c. Les diabètes iatrogènes

De nombreux médicaments ont été impliqués dans la survenue de troubles du métabolisme du glucose, et particulièrement d'un diabète. On peut citer, les corticoïdes, les antirétroviraux, les neuroleptiques, les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les inhibiteurs calciques<sup>14</sup>.

### 1.3.3. Autres diabètes

#### a. Le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est défini par l'OMS comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois au 6<sup>ème</sup> mois de la grossesse<sup>15</sup>.



### b. Le diabète NODAT (New-onset diabetes after transplantation)

Le diabète NODAT est défini par la survenue d'un diabète chez des sujets qui en étaient initialement indemnes après une transplantation<sup>16</sup>. L'incidence varie en fonction des organes transplantés et en fonction de l'ancienneté de la greffe. L'incidence à 12 mois post-transplantation est de 12-52% pour les transplantations rénales, 9-21% pour les transplantations hépatiques et 20% pour les transplantations pulmonaires<sup>16</sup>. La survenue d'un diabète après une transplantation pourrait être associée à l'exposition des cellules  $\beta$ -pancréatiques à différents facteurs de stress, à la procédure chirurgicale, au gain pondéral lié à l'inactivité physique suivant la chirurgie, aux fortes doses de corticostéroïdes et à l'initiation des inhibiteurs de la calcineurine<sup>16</sup>.

### c. Les diabètes d'origine génétique

Les diabètes monogéniques représentent 1 à 2 % des diabètes. Ils constituent un groupe de pathologies très hétérogènes. Ils comptent les diabètes dits MODY (Maturity onset diabetes of the young) et le diabète mitochondrial.

Les MODY sont des pathologies génétiques dont l'expression phénotypique varie en fonction du gène atteint :

- La forme la plus fréquente est le MODY 3 en lien avec la mutation hétérozygote du gène *Hépatocyte Nuclear Factor 1 alpha* (HNF-1 $\alpha$ ) du chromosome 12.
- Le MODY 2 est lié à une mutation hétérozygote du gène de la glucokinase qui modifie le glucose sensor de la cellule  $\beta$ -pancréatique. Le diabète est au premier plan, le niveau d'hyperglycémie est modéré, asymptomatique et stable, de découverte fortuite.
- Dans le MODY 1, les sujets porteurs d'une mutation d'HNF-4 $\alpha$  sur le chromosome 20, sont souvent macrosomes à la naissance en raison d'un hyperinsulinisme, responsable d'hypoglycémies néonatales.
- Le MODY 5 s'intègre dans un syndrome complexe par mutation ou délétion hétérozygote du gène HNF1B. Le diabète est associé à une atteinte rénale

(anomalies morphologiques, kystes rénaux, dilatation des cavités pyélocalicielles, dysplasie rénale multikystique de découverte anténatale).

Le diabète mitochondrial est une pathologie caractérisée par l'association au diabète, d'une surdité de perception présente dans 90% des cas et une dystrophie maculaire réticulée présente dans 80% des cas. La dystrophie maculaire réticulée a une grande valeur diagnostique (spécificité de 100%). Ce tableau clinique suggère une mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial. Le phénotype du diabète est variable. D'emblée insulino-dépendant dans moins de 20% des cas, il peut être révélé par une cétoacidose. Le plus souvent, il est non insulino-dépendant au début, et évolue vers l'insulinoréquérance en une dizaine d'années. De nombreuses autres atteintes peuvent compléter ce tableau : myopathie et cardiomyopathie, atteinte rénale spécifique, manifestations neurologiques et psychiatriques, etc.

La classification étiologique des diabètes sucrés est détaillée dans le tableau 2.

Tableau 2. Classification étiologique des diabètes sucrés<sup>17</sup>

<p><b>I. Diabète de type 1</b> (destruction des cellules <math>\beta</math>, conduisant habituellement à une carence en insuline absolue)</p> <p>A. D'origine immunologique</p> <p>B. Idiopathique</p>	<p><b>E. Diabètes induits par des médicaments ou des toxiques</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vacor (raticide)</li> <li>2. Pentamidine</li> <li>3. Acide nicotinique</li> <li>4. Glucocorticoïdes</li> <li>5. Hormones thyroïdiennes</li> <li>6. Diazoxide</li> <li>7. Agonistes <math>\alpha</math>-adrénergiques</li> <li>8. Diurétiques thiazidiques</li> <li>9. Diphenylhydantoïne</li> <li>10. Interféron- <math>\alpha</math></li> <li>11. Autres</li> </ol>
<p><b>II. Diabète de type 2</b> (spectre variable, d'une résistance à l'action de l'insuline prédominante avec déficit insulinosécrétoire relatif à un déficit insulinosécrétoire prédominant avec résistance à l'action de l'insuline)</p>	<p><b>F. Infections</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rubéole congénitale</li> <li>2. Cytomégalovirus</li> <li>3. Autres</li> </ol>
<p><b>III. Autres types de diabètes spécifiques</b></p> <p><b>A. Défauts génétiques de la fonction des cellules beta pancréatique</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chromosome 12, HNF-1 <math>\alpha</math> (anciennement MODY 3)</li> <li>2. Chromosome 7, glucokinase (anciennement MODY 2)</li> <li>3. Chromosome 20, HNF-4<math>\alpha</math> (anciennement MODY 1)</li> <li>4. Mutation de l'ADN mitochondrial</li> <li>5. Autres</li> </ol> <p><b>B. Défaut génétiques de l'action de l'insuline</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Insulinorésistance de type A</li> <li>2. Léprechaunisme</li> <li>3. Syndrome de Rabson-Mendenhall</li> <li>4. Diabète lipoatrophique</li> <li>5. Autres</li> </ol> <p><b>C. Diabètes pancréatiques</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pancréatites</li> <li>2. Traumatisme/pancréatectomie</li> <li>3. Cancer du pancréas</li> <li>4. Mucoviscidose</li> <li>5. Hémochromatose</li> <li>6. Pancréatite fibrocalculeuse</li> <li>7. Autres</li> </ol>	<p><b>G. Formes rares de diabètes liés à une pathologie du système immunitaire</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. « Stiff-man » syndrome (syndrome de l'« homme raide »)</li> <li>2. Anticorps dirigés contre le récepteur de l'insuline</li> <li>3. Autres</li> </ol> <p><b>H. Autres syndromes génétiques s'accompagnant parfois d'un diabète</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Syndrome de Down (trisomie du chromosome 21)</li> <li>2. Syndrome de Klinefelter</li> <li>3. Syndrome de Turner</li> <li>4. Syndrome de Wolfram</li> <li>5. Ataxie de Friedreich</li> <li>6. Chorée de Huntington</li> <li>7. Syndrome de Lawrence-Moon-Biedl-Bardet</li> <li>8. Dystrophie myotonique (Steinert)</li> <li>9. Porphyries</li> <li>10. Syndrome de Prader-Willi-Labhart</li> <li>11. Autres</li> </ol>
	<p><b>IV. Diabète gestationnel</b></p>

## 2. Le diabète, un problème majeur de santé publique à l'échelon mondial.

### 2.1. Epidémiologie du diabète dans le Monde, en France et en Guadeloupe

Selon la septième Edition de l'atlas de l'*International Diabetes Federation* (IDF), 415 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans étaient diabétiques en 2015<sup>18</sup>. La prévalence mondiale du diabète était de 8,8%. La même année, 5 millions de personnes sont décédées du diabète. Selon l'OMS la prévalence mondiale a presque doublé entre 1980 et 2014, passant de 4,7% à 8,5% (Figures 4 et 5). Cette évolution est le reflet d'une augmentation des facteurs de risque du diabète. Le surpoids et l'obésité restent des facteurs de risque majeurs<sup>1</sup>.

En France, en 2013, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement était estimée à 4,7% soit plus de 3 millions de personnes traitées, tous diabètes confondus<sup>19</sup>.

Le diabète de type 2 est la forme de diabète la plus fréquente. Il représentait 92 % des cas de diabètes traités<sup>20</sup>. Le diabète de type 1 représente 6 % de l'ensemble des diabètes<sup>20</sup>. Il est en revanche la forme de diabète la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent. Il représente près de 90% des diabètes dans cette population<sup>21</sup>. Depuis 2000, une augmentation de la prévalence du diabète est observée. Toutefois, cette progression enregistre un ralentissement. Le taux de croissance annuel moyen était de 5,4% sur la période 2006-2009 et de 2,3% sur la période 2009-2013<sup>19</sup>. La prévalence par région est très hétérogène (Figure 6)<sup>22</sup>.

En Guadeloupe, la prévalence du diabète est deux fois plus importante qu'au niveau national<sup>23</sup>. Dans notre département, la prévalence standardisée du diabète traité pharmacologiquement, est de 8,6%<sup>24</sup>. Six diabétiques traités sur dix sont des femmes et plus de la moitié d'entre eux sont âgés de 65 ans ou plus<sup>23</sup>. Sur la période 2008-2012, le diabète a causé directement 129 décès. Il représente 3,6% dans la mortalité masculine et 5,5% dans la mortalité féminine<sup>24</sup>.

Figure 4. Prévalence standardisée du diabète chez les hommes adultes par pays en 1980 et en 2014<sup>2</sup>.

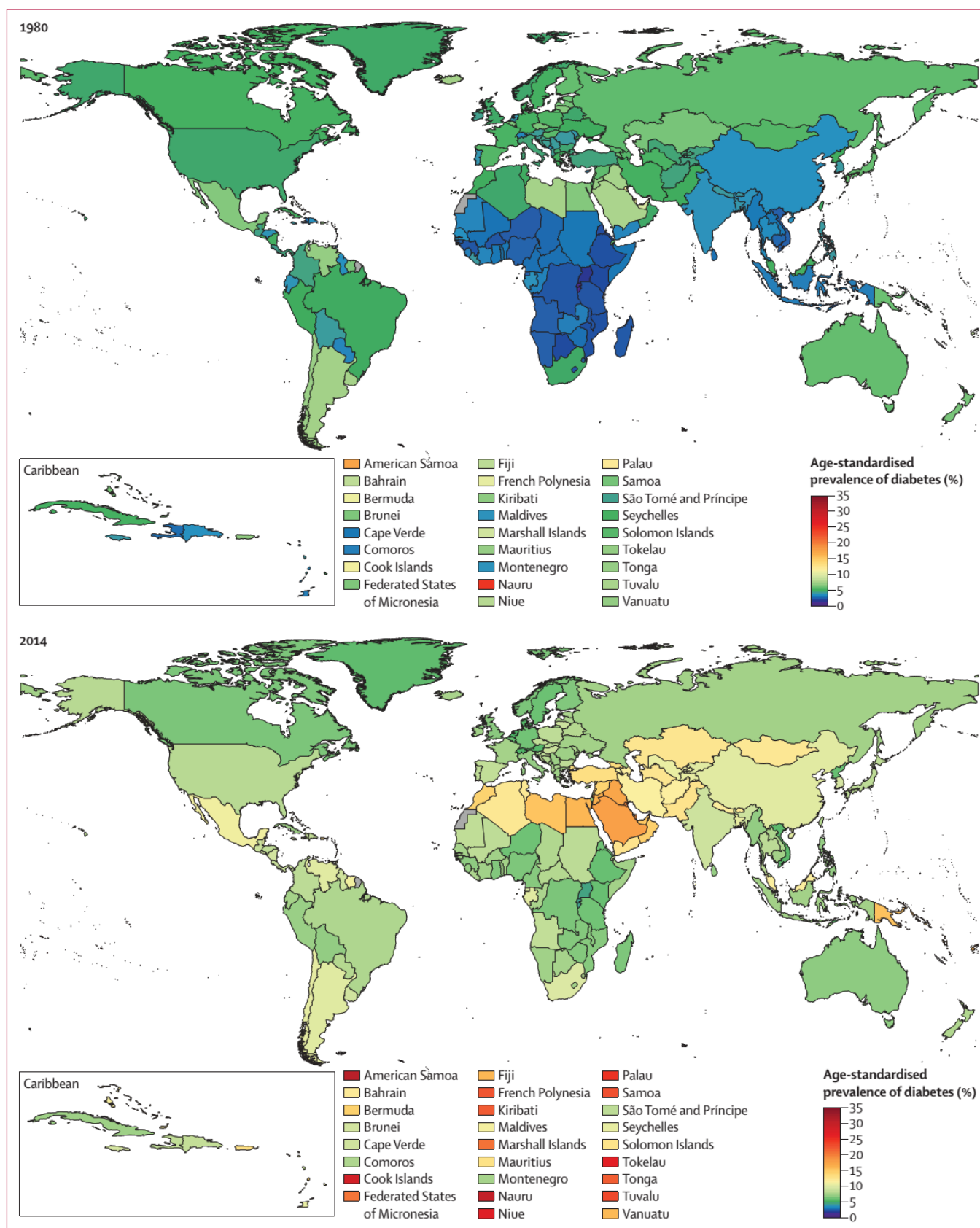


Figure 5. Prévalence standardisée du diabète chez la femme par pays en 1980 et en 2014<sup>2</sup>.

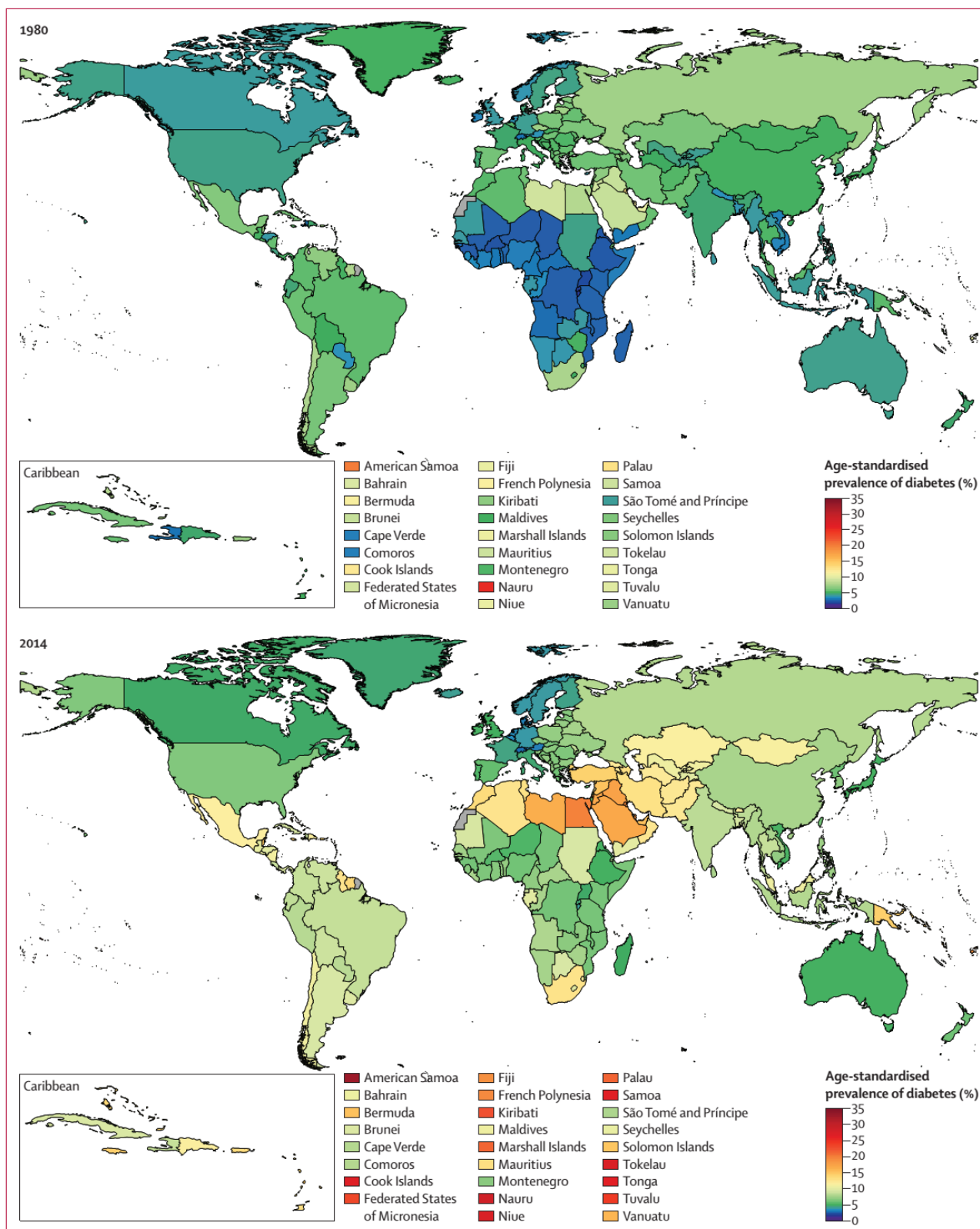
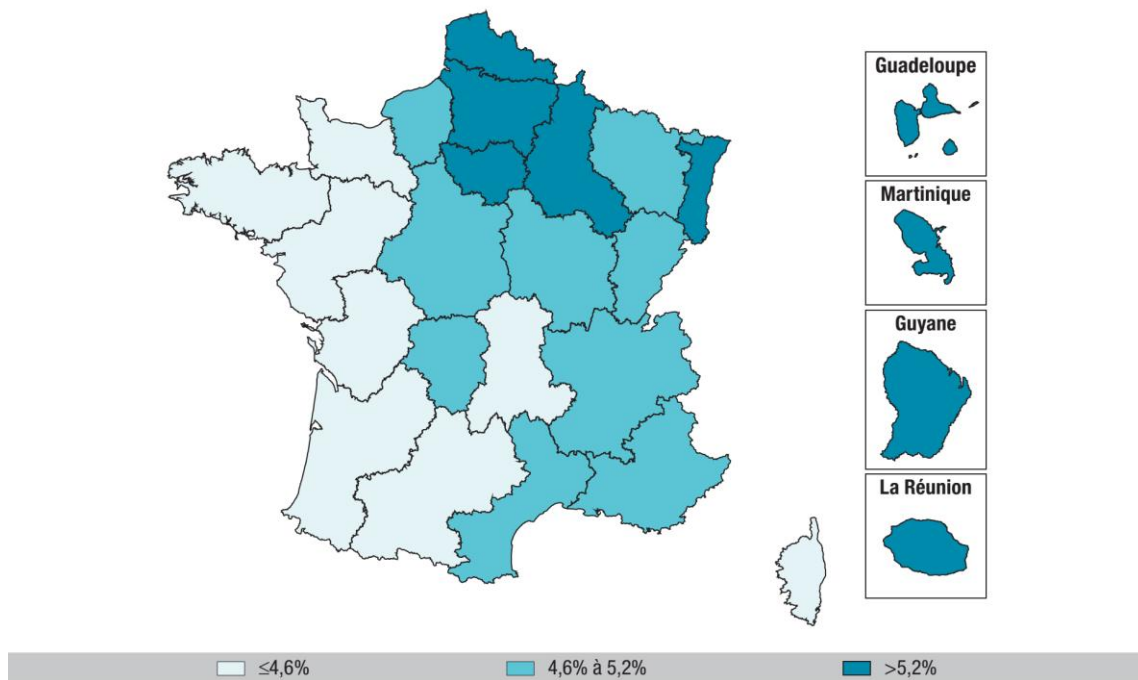
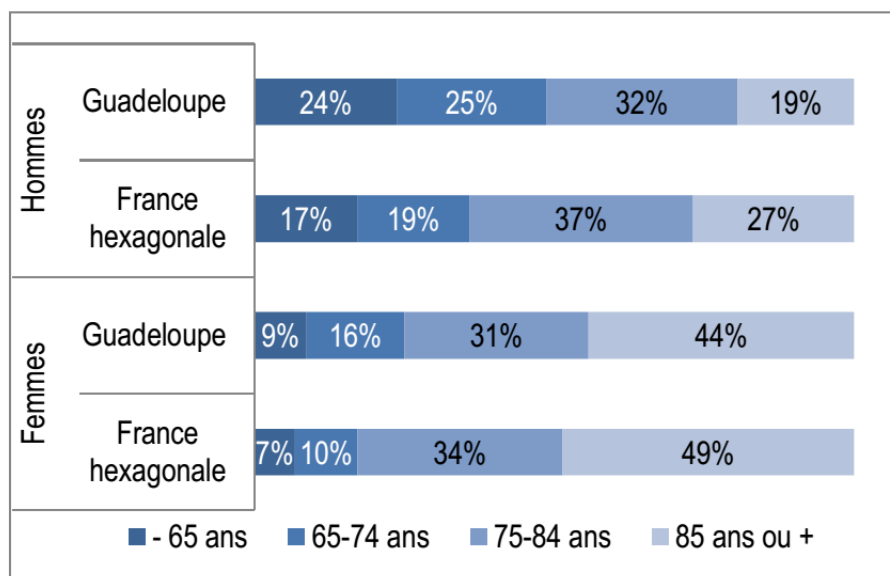


Figure 6. Prévalence standardisée du diabète traité pharmacologiquement, par région en France, 2013<sup>22</sup>.



En Guadeloupe, entre 2008 et 2012, plus de la moitié des décès par diabète (57%) a concerné des femmes. La grande majorité des décès survient après l'âge de 65 ans : 76% chez les hommes et 93% chez les femmes. Quelque soit le sexe, la mortalité par diabète est plus élevée en Guadeloupe qu'en France hexagonale. Plus généralement, les régions d'Outre-Mer sont les régions de France les plus touchées par la mortalité par diabète (Figure 7).

Figure 7. Répartition des décès par diabète par classe d'âge selon le sexe et le territoire de domicile sur la période 2008-2012 en Guadeloupe et en France hexagonale<sup>24</sup>.



Sources : Inserm – CépiDc

Exploitation : ORSaG

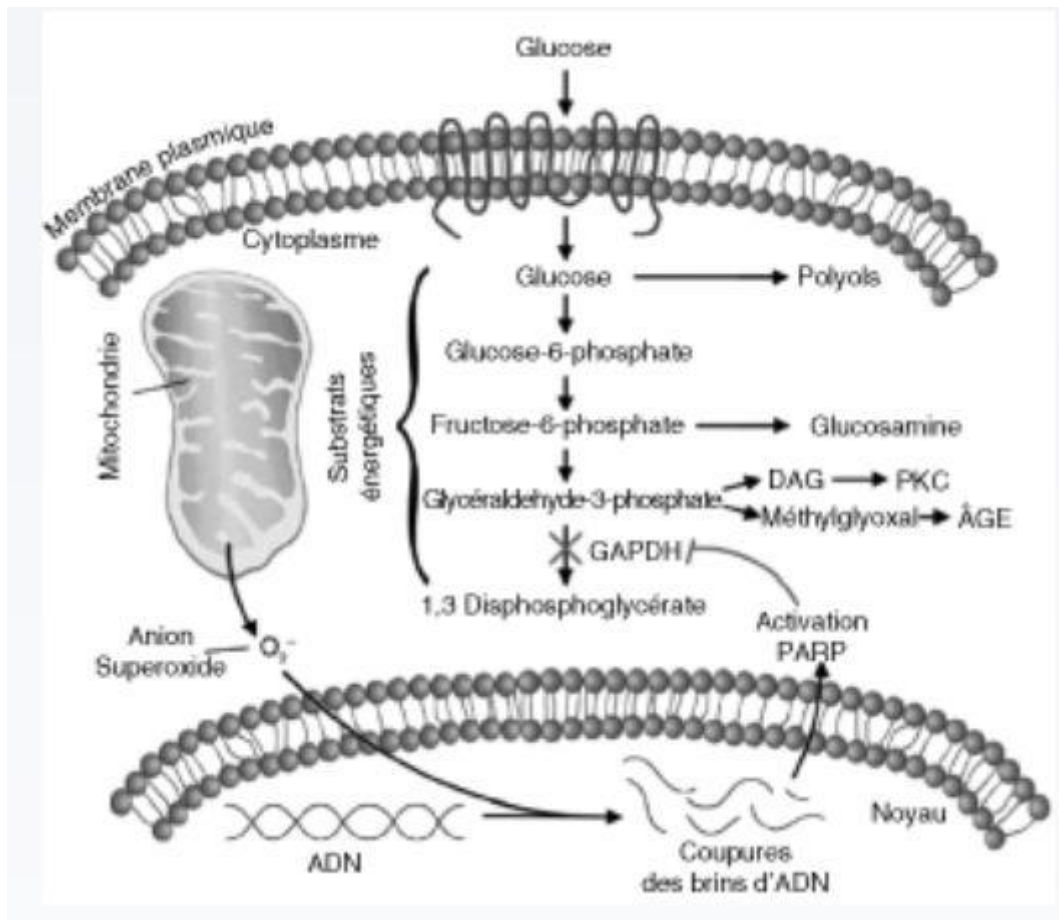
## 2.2. Prévalence des complications chroniques du diabète

Le diabète entraîne de multiples complications chroniques lorsque sa prise en charge n'est pas optimale.

Les atteintes cardiovasculaires sont dues, entre autre, à un excès de glycation provenant de l'hyperglycémie chronique et toxique pour les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les péricytes et les cellules apparentées. La captation de glucose au niveau de ces cellules, dépendante du transporteur GLUT1, n'est pas régulée par l'insuline. Le flux dans la voie de la glycolyse est augmenté. Des voies habituellement mineures (voie du sorbitol, voie des hexo-amines, activation de la protéine kinase C, synthèse de produits avancés de la glycation, modifiant irréversiblement les molécules et notamment les protéines) sont débordées (Figure 8)<sup>25</sup>.



Figure 8. Processus fondamental de la physiopathologie des complications du diabète<sup>25</sup>.

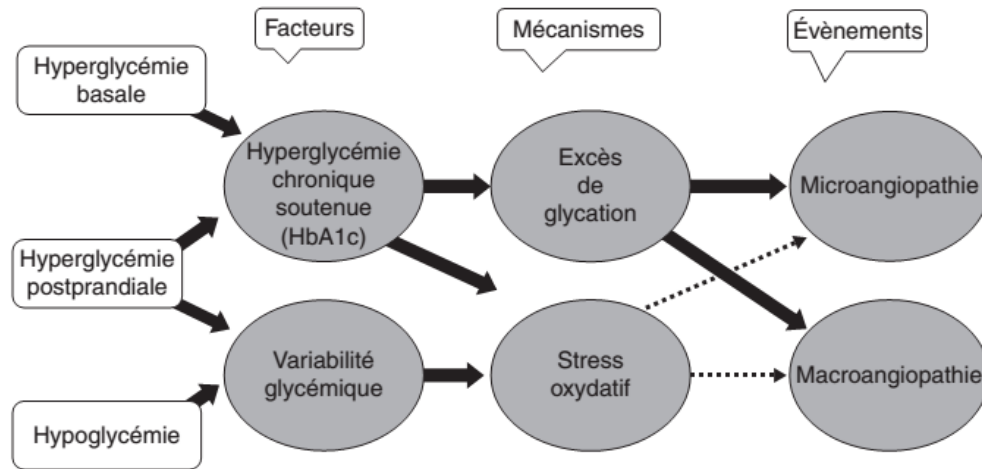


L'hyperglycémie chronique est quantifiée par la mesure trimestrielle du taux de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c).

Trois désordres glycémiques entre en jeu dans la physiopathologie des complications diabétiques (Figure 9)<sup>25</sup> :

- l'hyperglycémie chronique avec ces deux composantes, l'hyperglycémie basale et l'hyperglycémie post-prandiale,
- la variabilité glycémique
- et les hypoglycémies.

Figure 9. Modélisation du mécanisme physiopathologique amenant aux complications chroniques du diabète<sup>25</sup>.



### 2.2.1. Les complications microangiopathiques

Les complications microangiopathiques sont la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie diabétique.

#### a. La rétinopathie diabétique.

La prévalence de la rétinopathie dans les pays occidentalisés serait estimée à 28,7%<sup>26</sup>. En France, les données de l'étude ENTRED, fondées sur des mesures déclaratives, estimerait la prévalence de la rétinopathie diabétique à 9,9%<sup>27</sup>. L'évolution de la rétinopathie diabétique peut entraîner une cécité. Le diabète est la première cause de cécité chez les sujets de moins de 65 ans dans les pays occidentaux.

#### b. La néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est liée à une atteinte du glomérule rénale par l'hyperglycémie chronique et l'accumulation des produits avancés de la glycation qui en résultent. Le diagnostic repose sur les critères suivants :

- micro albuminurie entre 30 et 300 mg/24h à plusieurs reprises (20 à 200mg/minutes ou 20 à 200mg/l) ;

- avec au moment du prélèvement l'absence de déséquilibre aigu du diabète et une pression artérielle normale.

L'altération du débit de filtration glomérulaire (< 60ml/mn) et/ou la présence d'une microalbuminurie définit la maladie rénale chronique, facteur de risque cardiovasculaire d'importance.

La néphropathie initialement révélée par une microalbuminurie, peut évoluer vers l'insuffisance rénale chronique terminale, imposant la dialyse ou la greffe rénale. L'incidence du démarrage d'un traitement de suppléance pour insuffisance rénale chronique terminale liée à une néphropathie diabétique était de 91/100000 patients diabétiques en 2013 <sup>22</sup>.

#### c. La neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique est définie par une atteinte des fibres nerveuses en rapport avec la glucotoxicité cellulaire et associée à une atteinte vasculaire par oblitération du réseau vasa nervorum mêlé aux différentes fibres nerveuses.

#### 2.2.2. Les complications macroangiopathiques

Les complications macroangiopathiques incluent les accidents vasculaires cérébraux (AVC), la coronaropathie, et l'artérite oblitérante des membres inférieurs.

Les pathologies cardiovasculaires sont les principales causes de décès chez les personnes diabétiques avec un risque de décès deux fois plus élevé qu'en population générale<sup>28</sup>. Le taux d'incidence des accidents vasculaires cérébraux et des infarctus du myocarde liés au diabète en 2013 sont présentés dans le tableau 3 <sup>22</sup>. Contrairement aux données nationales, les AVC en Guadeloupe sont responsables d'une surmortalité de 50 à 60% et plus fréquents que les cardiopathies ischémiques, responsables d'une sous mortalité de 40 à 50%<sup>29</sup>.

Tableau 3. Taux d'incidence standardisée des complications liées au diabète, France entière, 2013<sup>22</sup>.

	Population diabétique (/100 000)	Population non diabétique (/100 000)	Indice comparatif d'incidence
<b>Infarctus du myocarde</b>	367	168	2,2
<b>Accident vasculaire cérébral</b>	470	301	1,6
<b>Démarrage d'un traitement de suppléance pour insuffisance rénale chronique terminale<sup>b</sup></b>	91	10	9,2
<b>Amputations d'un membre inférieur</b>	232	33	7,0
<b>Plaies du pied</b>	610	123	5,0

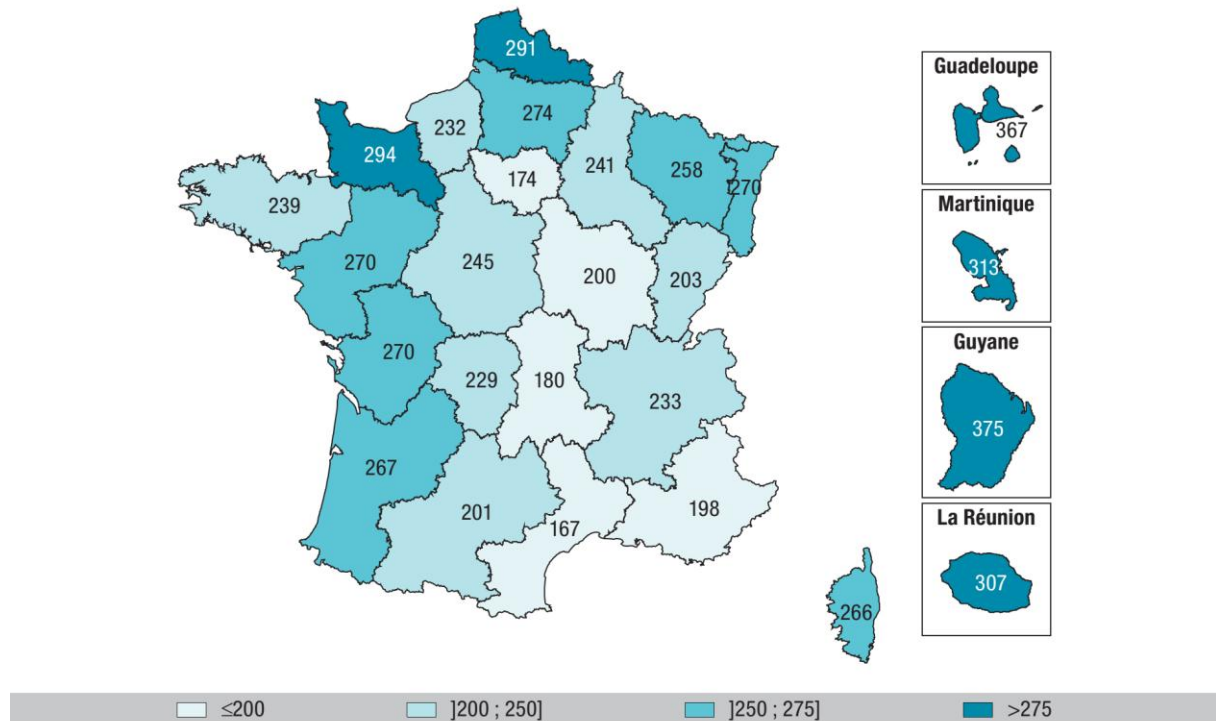
<sup>a</sup> Standardisation sur la structure d'âge de la population européenne 2010 : Eurostat, population EU-27 chez les personnes âgées de plus de 45 ans.

<sup>b</sup> Standardisation sur la structure d'âge de la population européenne 2010 : Eurostat, population EU-27.

### 2.1.1. Les lésions du pied chez le sujet diabétique

Les plaies chroniques du pied sont une complication de la neuropathie et de l'artériopathie des membres inférieurs chez le sujet diabétique. En 2013, en France, les taux d'incidence des amputations d'un membre inférieur et des plaies du pied chez le sujet diabétique étaient respectivement de 232/100 000 et 610/100 000 sujets diabétiques. Les taux d'incidence des amputations et des hospitalisations pour plaies du pied chez le sujet diabétique sont présentés dans les figures 10 et 11<sup>30</sup>.

Figure 10. Taux d'incidence standardisé des amputations de membre inférieur par région (pour 100 000 personnes diabétiques traitées pharmacologiquement), France entière, 2013<sup>30</sup>.

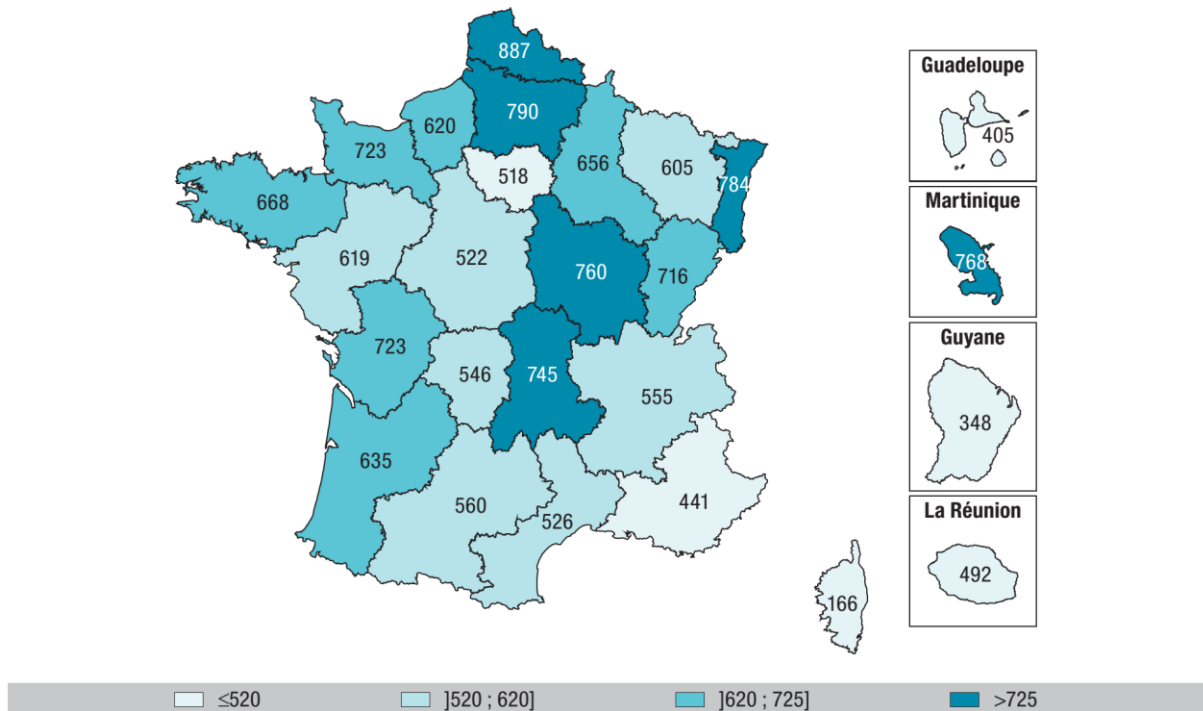


Champ : France entière (hors Mayotte). Sources : Sniiram, DCIR-PMSI.

<sup>3</sup> Standardisation sur la structure d'âge de la population européenne 2010 : Eurostat, population EU-27 chez les personnes âgées de plus de 45 ans.

La Guadeloupe est classée au deuxième rang national en terme d'incidence des amputations de membre inférieur chez le sujet diabétique avec une incidence de 367/100 000 personnes diabétiques en 2013<sup>29</sup>.

Figure 11. Taux d'incidence standardisé des hospitalisations pour plaie du pied par région (pour 100 000 personnes diabétiques traitées pharmacologiquement), France entière, 2013<sup>30</sup>.



Champ : France entière (hors Mayotte). Sources : Sniiram, DCIR-PMSI.

<sup>a</sup> Standardisation sur la structure d'âge de la population européenne 2010 : Eurostat, population EU-27 chez les personnes âgées de plus de 45 ans.

### 2.3. Coûts financiers liés au diabète et à ses complications

Le coût financier global lié à cette pathologie était de 673 milliards de dollars selon l'IDF et de 827 milliards de dollars selon l'OMS<sup>1,18</sup>. Le coût global de la prise en charge du diabète aurait triplé entre 2003 et 2013. C'est le résultat d'une augmentation du nombre de personnes diabétiques dans le monde, associée à une augmentation des dépenses par patients.

### 3. Épidémiologie de la cétoacidose

Au fil des années, l'épidémiologie de la cétoacidose a évolué. Elle reste plus fréquente chez les sujets diabétiques de type 1.

Elle est inaugurale du diabète dans 15 à 70 % des cas chez le patient diabétique de type 1<sup>31</sup>.

Cependant, la cétoacidose est de plus en plus décrite chez les sujets diabétiques de type 2. En 2006, aux États-Unis, environ 35% des cétoacidoses sont survenues chez des patients diabétiques de type 2<sup>32</sup>.

#### 3.1. Mortalité et morbidité.

Jusqu'à la découverte de l'insuline en 1922, la cétoacidose était une complication fatale. La cétoacidose reste une cause fréquente de mortalité chez l'enfant et le jeune adulte diabétique de type 1<sup>32</sup>. Le taux de mortalité par cétoacidose chez l'enfant et l'adolescent diabétique de type 1 est de 0,15 à 0,3%<sup>31</sup>. La mortalité reste plus élevée chez les patients âgés et chez les patients présentant des comorbidités graves<sup>32</sup>.

#### 3.2. Coûts financiers

En 2009, aux États-Unis, le coût direct et indirect de la prise en charge des cétoacidoses s'élevait à 2,4 milliards de dollars. On comptait un demi-million de jours d'hospitalisation, pour une durée moyenne de séjour de 3,4 jours<sup>32</sup>.

En France en août 2006 et Juillet 2009, le taux d'hospitalisation pour cétoacidose était de 5 pour 1000 personnes diabétiques avec une durée moyenne de séjours cumulés sur l'année de 11 jours et un nombre moyen de séjours par ans de 1,3 séjours<sup>33</sup>.

## II. Physiopathologie de la cétoacidose diabétique

### 1. Définition

La cétoacidose diabétique est définie par l'association d'une hyperglycémie, d'une élévation de la cétonémie et d'une acidose métabolique à trou anionique augmenté. La cétoacidose est favorisée par toute situation de stress métabolique favorisant la glucotoxicité dans un contexte d'insulinopénie relative ou absolue ou d'un défaut de l'insulinosécrétion<sup>34</sup>.

### 2. Rappels de physiologie

#### 2.1. Le métabolisme énergétique en situation physiologique

La régulation du métabolisme énergétique a pour finalité le maintien de l'homéostasie du glucose afin d'assurer un apport énergétique constant aux tissus<sup>35</sup>.

Les principaux substrats énergétiques sont :

- glucidiques : glucose et glycogène ;
- lipidiques : triglycérides, acides gras et corps cétoniques ;
- protéiques musculaires.

En période post-absorptive, le métabolisme énergétique est orienté vers le stockage de l'énergie sous forme<sup>35</sup> :

- de glycogène : glycogénogenèse hépatique et musculaire ;
- et de lipides : lipogenèse dans les tissus adipeux.

En période de jeun, l'organisme :

- mobilise ses réserves : glycogénolyse hépatique et musculaire,
- produit de nouveau du glucose : néoglucogenèse hépatique à partir du lactate, du pyruvate, du glycérol
- épargne le glucose en mobilisant des substrats de remplacement (lipolyse).



## 2.2. Régulation hormonale physiologique du métabolisme énergétique

### 2.2.1. Action de l'insuline

L'insuline est une hormone anabolique et hypoglycémiante. Elle est constituée de deux chaînes d'acides aminés : une chaîne A de 21 acides aminés et une chaîne B de 30 acides aminés reliées par deux liaisons disulfures. Elle est synthétisée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas endocrine en réponse à l'hyperglycémie. Ses tissus cibles sont les cellules musculaires, les adipocytes et les hépatocytes<sup>35</sup>.

En activant le mouvement des transporteurs de glucose dans les membranes plasmiques, l'insuline favorise le transport actif du glucose vers le cytoplasme.

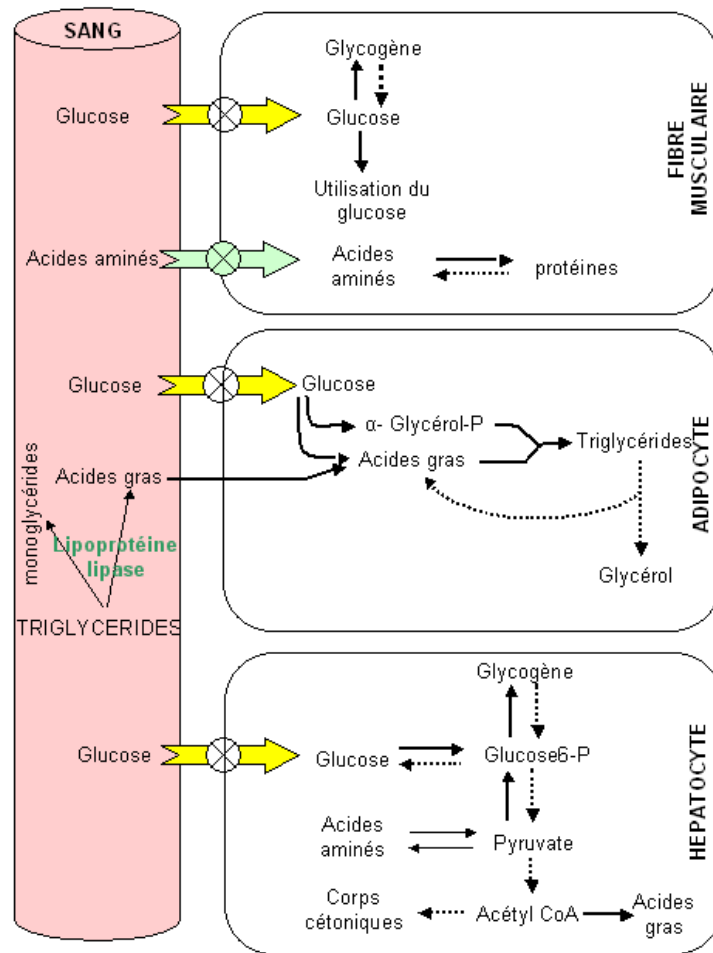
L'insuline active :

- la glycogénogenèse (synthèse du glycogène, réserve énergétique de l'organisme) au niveau hépatique et musculaire ;
- la glycolyse au niveau musculaire ;
- la lipogenèse en activant la synthèse des acides gras au niveau hépatique ;
- la lipogenèse en activant la capture des acides gras libres et la synthèse des triglycérides au niveau du tissu adipeux ;
- la capture des acides aminés et la synthèse protéique au niveau musculaire et hépatique.

L'insuline inhibe :

- la néoglucogenèse (action antagoniste de celle du glucagon et du cortisol),
- la glycogénolyse ;
- la lipolyse.

L'action de l'insuline au niveau des tissus cibles est récapitulée figure 12.

Figure 12. Action de l'insuline au niveau de ses tissus cibles<sup>36</sup>.

### 2.2.2. Actions des hormones de contre-régulation

#### a. Le glucagon

Le glucagon est une hormone peptidique de 29 acides aminés. Son action est hyperglycémisante. Le glucagon est produit par les cellules alpha des îlots de Langerhans.

Le glucagon active

- la néoglucogenèse hépatique,
- la glycogénolyse hépatique et musculaire ;
- la lipolyse et la production de corps cétoniques.

Le glucagon inhibe :

- la glycogénogenèse ;
- la lipogenèse.

b. Le cortisol

Le cortisol active dans le foie les enzymes de la néoglucogenèse, permettant de produire du glucose qui sera libéré dans le sang, afin d'augmenter la glycémie. Au niveau du tissu adipeux, il va inhiber l'entrée de glucose et activer la lipolyse.

Il favorise la production de glucose à partir de substrats non glucidiques, des acides aminés et de l'oxydation des acides gras via la formation de corps cétoniques, pour maintenir une glycémie constante.

c. L'adrénaline

L'adrénaline est sécrétée par la médullosurrénale. Elle mobilise les substrats énergétiques en situations de baisse de la glycémie, en réponse au stress ou en période d'exercice. Son action principale est l'inhibition de l'insulino-sécrétion et l'activation de la lipolyse.

L'adrénaline stimule la sécrétion de glucagon et inhibe la sécrétion d'insuline.

L'adrénaline active la glycogénolyse (muscle, foie), la glycolyse musculaire, la lipolyse (lipase hormono-sensible du tissu adipeux) et la néoglucogenèse hépatique (action antagoniste de celle de l'insuline).

L'adrénaline inhibe la lipogénèse (foie, tissu adipeux) et la glycogénogénèse (muscle, foie).

d. L'hormone de croissance

L'hormone de croissance est sécrétée par l'anté-hypophyse. Elle stimule la sécrétion de glucagon, la néoglucogenèse et la lipolyse.

## 2.2. Le métabolisme des corps cétoniques

Dans certaines conditions (hypoxie, jeun, ...) le foie transforme les acides gras en corps cétoniques qui sont une source additionnelle d'énergie pour tous les tissus, y compris le cerveau.

L'oxydation des acides gras, source majeure d'énergie, est une voie métabolique importante pour l'homéostasie énergétique de la cellule (hépatocyte, cardiomyocyte, cellule musculaire squelettique), notamment en période de jeûne. L'oxydation des acides gras aboutit à la formation d'acétyl-CoA <sup>37</sup>.

L'acétyl-CoA, produit de la glycolyse anaérobie, est formé dans la matrice des mitochondries hépatiques. Il est oxydé dans le cycle de Krebs pour produire de l'énergie ou il est exporté vers le cytosol pour la synthèse de novo des acides gras et du cholestérol. Lorsqu'il est produit en excès, l'acétyl-CoA est converti via la cétogenèse en substrats énergétiques immédiatement exportables et oxydables (via la cétolyse) par les tissus extra-hépatiques : les corps cétoniques.

Les corps cétoniques incluent l'acétoacétate et son produit de dégradation spontanée l'acétone et le  $\beta$ -hydroxybutyrate.

La cétogenèse est stimulée par le glucagon, les catécholamines et le cortisol. A l'inverse, elle est inhibée par l'insuline qui via l'activation de la lipogenèse, inhibe la cétogenèse.

La cétogenèse est stimulée par le glucagon, les catécholamines et le cortisol. A l'inverse, elle est inhibée par l'insuline qui via l'activation de la lipogenèse, inhibe la cétogenèse.

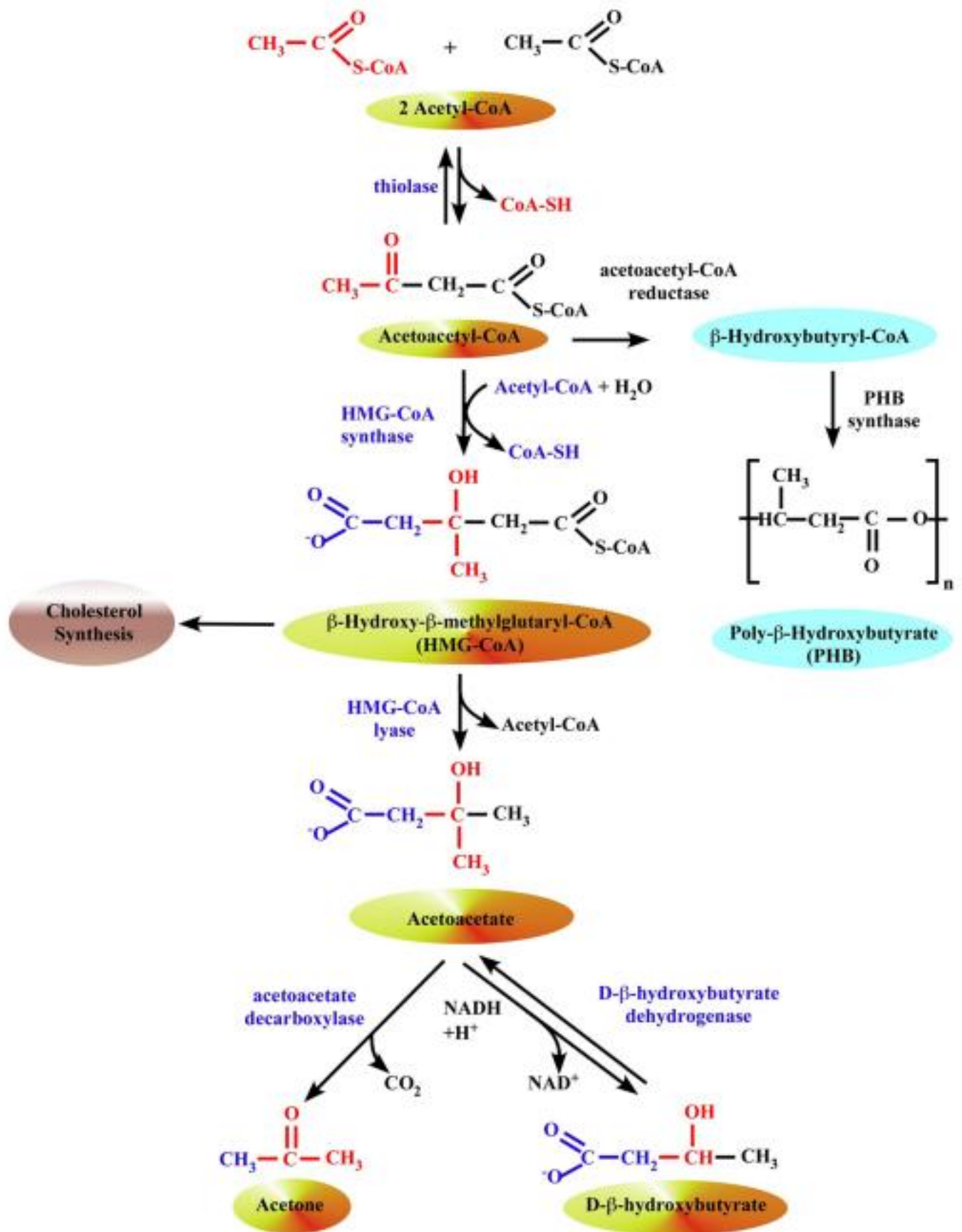
La cétogenèse s'articule essentiellement sur la  $\beta$ -oxydation mitochondriale hépatique des acides gras. Deux molécules d'acétyl-CoA formées par  $\beta$ -oxydation sont condensées par l'acétoacétyl-CoA thiolase qui produit l'acétoacétyl-CoA tout en libérant le CoASH sous sa forme libre.

L'acétoacétyl-CoA se condense alors avec une troisième molécule d'acétyl-CoA pour former le 3-hydroxy, 3-méthyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) et libérer du coenzyme A sous l'action de l'HMG-CoA synthase.

L'HMG-CoA est ensuite scindé en acétyl-CoA et acétoacétate sous l'action de l'HMG-CoAlyase.

L'acétoacétate produit au terme de ces trois premières réactions est, au cours d'une 4<sup>ème</sup> réaction catalysée par la D- $\beta$ -hydroxybutyrate déshydrogénase, réduit en D- $\beta$ -hydroxybutyrate (Figure 13)<sup>37</sup>.

L'acétoacétate et le  $\beta$ -hydroxybutyrate sont alors exportés dans la circulation générale comme substrats énergétiques des tissus extra-hépatiques.

Figure 13. La cétonèse<sup>37</sup>

### 2.3. Réponse physiologique de l'organisme à un stress biologique

Le stress recouvre l'ensemble des réactions de l'organisme face à toute agression. Les mécanismes impliqués dans la réponse de stress associent une activation du système nerveux central et des axes neuroendocriniens, qui s'accompagnent d'une sécrétion des hormones de contre-régulation. Ces hormones peuvent modifier la réponse inflammatoire, notamment celle des cytokines circulantes. Parmi ces cytokines, certaines sont pro-inflammatoires (IL-6, TNF- $\alpha$ ) et peuvent inhiber directement la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$ -pancréatiques<sup>38</sup>.

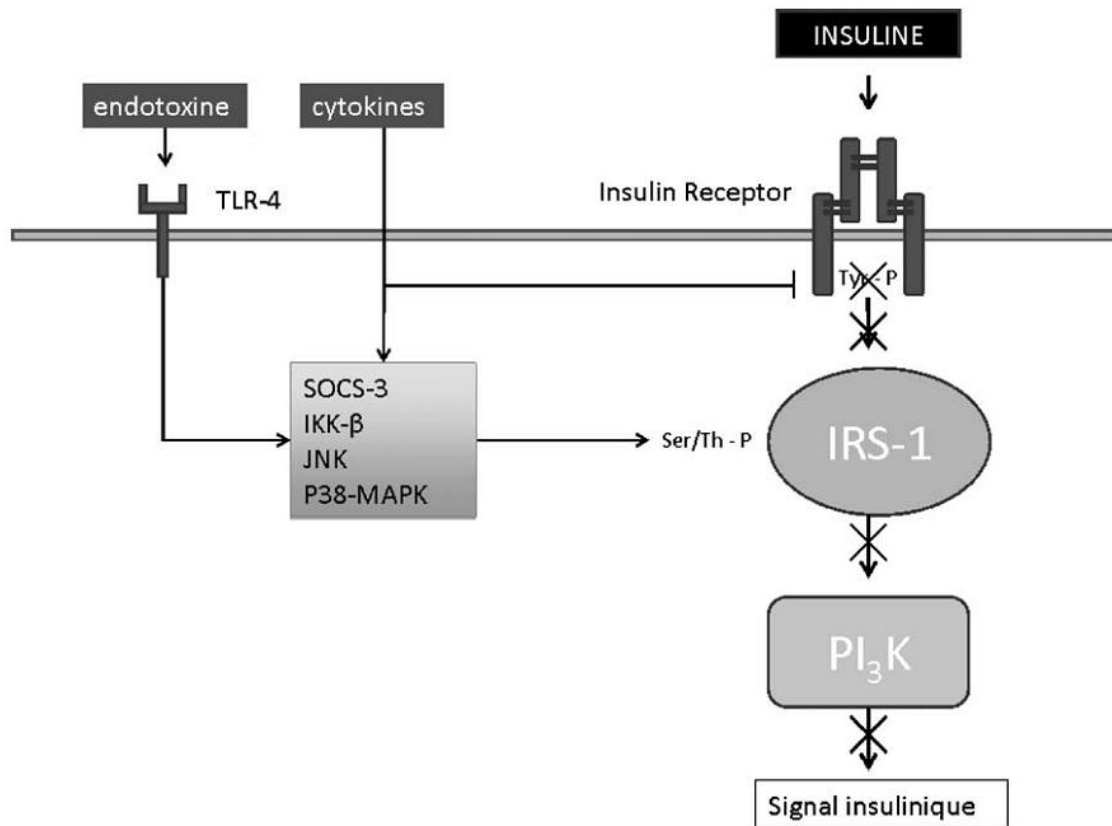
La sécrétion d'insuline est diminuée pendant le stress, principalement par la stimulation des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques du pancréas<sup>38</sup>.

L'hyperglycémie observée dans les états de stress est également liée au développement d'une insulino-résistance. On peut définir l'insulino-résistance comme une situation où il existe une diminution de l'efficacité périphérique de l'insuline.

Les cytokines pro-inflammatoires sécrétées pendant le sepsis participent au développement de cette insulino-résistance en stimulant la production hépatique de glucose et en altérant le signal insulino-ique<sup>38</sup>.

Ces cytokines induisent l'activation d'une cascade de kinases qui empêche ainsi la transduction du signal insulino-ique via les récepteurs TLR 4 (Toll Like Receptor 4). Le TNF- $\alpha$  est capable d'induire l'expression de SOCS-3 (suppressor of cytokine signalling) qui inhibe la fonction du récepteur à l'insuline (Figure 14).

Figure 14. Mécanisme d'inhibition du signal insulinaire au cours d'un stress métabolique<sup>38</sup>.

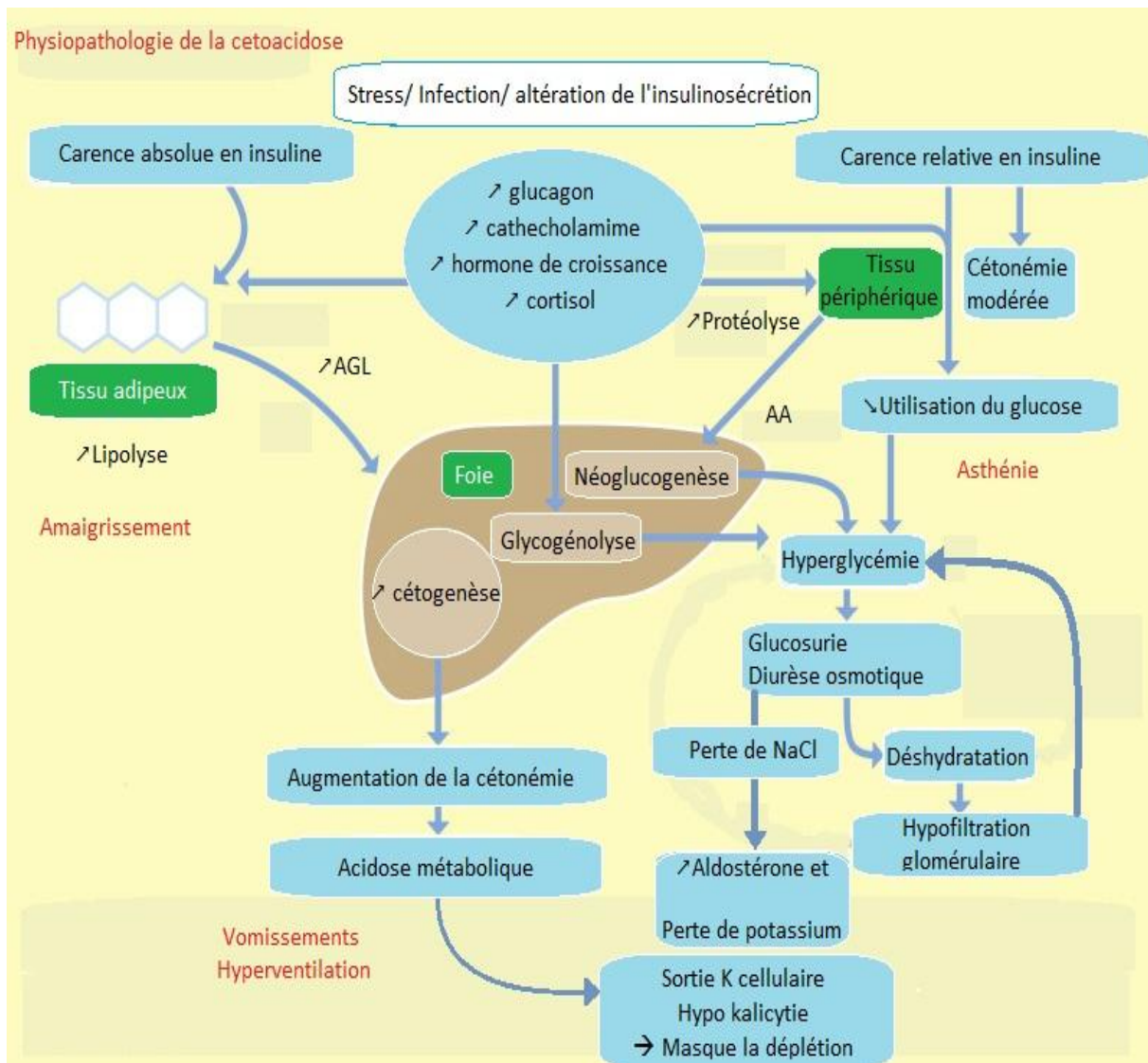


### 3. Physiopathologie de la cétoacidose diabétique

La cétoacidose est le résultat d'une hyperglycémie aiguë dans un contexte de carence relative ou absolue en insuline associée à l'augmentation des hormones de contre régulation<sup>39</sup>.

L'hyperglycémie résulte de l'hyperproduction du glucose au niveau de chaque tissu cible de l'insuline (Figure 15). Cet effet est potentialisé par une diminution de l'utilisation périphérique du glucose liée à une insulino-résistance transitoire.



Figure 15. Physiopathologie de la cétoacidose<sup>34</sup>.

Au niveau du tissu adipeux, la lipolyse est activée et la lipogénèse inhibée. Les acides gras et le glycérol sont libérés dans la circulation sanguine pour être secondairement métabolisés au niveau hépatique dans la cétonénèse et la néoglucogenèse.

Au niveau musculaire, la protéolyse est activée, libérant des acides aminés qui serviront de substrats à la néoglucogenèse hépatique.

Au niveau hépatique, la néoglucogenèse, synthèse de glucose à partir de précurseurs non glucidiques (acides aminés, lactates et glycérol), est activée. C'est

la principale cause de l'hyperglycémie. Cette dernière est entretenue par l'activation de la glycogénolyse.

L'hyperglycémie chronique qui en résulte entraîne une glycosurie du fait du dépassement du seuil urinaire du glucose. Il s'en suit une diurèse osmotique responsable d'une déshydratation extra puis extra cellulaire et d'une diminution de la perfusion rénale.

Les déficits électrolytiques rencontrés lors de la cétoacidose résultent de plusieurs mécanismes :

- Les pertes de sodium sont dues à la diurèse osmotique et au déficit en insuline qui stimule sa réabsorption rénale.
- Le déficit total en potassium et en phosphates est généré par la diurèse osmotique secondaire à l'hyperglycémie et l'hyperaldostérionisme secondaire qui majore l'hypokaliémie. Parallèlement, l'acidose métabolique aggravée par les vomissements, provoque une activation du transfert cellulaire  $K^+/H^+$  (union  $H^+$  passe du plasma au milieu intracellulaire contre un ion  $K^+$ ) provoquant à terme un déficit potassique intracellulaire. Ce déficit potassique global, entretenu par la diurèse osmotique et l'hyperaldostérionisme secondaire, est masqué par la kaliémie souvent normale ou augmentée résultant du transfert extracellulaire de potassium.

Par ailleurs, la  $\beta$ -oxydation hépatique des acides gras libres en excès a pour conséquence une surproduction d'acétyl-CoA. L'acétyl-CoA est convertie dans les mitochondries hépatiques en corps cétoniques : acétoacétate,  $\beta$ -hydroxybutyrate et acétone. L'acétoacétate et le  $\beta$ -hydroxybutyrate traversent la membrane mitochondriale puis la membrane plasmatique et rejoignent la circulation sanguine. Le  $\beta$ -hydroxybutyrate et l'acétoacétate se dissocient en libérant des protons à l'origine de l'acidose métabolique.

### III. Diagnostic de la cétoacidose

#### 1. Manifestations cliniques

Le tableau clinique de la cétoacidose associée<sup>40</sup> :

- une déshydratation globale, à prédominance extracellulaire (pli cutané, hypotension artérielle, voire collapsus), mais comportant une composante intracellulaire, surtout en cas d'hyperglycémie importante (soif, sécheresse buccale, hypotonie des globes oculaires) ;
- une respiration de Kussmaul, polypnée ample et bruyante de fréquence supérieure à 20 cycles par minute, classiquement décrite à 4 temps avec une pause inspiratoire et expiratoire.
- des troubles de la conscience, de profondeur variable, allant de l'obnubilation jusqu'à un état de coma profond, calme, sans signes de localisation neurologique ni de signes d'irritation pyramidale ;
- des troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales pouvant parfois mimer une urgence chirurgicale ;
- des crampes musculaires.

#### 2. Diagnostic positif

##### 2.1. Critères biologiques

La définition biologique de la cétoacidose n'est pas univoque et change en fonction des écoles.

Pour la Société Française d'Endocrinologie<sup>41</sup>, la définition biologique de la cétoacidose repose sur l'association de :

- Glycémie supérieure à 2.5g/dl,
- Cétonémie ou cétonurie significative (supérieure à 2croix),
- pH veineux inférieur à 7,25
- Bicarbonates inférieurs à 15mEq/l,

- Trou anionique supérieur à 12mmo/l.

L'EASD propose la définition suivante<sup>42</sup>:

- Glycémie supérieure à 14 mmol/l
- pH inférieur à 7,30
- Bicarbonates inférieurs à 18 mEq/l
- Cétonurie à 2croix.
- Trou anionique supérieure à 10
- Osmolarité variable.

Le tableau 4, emprunté au consensus nord-américain propose une gradation de la cétoacidose selon la sévérité.

Tableau 4. Gradation de la cétoacidose<sup>39</sup>

	Minime (Glycémie > 2,5g/L)	Modérée (Glycémie >2,5g/L)	Sévère (Glycémie >2,5g/L)
<b>pH artériel</b>	7,25 -7,30	7,0 - 7,4	< 7,0
<b>Bicarbonate (mEq/L)</b>	15-18	10-14	<10
<b>Cétonurie</b>	Positive	Positive	Positive
<b>Cétonémie</b>	Positive	Positive	Positive
<b>Osmolarité</b>	Variable	Variable	Variable
<b>Trou anionique (mmol/l)</b>	> 10	> 12	> 12
<b>Etat mental</b>	Normal	Normal/somnolence	Somnolence/coma

## 2.2. Dosage des corps cétoniques

Les corps cétoniques peuvent être mesurés selon trois méthodes :

- Le dosage biologique des corps cétoniques plasmatiques réalisé en laboratoire ;
- Le dosage des corps cétoniques urinaires à l'aide de bandelettes réactives ;

- La mesure de la cétonémie capillaire à l'aide d'un appareil de lecture automatisée.

Les bandelettes urinaires ne détectent que l'acétoacétate et l'acétone. Or le corps cétonique plasmatique le plus abondant est le  $\beta$ -hydroxybutyrate et ce, d'autant plus que la cétoacidose est grave. Une faible cétonurie peut donc être retrouvée dans des cas graves.

L'évaluation des corps cétoniques par la mesure du  $\beta$ -hydroxybutyrate capillaire est privilégiée car plus rapide et plus précise que l'évaluation de l'acétoacétate urinaire. L'élévation des corps cétonique est considérée comme significative à partir de 0,6mmo/l et le diagnostic de la cétoacidose diabétique est posé pour une acétonémie supérieure à 3mmol/l<sup>43</sup>.

### 2.3. Évaluation des facteurs de gravité

L'hospitalisation en soins intensifs s'impose chez l'enfant, en cas d'acidoses modérées à sévères et si l'affection causale le justifie. Le tableau 5 présente les facteurs clinico-biologiques de gravité indiquant l'hospitalisation en réanimation selon les recommandations britanniques<sup>44</sup>.

Les cétoacidoses minimales et modérées peuvent être orientées vers un secteur d'hospitalisation conventionnel<sup>44</sup>.

Tableau 5. Circonstances d'admission en réanimation. D'après les recommandations britanniques<sup>44</sup>.

Admission en réanimation des patients
Cétonémie > 6mmol/L
Bicarbonate < 5 mmol/L
pH artériel ou veineux < 7,1
Hypokaliémie à l'admission (<3,5 mmol/L)
Score de l'échelle de Glasgow < 12
SaO <sub>2</sub> < 92%
Pression artérielle systolique < 90 mmHg
Fréquence cardiaque > 100 ou < 60bpm
Trou anionique ( [Na + K]-[Cl +HCO <sub>3</sub> ] > 16

### 3. Facteurs précipitants de la cétoacidose

Le principal facteur déclenchant est l'infection. Il est suivi de l'inobservance thérapeutique<sup>39</sup>.

La répartition de ces étiologies est différente suivant la population observée. L'inobservance du traitement est la cause la plus fréquente chez les enfants et adolescents et dans les milieux socio-économiques défavorisés.

D'autres causes moins fréquentes doivent également être évoquées.

Les principaux facteurs précipitants identifiés dans la littérature sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6. Facteurs précipitants de la cétoacidose diabétique<sup>39</sup>.

<b>Infections</b>
Pneumopathie
Infection urinaire
Sepsis
Méningite
<b>Cardiaque</b>
Infarctus du myocarde
<b>Accidents thromboemboliques veineux ou artériels</b>
<b>Psychosocial</b>
Rupture thérapeutique : insulinothérapie
Anorexie
<b>Gastroentérologique</b>
Pancréatite aiguë
<b>Neurologique</b>
Accident vasculaire cérébrale
<b>Toxicologique</b>
Cocaïne
<b>Pharmacologique</b>
<b>Inhibiteurs calciques</b>
Sympathomimétique
Corticostéroïde
Pentamidine
Diurétiques thiazidiques
<b>Psychotiques atypiques</b>
<b>Endocrinologique</b>
Hyperthyroïdie
Pathologies surrénaliennes inaugurales
<b>Autre</b>
<b>Grossesse</b>
Traumatisme
Chirurgie
État de choc (Hypovolémique, cardiogénique)

## IV. Prise en charge thérapeutique

### 1. Principes généraux

La prise en charge de la cétoacidose est bien codifiée. Dans les premières heures, l'accent doit être mis sur la réhydratation et les doses d'insuline doivent être adaptées afin de prévenir les hypoglycémies.

#### 1.1. Réhydratation

La correction de la déshydratation extra puis intracellulaire est la première étape.

Le soluté de choix initial est le sérum salé à 0,9% au rythme initial de 1 à 1,5 L/24h (15-20ml/kg/h)<sup>39,45</sup>.

En parallèle l'insulinothérapie intraveineuse en continue doit être débutée.

Lorsque la glycémie baisse et devient inférieure à 200mg/l (11mmol/l), il est de règle d'ajouter une perfusion de glucose à 5% au rythme de 2 à 4 litres/24h et une perfusion de glucosé à 10% en Y<sup>39,45</sup>. Cela permet de maintenir des débits élevés de perfusion d'insuline tant que les corps cétoniques sont détectables et d'éviter les hypoglycémies. Un monitoring hémodynamique adéquat doit permettre d'éviter la surcharge volémique<sup>39</sup>.

La supplémentation potassique doit être adaptée à la kaliémie initiale et tenir compte du transfert intracellulaire du potassium consécutif à la mise en place de l'insulinothérapie. La réalisation systématique d'un électrocardiogramme est indispensable afin de rechercher des anomalies potentiellement révélatrices de dyskaliémie<sup>39</sup>.

#### 1.2. Insulinothérapie

L'insulinothérapie doit être instaurée après le premier ionogramme sanguin et après la première heure de réhydratation.



Une administration en bolus initial de 0,1 UI/kg d'insuline rapide suivie d'une perfusion intraveineuse continue de 0,1 UI/kg par heure adaptée aux glycémies capillaires et à l'acétonémie. La vitesse de correction de la glycémie doit être de 3 à 5 mmol/l par heure.

La perfusion intraveineuse continue d'insuline est généralement maintenue jusqu'à ce que la glycémie capillaire soit inférieure à 200mg/dl (11mmol/l) associé à un taux de bicarbonate supérieur à 18Meq/l ou un pH supérieur à 7,3 avec une normalisation du trou anionique et l'absence de corps cétoniques, chez un patient capable de se réalimenter.

Chez les patients naïfs d'insuline, l'insulinothérapie en injection sous-cutanée pourra être mise en place selon la corpulence du patient avec 0,5 à 0,8 UI/kg<sup>45</sup>.

### 1.3. Prise en charge de la pathologie causale

La recherche et la prise en charge d'une pathologie causale doit être systématique et minutieuse et cela même lorsque la cétoacidose et en apparence due à un simple arrêt de l'insuline ou inaugure un diabète précédé de plusieurs semaines de symptômes.

Il faut éliminer en priorité une pathologie infectieuse, une urgence chirurgicale (la cétoacidose pouvant mimer un tableau chirurgical abdominal), un infarctus du myocarde, une pancréatite.

## 2. Surveillance du traitement

Le traitement des décompensations hyperglycémiques du diabète peut s'accompagner de nombreuses complications (hypoglycémie, hypokaliémie, hypophosphatémie, acidose hyperchlorémique, œdème cérébral et détresse respiratoire) nécessitant une surveillance clinico-biologique étroite.

En définitive, la cétoacidose est donc une complication métabolique aiguë évitable chez le diabétique connu. Les objectifs de notre travail étaient de :

1. Etablir le profil des patients diabétiques développant une cétoacidose ou une cétose.
2. Comparer les caractéristiques des sujets diabétiques DT2 développant une cétoacidose à celui des sujets DT2 développant une cétose ;
3. Déterminer les facteurs prédictifs de cétoacidose chez les patients DT1 et DT2 et les facteurs prédictifs de cétose chez les patients DT2.

# PATIENTS ET METHODES

## I. Méthodologie de l'étude

### 1. Format de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive reprenant l'analyse de tous les cas de sujets hospitalisés pour cétose sévère ou cétoacidose au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Pointe-à-Pitre de Janvier 2015 à décembre 2015.

### 2. Définition de la population

#### 2.1. Critères d'inclusion

La population de l'étude était constituée des sujets diabétiques de 18 ans révolus et plus, hospitalisés dans le service d'Endocrinologie-Diabétologie du CHU de Pointe-à-Pitre/Abymes pour prise en charge d'une cétose sévère ou d'une cétoacidose en 2015, soit directement après leur passage aux urgences soit secondairement après passage en réanimation.

#### 2.2. Critères d'exclusion

Les patients exclus de l'étude étaient :

- Les patients pour lesquels le diagnostic de cétose ou de cétoacidose n'a pas été confirmé par les critères biologiques classiques<sup>39</sup>;
- Les patients hospitalisés pour récurrence d'une cétoacidose ou une cétose par le service d'Endocrinologie-Diabétologie du CHU de Pointe-à-Pitre dans la période de l'étude.

### 3. Recueil de données

Les données ont été extraites à partir de la requête du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information).

Les admissions en hospitalisation complète dans le service d'Endocrinologie-Diabétologie du CHU de Pointe-à-Pitre du 1 Janvier 2015 au 31 Décembre 2015 ont été relevées.

Les données suivantes étaient colligées:

- Le sexe,
- L'âge,
- Les antécédents familiaux de diabète,
- La durée du diabète en années,
- Le type de diabète,
- L'indice de masse corporelle (IMC) calculé selon la formule :

$$\boxed{\text{IMC} = \text{Poids} / \text{Taille}^2}$$

L'obésité étant définie par un IMC supérieur à 30kg/m<sup>2</sup>

- L'antécédent d'hypertension artérielle (HTA),
- L'existence d'une dyslipidémie définie par un antécédents de dyslipidémie connue ou la prise d'un traitement hypolipémiant ,
- L'existence d'un tabagisme actif,
- L'antécédent ou l'existence d'une intoxication alcoolique chronique,
- L'existence d'une insuffisance rénale chronique,
- Les antécédents de complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) ;
- Les antécédents de complications macrovasculaires (coronaropathie, accident vasculaire cérébral, artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI), revascularisation),
- Les complications podologiques (plaies ischémiques ou neuropathiques, amputation de membre),
- Les décompensations cétoacidosique ou cétoacidose avant 2015,
- La concentration plasmatique d'hémoglobine glycosylée (HbA1C),
- Le profil lipidique plasmatique quand il était disponible : cholestérol total, LDL-Cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides,
- La créatinine plasmatique avec calcul de la clairance de la créatinine selon la formule MDRD :

$$\boxed{\text{DFG (ml/min/1.73 m}^2 \text{ de Surface Corporelle)} = 186.3 \times (\text{créatininémie en } \mu\text{mol/L} / 88.4)^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} \text{ (x 0,742 si sexe féminin, x 1,21 si peau noire).}$$

- La microalbuminurie sur 24h,
- Les données biologiques à l'admission aux urgences étaient colligées pour confirmer le diagnostic de cétoacidose ou de cétose sévère :
  - Le pH veineux ou artériel,
  - La glycémie veineuse,
  - Le taux de bicarbonates retenu pour l'analyse était celui du gaz du sang veineux ou artériel lorsque cette donnée était disponible ou à défaut celui de l'ionogramme sanguin,
  - Le trou anionique a été calculé selon la formule :
 
$$\boxed{\text{Trou anionique : Na}^+ - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-)}$$
  - La mesure de la cétonémie était réalisée sur prélèvement capillaire à l'aide d'un appareil de lecture automatisée de type OPTIUM FREESTYLE XCEED. Les patients dont la cétonémie était supérieure à 0,6 mmol/l et pour lesquels une hospitalisation était nécessaire étaient colligés.
- Les modalités du traitement diabétique au cours des 12 derniers mois précédents la décompensation.
- Le facteur précipitant de la cétoacidose ou de la cétose : le facteur retenu était le facteur de décompensation principal diagnostiqué aux urgences ou secondairement en service conventionnel. Lorsqu'une cause infectieuse était diagnostiquée, les germes en cause ont été colligés.
- La durée moyenne de séjour.

Le niveau de sévérité était établi selon les recommandations présentées dans le tableau 4.

## II. Analyses des données

Les résultats sont présentés sous la forme de moyenne et déviation standard ( $m \pm DS$ ) pour les valeurs quantitatives ou de pourcentage pour les valeurs nominales. Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées par le test de Student ou le Chi Deux en cas de besoin.

Une régression logistique multivariée a été réalisée pour toutes les variables qui étaient significatives en analyse univariée ( $p < 0,20$ ). Les résultats de l'analyse multivariée étaient significatifs pour un  $p < 0,05$ .

L'analyse de données a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS Statistics version 23.

# RESULTATS

## I. Description de la population étudiée

### 1. Caractéristiques clinico-biologiques de la population

300 patients ont été admis au CHU de Pointe-à-Pitre/Abymes en 2015 pour cétose sévère ou cétoacidose.

Sur ces 300 patients, 201 sujets (50,8% d'hommes) ont été hospitalisés en Endocrinologie-Diabétologie. L'âge moyen était de  $53,54 \pm 17,15$  ans [17-96 ans]. La durée moyenne du diabète était  $4,33 \pm 7,26$  ans.

Les caractéristiques de la population sont résumées dans les tableaux 7 et 7bis.

Tableau 7. Description de la population étudiée

	N = 201	m±DS ou N (%)
<b>Sexe</b>		
Masculin		102 (50,75)
Féminin		98 (49,25)
<b>Age (Années)</b>		53,54 ±17,15
<b>Antécédents familiaux de diabète</b>		93 (46,27)
<b>Durée du diabète (années)</b>		4,33±7,26
<b>Diabète inaugural</b>		77 (38,31)
<b>Date du diagnostic</b>		
• < 5 ans		30 (17,96)
• 5-9 ans		24(14,37)
• ≥ 10 ans		36 (21,56)
<b>Données manquantes</b>		34 (16,91)
<b>Type de diabète</b>		
• DT1		31 (15,42)
• DT2		146 (72,64)
• Diabète secondaire		24 (11,94)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>		28,13 ±6,83
<b>IMC &lt;18 kg/m<sup>2</sup></b>		5 (4,54)
<b>IMC 18-24 kg/m<sup>2</sup></b>		33 (30)
<b>IMC 25-29 kg/m<sup>2</sup></b>		33 (30)
<b>IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup></b>		39 (35,45)
<b>Données manquantes</b>		91 (45,27)
<b>Hypertension artérielle</b>		95 (47,26)
<b>Dyslipidémie</b>		123 (61,19)
<b>Tabagisme actif</b>		17(8,5)
<b>Intoxication alcoolique chronique</b>		33(16,4)
<b>Insuffisance rénale chronique</b>		21 (10,44)

Tableau 7bis . Description de la population étudiée (Suite)

N = 201	m±DS ou N (%)
<b>Complications du diabète (%)</b>	62 (47,27)
<b>Antécédents de complications</b>	
• microvasculaires <sup>†</sup>	25 (18,66)
• macrovasculaires <sup>‡</sup>	37 (27,61)
• podologique <sup>§</sup>	12 (8,96)
<b>Données manquantes</b>	67 (33,33)
<b>Antécédents de décompensation cétosique ou cétoacidotique</b>	27(13,4)
<b>HbA1c (%)</b>	12,27±3,09
<b>Niveaux d'HbA1c</b>	
• ≤ 6,5%	5(2,89)
• 6,5-7%	4(2,31)
• ≤ 7%	8(4,62)
• 7-8%	7(4,04)
• ≥8%	159(91,91)
• ≥ 9%	149(86,13)
<b>Données manquantes (%)</b>	28(13,93)
<b>LDL cholestérol (g/l)</b>	1,07±0,53
<b>Niveaux de LDL-CT</b>	
• <1g /l	90 (50)
• 1,00-1,89g/l	78 (43,33)
• ≥1,90g/l	12 (6,67)
<b>Données manquantes (%)</b>	21 (10,45)
<b>Créatinine</b>	
<b>Clairance de la créatinine (ml/mn)</b>	91,48±32,31
<b>Microalbuminurie :24h</b>	5,28±10,75
<b>Ph</b>	7,35±0,11
<b>Bicarbonates plasmatiques</b>	19,63±7,27
<b>Glycémie veineuse</b>	4,56±1,93
<b>Cétonémie</b>	3,55±2,49
<b>Insulinothérapie antérieure à l'épisode aigu</b>	53 (26,37)
<b>Schéma antérieur d'insuline</b>	
• Basal Bolus	21 (10,45)
• Basal	7(3,48)
• Basal Plus	1(0,5)
• Prémix	17(8,46)
• Pompe	7(3,48)
<b>Antidiabétiques oraux avant l'admission</b>	72 (35,82)
<b>Type d'antidiabétiques oraux avant l'admission</b>	
• Metformine	57(28,36)
• Sulfamides	32(15,92)
• Inhibiteurs DPP4	31(15,42)
• Analogue GLP1	7(3,48)
• Inhibiteurs alphaglucosidase	9(4,48)
• Glinides	4(1,99)

<sup>†</sup>Néphropathie diabétique, Rétinopathie diabétique, Neuropathie diabétique

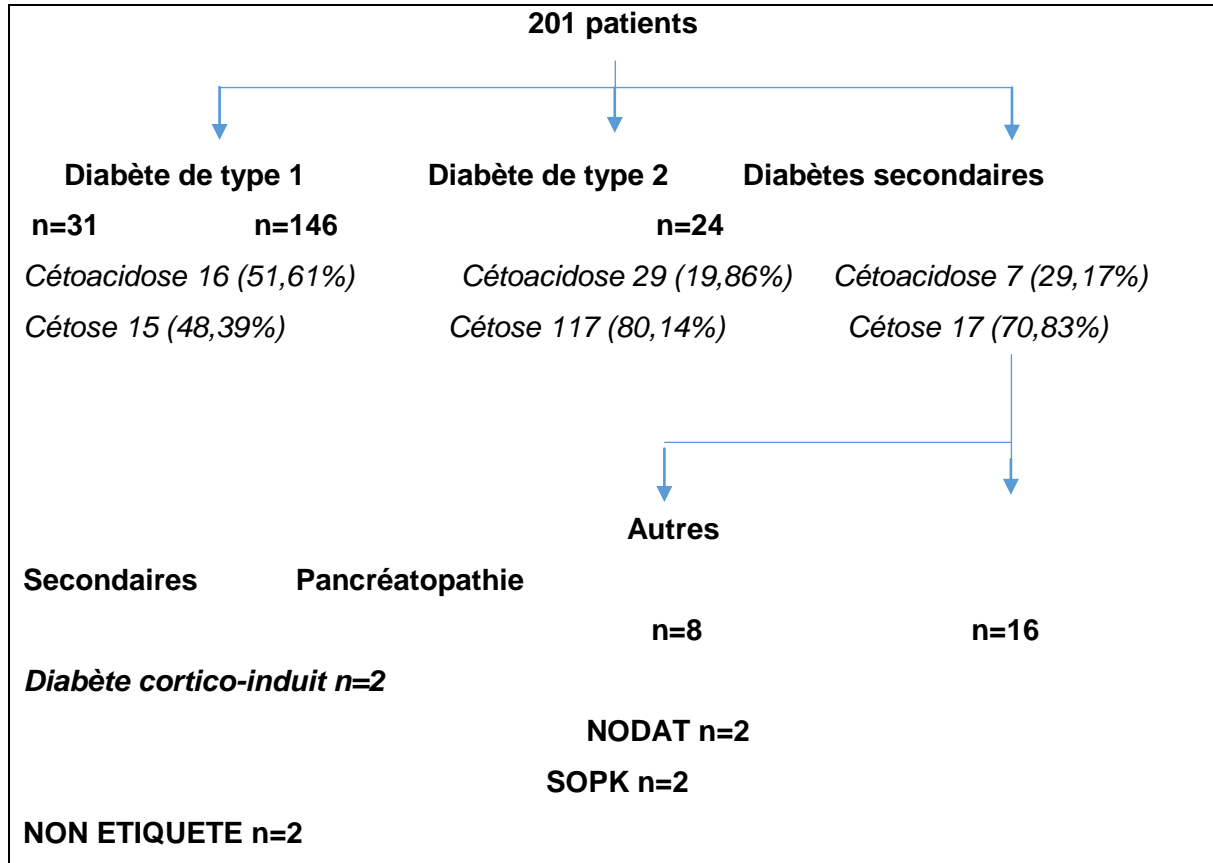
<sup>‡</sup>Accident vasculaire cérébral, Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, Coronaropathie(Infarctus du myocarde, crise cardiaque, angor, angine de poitrine, problème coronarien, pontage coronarien, angioplastie coronaire, pose d'un stent, dilatation coronaire, intervention sur le artères du cœur).

<sup>§</sup>Plaie du pied, Amputation



Parmi la population étudiée, 31 sujets avaient un diabète de type 1, 146 sujets un diabète de type 2 et 26 patients présentaient un diabète secondaire (Figure 16).

Figure 16. Répartition des sujets en fonction du type de diabète



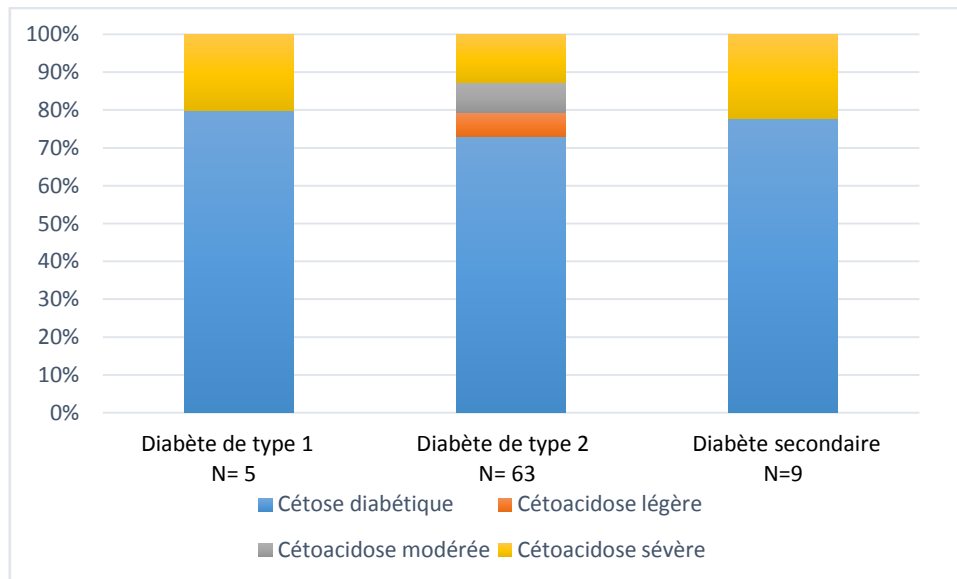
LADA (Low Ancets Diabetes A) ; NODAT (New onset diabetes after transplantation) ; SOPK (Syndrome des ovaires poly kystiques).

#### - Description des diabètes inauguraux

Le diabète était inaugural dans 38,31% des cas dans la population totale. La moyenne d'âge de ses sujets était de  $52,40 \pm 14,88$  ans contre 54,25 ans pour les patients diabétiques connus ( $p=0,459$ ). Il y avait significativement plus d'hommes (61% d'hommes versus 39% de femmes) ( $p=0,021$ ).

Le degré de sévérité en fonction du type de diabète lorsque la décompensation était inaugurale est présenté dans la figure 17.

Figure 17. Description des diabètes inauguraux en fonction du type de diabète et du niveau de sévérité de la décompensation.



## 2. Description des facteurs précipitants.

Les deux causes principales des décompensations, tous types de diabètes confondus, ont été les ruptures thérapeutiques dans 25,5 % des cas et les infections dans 25,1 % des cas. Dans 26,4% des cas aucune cause n'a été identifiée (Figure 18).

Les infections précipitantes les plus fréquentes étaient les infections urinaires (34%), les pneumopathies (22%), et les infections responsables de lésions du pied diabétique (19%) (Figure 19). Les germes les plus souvent retrouvés étaient *Escherichia Coli* et *Proteus Mirabilis*.

La comparaison des facteurs précipitants en fonction du type de diabète est présentée dans le tableau 8.

Figure 18. Facteurs précipitants associées au diagnostic de décompensation chez sujets diabétique de type 1 et les sujets diabétiques de type 2.

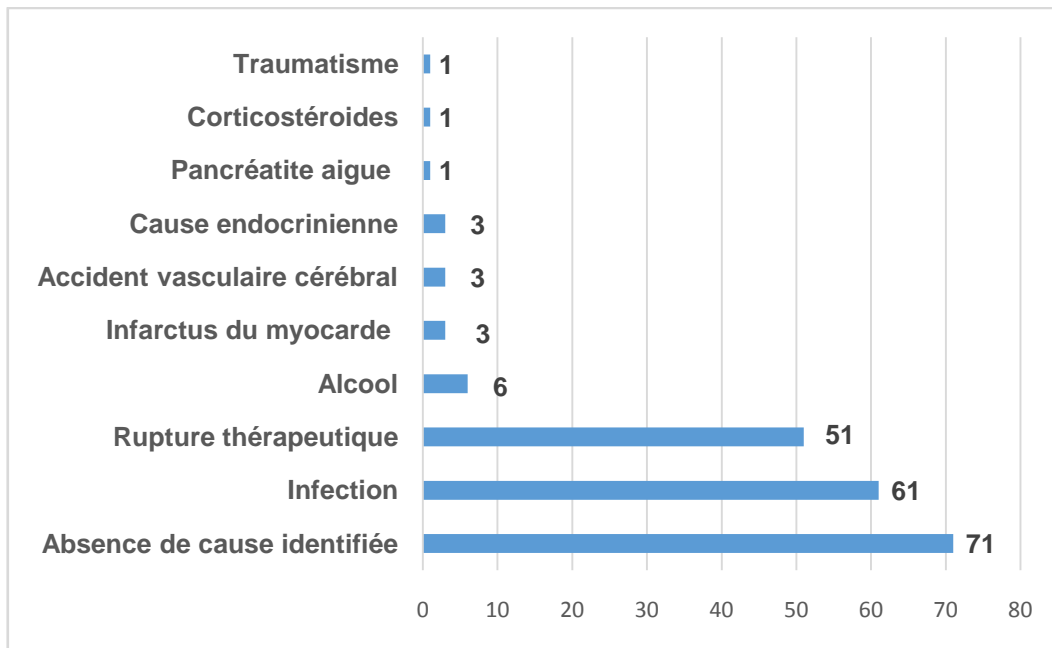


Figure 19. Facteurs précipitants infectieux chez les sujets diabétiques de type 1 et diabétiques de type 2.

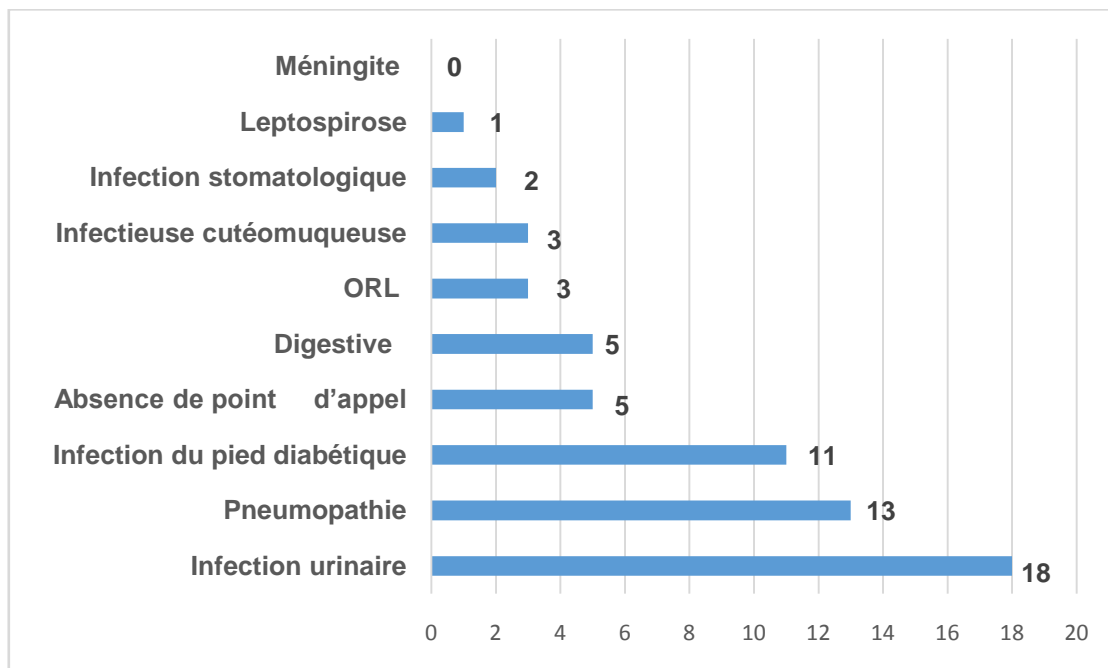


Tableau 8. Comparaison des facteurs précipitants chez les sujets diabétiques de type 1 et chez les sujets diabétiques de type 2.

Facteurs déclenchant	Total	DT1	DT2	p
<b>Infection</b>	56 (31,6)	12(38,7)	44(30,1)	0,35
<b>Absence de point d'appel</b>	5(2,8)	2(6,5)	3(2,1)	0,21
<b>Pneumopathie</b>	13(7,3)	2(6,5)	11(7,5)	0,59
<b>Infection urinaire</b>	18(10,2)	2(6,5)	16(11,0)	0,35
<b>Méningite</b>	0(0)	0(0)	0(0)	---
<b>Infection du pied diabétique</b>	11(6,2)	2(6,5)	9(6,2)	0,61
<b>Digestive</b>	5(2,8)	3(9,7)	2(1,4)	<b>0,04</b>
<b>ORL</b>	3(1,7)	2(6,5)	1(0,7)	0,08
<b>Infectieuse cutéomuqueuse</b>	3(1,7)	0(0)	3(2,1)	0,56
<b>Infection stomatologique</b>	2(1,1)	0(0)	2(1,4)	0,68
<b>Leptospirose</b>	1(0,6)	1(3,2)	0(0)	0,18
<b>Infarctus du myocarde</b>	3(1,7)	0(0)	3(2,1)	0,56
<b>Accident vasculaire cérébral</b>	3(1,7)	0(0)	3(2,1)	0,56
<b>Pancréatite aigue</b>	1(0,7)	0(0)	1(0,6)	0,83
<b>Alcool</b>	6(3,4)	0(0)	6(4,1)	0,31
<b>Corticostéroïdes</b>	1(0,7)	0(0)	1(0,6)	0,83
<b>Cause endocrinienne</b>	3(1,7)	1(3,2)	2(1,4)	0,44
<b>Traumatisme</b>	1(0,7)	0(0)	1(0,6)	0,83
<b>Rupture thérapeutique</b>	51(28,8)	16(51,6)	35(24,0)	<b>0,01</b>
<b>Absence de cause identifiée</b>	57(32,2)	8(25,8)	49(33,6)	0,40

### 3. Durée des séjours.

La durée moyenne de séjour était de 11,34 jours (Ecart-type 6,05 jours ; minimum 1 jours- maximum 37 jours) pour l'ensemble de la population.

Pour les décompensations cétosiques, elle était de 11,79 jours (Ecart-type 6,58 jours; minimum 1 jours maximum 37 jours) et de 11,14 jours (Ecart-type 3,96 jours ; minimum 3 jours- maximum 22 jours) pour les cétoacidoses. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes ( $p=0,099$ ).

Les sujets étaient adressés par leur médecin traitant dans 35,7% des cas soit dans 38,1% des cas en situation de cétose et 28,8% des cas dans les situations de cétoacidose.

7,5 % des sujets transférés dans le service d'Endocrinologie-Diabétologie ont initialement été pris en charge en réanimation, soit 21,4% des sujets ayant présenté une cétoacidose et 2,7% des sujets ayant présenté une cétose sévère.

## **II. Fréquence de la cétose sévère et de la cétoacidose dans la population**

Sur un an, on estime la fréquence des épisodes de décompensation cétosique sévère nécessitant une hospitalisation en Endocrinologie-Diabétologie à 66% et celle de cétoacidose de 70% pour le seul CHU de Pointe-à-Pitre.

Parmi les patients hospitalisés en Endocrinologie-Diabétologie, la cétoacidose concernait 52 sujets (25,87%) contre 149 (74,13%) cas de cétose sévère.

Seul le premier épisode a été colligé lorsque les sujets avaient présenté plusieurs décompensations dans l'année.

## **III. Comparaison des caractéristiques des sujets diabétiques de type 2 faisant une cétose aux sujets diabétiques de type 2 en cétoacidose.**

Dans notre population, la cétose concernait 80,14% des patients diabétiques de type 2 contre 19,86% de cétoacidoses.

Les patients diabétiques de type 2 ayant présenté une cétose étaient significativement plus âgés que les patients présentant une cétoacidose, soit respectivement  $58,69 \pm 14,96$  années contre  $50,45 \pm 17,98$  années ( $p=0.012$ ).

Une dyslipidémie était également significativement plus souvent retrouvée chez les sujets diabétiques de type 2 en décompensation cétosique soit 84,85 % des sujets comparés aux sujets en décompensation cétoacidotique soit 15,15% des sujets.

Il n'y avait pas de différence significative en fonction du sexe et de la durée du diabète.

Les caractéristiques des patients DT2 sont présentées dans le tableau 9.

Tableau 9. Comparaison des caractéristiques des patients diabétiques de type 2 ayant fait une cétoacidose et des sujets diabétiques ayant fait une cétose.

m±DS ou N (%)	Total N=146	Diabète de type 2 et cétose N=117(80,14%)	Diabète de type 2 et cétoacidose N=29(19,86%)	P
<b>Sexe</b>				
Masculin	82(56,2)	62(53,0)	20(69,0)	0,12
Féminin	64(43,8)	55(47,0)	9(31,0)	
<b>Age (Années)</b>	57,06±15,88	58,69±14,96	50,45±17,98	<b>0,01</b>
<b>Antécédents familiaux de diabète (%)</b>	67(45,9)	54(46,2)	13(44,8)	0,32
<b>Durée du diabète (années)</b>	3,96±7,31	4,50±7,91	1,79±3,38	0,08
<b>Diabète inaugural (%)</b>	63(43,2)	46(39,3)	17(58,6)	<b>0,05</b>
<b>Obésité (IMC supérieure à 30kg/m<sup>2</sup>)</b>	33(22,6)	29(24,8)	4(13,8)	0,21
<b>Hypertension artérielle</b>	77(52,7)	63(53,8)	14(48,3)	0,59
<b>Dyslipidémie</b>	99(67,8)	84(71,8)	15(51,7)	<b>0,038</b>
<b>Insuffisance rénale chronique (DFG&lt;60ml/min)</b>	15(10,3)	12(10,3)	3(10,3)	0,99
<b>Complications du diabète (%)</b>	49(33,6)	43(36,8)	6(20,7)	0,10
<b>Antécédents de complications</b>				
• microvasculaires	18(12,3)	15(12,8)	3(10,3)	0,72
• macrovasculaires	31(21,2)	27(23,1)	4(13,8)	0,77
• podologique	10(6,8)	9(7,7)	1(3,4)	0,42
<b>Données manquantes</b>				
<b>Rétinopathie</b>	3(2,1)	3(2,6)	0(0)	0,51
<b>Néphropathie (Microalbuminurie supérieure à 30 mg/24h)</b>	2(1,4)	2(1,7)	0(0)	0,64
<b>Neuropathie</b>	15(10,3)	12(10,3)	3(10,3)	0,61
<b>Antécédents de cétose ou de cétoacidose (%)</b>	14(9,6)	10(8,5)	4(13,8)	0,39
<b>Hba1c (%)</b>	12,58±3,16	12,73±2,91	12,01±3,99	0,31
<b>Insulinothérapie antérieure à la décompensation</b>	23(15,8)	16(13,7)	7(24,1)	0,17

#### IV. Identification des facteurs prédictifs de cétose et de cétoacidose chez le sujet diabétique

##### 1. Facteurs prédictifs de cétoacidose chez le DT1

En analyse univariée, le sexe (0,06 [0,01-0,43], p=0,006), l'âge (0,92 [0,88-0,95], p=0,001), la durée du diabète (1,10 [1,04-1,16], p=0,001), l'existence d'une microangiopathie (2,60 [0,77-8,81], p=0,124), l'existence d'un antécédent de cétoacidose (4,69 [1,55-14,21], p=0,006), et l'insulinothérapie par pompe (110

[12,10-1000],  $p=0,001$ ) étaient significativement associés au risque de cétoacidose chez le patient diabétique de type 1.

L'hypertension artérielle (0,23 [0,06-0,85],  $p=0,027$ ) et la dyslipidémie (0,35 [0,12-1,00],  $p=0,050$ ) étaient également significativement associées à la cétoacidose chez le diabétique de type 1 en analyse univariée. Le sens de l'association était en faveur d'un facteur protecteur.

En analyse multivariée, la durée du diabète (0,84 [0,74-0,96],  $p=0,007$ ), l'antécédent de dyslipidémie (8,16[1,32-50,65],  $p=0,024$ ) et l'antécédent de cétoacidose (0,13[0,20-0,86],  $p=0,035$ ) étaient les seuls paramètres associés à la survenue d'une cétoacidose chez le diabétique de type 1 après ajustement au sexe et à l'âge.

L'ensemble des facteurs étudiés sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10. Facteurs prédictifs de cétoacidose chez le sujet diabétique de type 1 en analyse univariée et en analyse multivariée.

Variables	Analyse univariée	p	Analyse multivariée	p
Sexe masculin	0,06[0,01-0,43]	<b>0,006</b>	21,48[1,64-282,34]	<b>0,020</b>
Age	0,92[0,88-0,95]	<b>0,001</b>	1,10[1,03-1,18]	<b>0,008</b>
Durée du diabète (années)	1,10[1,04-1,16]	<b>0,001</b>	0,84[0,74-0,96]	<b>0,007</b>
Obésité	0,26[0,03-2,01]	0,196		
HTA	0,23[0,06-0,85]	<b>0,027</b>	0,78[0,07-9,29]	0,842
Dyslipidémie	0,35[0,12-1,00]	<b>0,050</b>	8,16[1,32-50,65]	<b>0,024</b>
Microangiopathie	2,60[0,77-8,81]	<b>0,124</b>	0,13[0,01-1,29]	0,081
Macroangiopathie	0,61[0,13-2,81]	0,529	---	---
Antécédents de cétoacidose	4,69[1,55-14,21]	<b>0,006</b>	0,13[0,20-0,86]	<b>0,035</b>
HbA1c	1,00[0,84-1,20]	0,962	0,79[0,57-1,08]	0,140
IRC (Clairance < 60ml/min)	0,55[0,07-4,39]	0,573	---	---
Pompe	110[12,10-1000]	<b>0,001</b>	---	---

## 2. Facteurs prédictifs de cétoacidose chez le DT2

Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans le tableau 11.

Après analyse multivariée, seuls l'âge et la durée du diabète était significativement associée à la cétoacidose après ajustement au sexe et à l'âge (cf tableau 11).

L'ensemble des facteurs étudiés sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11. Facteurs prédictifs de cétoacidose chez le sujet diabétique de type 2 en analyse univariée et en analyse multivariée.

Variables	Analyse univariée	P	Analyse multivariée	p
Sexe Masculin	2,04[0,86-4,85]	0,11	0,57[0,21-1,57]	0,30
Age	0,96[0,94-0,99]	0,01	1,05[1,00-1,09]	<b>0,03</b>
Durée du diabète (années)	0,91[0,83-1,01]	0,09	1,17[1,01-1,35]	<b>0,04</b>
HbA1c	0,93[0,81-1,06]	0,30	1,12[0,96-1,29]	0,15
Obésité	0,48[0,15-1,51]	0,21	2,42[0,63-9,30]	0,20
HTA	0,80[0,35-1,80]	0,59	0,49[0,17-1,48]	0,21
IRC (Clairance < 60ml/min)	1,01[0,26-3,84]	0,98	0,33[0,06-1,99]	0,23
Antécédents de cétoacidose	1,71[0,49-5,9]	0,39	0,66[0,11-3,89]	0,65
Insulinothérapie avant décompensation	2,00[0,74-5,46]	0,17	0,49[0,10-2,33]	0,37

### 3. Facteurs prédictifs de la cétose sévère chez le DT2.

Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans le tableau 12 .

En analyse multivariée, seul le sexe masculin et l'HbA1c étaient associés à la cétose sévère.

L'ensemble des facteurs étudiés sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12. Facteurs prédictifs de cétose sévère chez le sujet diabétique de type 2 en analyse univariée et en analyse multivariée.



Variables	Analyse univariée	P	Analyse multivariée	p
<b>Sexe Masculin</b>	0,41[0,17-0,95]	0,04	0,39[0,15-0,99]	<b>0,047</b>
Age	0,98[0,96-1,01]	0,29	1,02[0,99-1,05]	0,19
Durée du diabète (années)	0,99[0,98-1,00]	0,05	1,01[0,99-1,02]	0,07
HbA1c	0,62[0,40-0,95]	0,03	2,00[1,23-3,28]	<b>0,005</b>
Obésité	0,54[0,21-1,40]	0,21	1,25[0,40-3,91]	0,70
HTA	0,77[0,17-3,58]	0,74	1,18[0,22-6,36]	0,85
IRC (Clairance < 60ml/min)	2,01[0,20-20,00]	0,55	0,12[0,006-2,34]	0,16
Antécédents de cétacidose	0,66[0,38-1,15]	0,14	1,62[0,88-3,01]	0,12
Insulinothérapie avant décompensation	0,27[0,04-2,10]	0,21	2,70[0,30-25,33]	0,38

## DISCUSSION

La cétose sévère et la cétoacidose font partie des complications métaboliques aiguës pouvant engager le pronostic vital des sujets diabétiques. Ces troubles ont longtemps été considérés comme spécifiques des sujets diabétiques de type 1. Cependant, depuis plusieurs années, ils sont également décrits chez les diabétiques de type 2 en cas de d'évènements intercurrents mais aussi dans des situations inaugurales.

### **I. Profil des patients hospitalisés pour cétose ou cétoacidose au Centre Hospitalier de Pointe-à-Pitre.**

Les sujets de notre étude étaient plus jeunes que l'ensemble des patients diabétiques traités pharmacologiquement en Guadeloupe en 2013 (53 ans versus 65,2 ans)<sup>24</sup>. Ce constat révèle la nécessité de cibler les sujets de moins de 55 ans lors des programmes d'éducation thérapeutique.

Il n'y avait pas plus de décompensation dans les situations de diabète inaugural comparé aux situations de diabète connu chez ces sujets. Cela signifie que les conseils et les modalités de prévention des complications métaboliques doivent être répétés chez les sujets ayant un diabète récent ou non, ce qui est le cas dans toutes les pathologies chroniques.

Dans 38,30 % des cas, soit 77 sujets, la décompensation était donc révélatrice du diabète (formes inaugurales). La majorité des patients qui présentaient un diabète de novo, avait développé une cétose diabétique sans acidose. Il n'y avait pas de différence significative entre les types de diabète et le niveau de sévérité de la décompensation.

Les facteurs influençant la survenue d'une cétose ou d'une cétoacidose à la découverte du diabète, n'ont pas pu être étudié dans notre étude du fait de son caractère rétrospectif (peu de données sur les antécédents familiaux de diabète, le profil métabolique, la liste précise de médicaments). La prise en charge des complications métaboliques est souvent focalisée sur l'événement aigu. Les éléments indispensables à l'évaluation du risque de récives n'étaient pas toujours colligés. Cependant de façon similaire aux données de la littérature, nous avons mis

en évidence que les deux facteurs précipitants la décompensation cétoacidotique sont la rupture du traitement et les infections<sup>39</sup>.

Par ailleurs, la population de notre étude était majoritairement de sexe masculin alors que la prévalence du diabète est plus importante chez la femme que chez l'homme<sup>29,46</sup>. Le sex-ratio était proche de 1, soit 50,8% d'hommes. Là encore, les programmes de prévention des complications du diabète doivent certainement cibler d'avantage les sujets de sexe masculin. Le travail étant rétrospectif, nous n'avons pas pu analyser le lien entre les problèmes d'observance thérapeutique et la survenue des complications aiguës.

Dans la population de l'étude, la fréquence des sujets hypertendus est de 47,26%, donc plus élevée que la prévalence de l'hypertension artérielle rapportée en Guadeloupe en 2014 (29,2%)<sup>47</sup>. La prise en charge des sujets implique ainsi un contrôle tensionnel aussi strict que le contrôle de l'équilibre glycémique.

Dans la population de l'étude, le pourcentage de sujets obèses était de 35,45% tout diabète confondu. Ce chiffre est supérieur à celui de la prévalence de l'obésité en Guadeloupe estimée à 22,9% de la population en 2012<sup>46</sup>. Chez le sujet diabétique de type 2, l'obésité était significativement associée au risque de cétose mais non à celui de cétoacidose en accord avec la situation physiologique d'insulinopénie relative chez le diabétique de type 2. L'obésité définie par l'IMC, ne semble pas être un facteur déterminant du risque de complications cétoacidotiques des sujets diabétiques de type 2. Par contre, l'obésité abdominale est intégrée dans la définition du syndrome métabolique et du risque de diabète<sup>48</sup>. Malheureusement, ce paramètre n'a pas pu être analysé du fait du caractère rétrospectif du travail.

L'hémoglobine glycosylée moyenne dans notre population était élevée ( $12,27 \pm 3,09\%$ ). Cette donnée témoigne d'un déséquilibre glycémique majeur dans les 3 mois précédant la décompensation mais ne semble pas associée à un sur-risque de cétoacidose. L'étude de Shichun Du, et al avait mis en évidence l'absence de différence d'HbA1c chez les sujets en décompensation cétoacidotique versus les sujets en décompensation cétoacidotique<sup>49</sup>. Ce marqueur crucial dans le déterminisme des complications chroniques, ne semble pas être un outil prédictif de décompensation métabolique aiguë chez le sujet diabétique.

Il est démontré que le déséquilibre glycémique favorise les perturbations du métabolisme lipidique. Dans la population de l'étude, 61,19% des sujets présentaient une dyslipidémie. Cette donnée est concordante avec les données de la littérature qui rapporte une fréquence similaires de la dyslipidémie lors des décompensations métaboliques aiguës du sujet diabétique <sup>49</sup>. Nous avons trouvé une association significative entre la dyslipidémie et la cétoacidose du sujet diabétique de type 1 et la cétose du sujet diabétique de type 2. La dyslipidémie constatée dans ces situations aiguës serait plutôt une conséquence de la glucotoxicité mais n'apparaît pas comme un facteur prédictif de décompensation.

La fréquence des complications chroniques n'a pas pu être évaluée de façon correcte du fait du caractère rétrospectif de l'étude. Nous n'avons pas pu analyser la relation entre l'existence de ces complications chroniques et la survenue d'une cétoacidose ou d'une cétose.

## **II. Comparaison entre les décompensations cétosiques et cétoacidotiques chez le patient diabétique de type 2**

En Guadeloupe, il n'y a aucune donnée sur la fréquence des complications métaboliques aiguës cétosiques ou cétoacidotiques chez le sujet diabétique de type 2. Pourtant ces complications sont d'intérêt en terme de santé publique vu le coût généré par des hospitalisations évitables.

Dans notre population, la cétoacidose concernait 80,14% des patients diabétiques de type 2 contre 19,86% de cétoacidoses.

Les patients diabétiques de type 2 ayant présenté une cétose étaient significativement plus âgés que les patients présentant une cétoacidose, soit respectivement  $58,69 \pm 14,96$  années contre  $50,45 \pm 17,98$  années ( $p=0.012$ ). Ces résultats sont assez surprenants quand on sait que l'évolution du DT2 est marquée par une diminution de l'insulinosécrétion. L'analyse doit tenir compte d'un biais de sélection des patients car on hospitalise plus fréquemment un sujet âgé diabétique en déséquilibre qu'un sujet plus jeune.

Une dyslipidémie était également significativement plus souvent retrouvée chez les sujets diabétiques de type 2 en décompensation cétosique comparés aux sujets en décompensation cétoacidotique. Le diabète de type 2 est fréquemment associé au syndrome métabolique incluant la dyslipidémie. La présence de la dyslipidémie peut être soit un effet secondaire de la carence insulinaire relative constatée lors de la cétose soit d'un tableau de syndrome métabolique des sujets. Une fois de plus, le caractère rétrospectif de l'étude ne nous a pas permis d'analyser les critères anthropométriques des sujets (obésité abdominale) afin de déterminer si les autres composantes du syndrome métabolique influençaient la survenue d'une décompensation métabolique aiguë.

### **III. Facteurs prédictifs de décompensation cétosique ou cétoacidotique chez les patients DT1 et DT2**

Notre étude a permis de mettre en évidence des facteurs prédictifs de cétose ou de cétoacidose chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2.

En analyse univariée, le sexe, l'âge, la durée du diabète, l'existence d'une microangiopathie, l'existence d'un antécédent de cétoacidose, et l'insulinothérapie par pompe, étaient significativement liés à un risque de survenue d'une cétoacidose chez le patient diabétique de type 1. Le rôle de la durée du diabète de type 1 comme facteur prédictif de cétoacidose est surprenant quand on sait que ces sujets ont un traitement par insuline. Ce qui n'a pas été colligé dans l'étude est l'évaluation de l'observance thérapeutique et de façon exhaustive le nombre de cas d'arrêt d'insuline qui pourrait biaiser notre analyse. Dans une étude évaluant l'adhérence à un traitement antidiabétique, 21 % des patients arrêtaient leur traitement un an après son initiation<sup>50</sup>.

L'hypertension artérielle et la dyslipidémie étaient significativement associées à la cétoacidose chez le diabétique de type 1. Le sens de l'association était en faveur d'un facteur protecteur.

En analyse multivariée, la durée du diabète, l'antécédent de dyslipidémie et l'antécédent de cétoacidose étaient les paramètres significativement associés à la survenue d'une cétoacidose chez le diabétique de type 1 après ajustement au sexe

et à l'âge. Ces résultats sont à analyser avec précaution car certains patients recevaient un traitement antihypertenseur ou hypolipémiant, pas toujours relevé mais pouvant expliquer cette relation.

Chez le diabétique de type 2, après analyse multivariée, seule l'HBA1c était associée à la cétose sévère (OR =2,00). Le sexe masculin était un facteur protecteur (OR= 0,39). L'âge (OR = 1,05) et la durée du diabète (OR = 1,17) était significativement associés à la cétoacidose après ajustement au sexe et à l'âge.

De façon surprenante, le traitement antérieur à l'insuline n'a pas été associé à l'acidocétose ou à la cétose sévère. Les autres paramètres métaboliques ou les complications chroniques du diabète n'étaient pas associés à l'acidocétose ou à la cétose sévère.

#### **IV. Limites de l'étude**

Bien que notre étude soit la première aux Antilles à analyser les facteurs prédictifs de cétose ou cétoacidose chez le sujet diabétique, elle présente plusieurs limites.

Elle comprenait un petit nombre de personnes. Cependant, l'échantillon reste représentatif car en dehors de ces rares cas, l'ensemble des patients pris en charge pour une cétose ou une cétoacidose diabétique est orienté et hospitalisé dans le service d'Endocrinologie-Diabétologie du CHU de Pointe-à-Pitre initialement ou dans un deuxième temps.

En raison de sa nature rétrospective, nous n'avons pas pu analyser l'association entre DKA et la compliance thérapeutique ou le statut socio-économique. Cependant, nous avons souligné que des modifications sont nécessaires pour améliorer la gestion des personnes atteintes de diabète de type 2. Nous croyons que le programme d'éducation pour les personnes atteintes de diabète de type 2 devrait inclure systématiquement des informations sur les complications métaboliques aiguës comme la décompensation cétosique sévère ou l'acidocétose, en particulier en cas de diabète de plus de 4 ans. Comme avec le diabète de type 1, l'éducation devrait se concentrer sur la glycémie capillaire et les tests de cétone chaque fois que

nécessaire. Chez les hommes et les jeunes, la cétoacidose ou la cétose sévère pourrait être prévenue par un meilleur accès aux soins médicaux.

## **CONCLUSION**

Cette étude a permis d'évaluer pour la première fois la fréquence des décompensations cétosiques sévères et cétoacidotiques chez les patients diabétiques en Guadeloupe.

Que le diabète soit inaugural ou connu, ce risque de décompensation n'est pas différent et doit amener les professionnels de santé à mieux personnaliser la prise en charge du sujet diabétique, à renforcer l'information et l'éducation de ces sujets, en particulier des diabétiques de type 2 car la cétoacidose n'est pas uniquement la complication du diabète de type 1. L'identification des facteurs prédictifs de ces complications métaboliques aiguës permettra d'adapter les mesures de prévention et la démarche de soins primaires afin de diminuer l'incidence des hospitalisations évitables pour prise en charge de ces décompensations dont l'issue n'est pas fatale dans notre service.

La réalisation d'une étude de cohorte prospective permettra de sans doute de préciser la prévalence et l'incidence de ces complications mais aussi d'identifier d'autres facteurs prédictifs qui n'ont pas pu être analysés dans notre étude tels que les facteurs socio-économiques.

# GLOSSAIRE

**ADA** : American Diabètes Association

**AOMI** : Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**DT1** : Diabète de type 1

**DT2** : Diabète de type 2

**EASD** : European Association Diabetes Study

**HMJ** : Hyperglycémie modérée à jeun

**HGPO** : Hyperglycémie Provoquée Orale

**IDF** : International Diabetes Federation

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**IRC** : Insuffisance rénale chronique

**ITG** : Intolérance au glucose

**LADA** : Latent Autoimmune Diabetes of Adult

**MODY** : Maturity Onset Diabetes of the Young

**NODAT** : New-Onset Diabetes After Transplantation

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PMSI** : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

**HbA1c** : Hémoglobine glycosylée

**SOPK** : Syndrome des Ovaires Polykystiques



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Organisation mondiale de la Santé. Global report on diabetes. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1). Updated 2016. Accessed 04/01, 2016.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *The Lancet*. 2016;387(10027):1513-1530.
3. Lind M, Garcia-Rodriguez L, Booth GL, et al. Mortality trends in patients with and without diabetes in ontario, canada and the UK from 1996 to 2009: A population-based study. *Diabetologia*. 2013;56(12):2601-2608.
4. Tancredi M, Rosengren A, Svensson A, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1720-1732.
5. Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Davidson S, Magliano DJ. Age-specific trends from 2000-2011 in all-cause and cause-specific mortality in type 1 and type 2 diabetes: A cohort study of more than one million people. *Diabetes Care*. 2016;39(6):1018-1026.
6. Organisation mondiale de la santé. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. [http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes\\_new.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf). Updated 2006.
7. Nathan D. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327-1334.

8. Haute Autorité de Santé. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santéA. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2012494/fr/prevention-et-depistage-du-diabete-de-type-2-et-des-maladies-liees-au-diabete](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2012494/fr/prevention-et-depistage-du-diabete-de-type-2-et-des-maladies-liees-au-diabete). Updated 2015. Accessed 2016, 05/06.
9. Wémeau J.-L., Vialettes B., Shlienger J.-L. *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien*. Elsevier Masson ed. France: ; 2014.
10. Vialettes B. Chapitre 2 - physiopathologie des états diabétiques. In: Monnier L, ed. *2e édition*). Paris: Elsevier Masson; 2014:11-32. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-2-294-73954-5.00002-0>.
11. Oikarinen S, Tauriainen S, Hober D, et al. Virus antibody survey in different european populations indicates risk association between coxsackievirus B1 and type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(2):655-662.
12. Stenstrom G, Gottsater A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G. Latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes*. 2005;54:S68-S72.
13. Smiley D, Chandra P, Umpierrez GE. Update on diagnosis, pathogenesis and management of ketosis-prone type 2 diabetes mellitus. *Diabetes management (London, England)*. 2011;1(6):589-600.
14. Schlienger J-. Chapitre 22 - diabètes secondaires. In: Monnier L, ed. *Diabétologie (2e édition)*. Paris: Elsevier Masson; 2014:359-378. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-2-294-73954-5.00022-6>.

15. Organisation mondiale de la Santé. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy.

genève, 2013. report number: WHO/NMH/MND/13.2.

[http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia\\_In\\_Pregnancy/en/](http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/).

Updated 2013.

16. Pham PT, Pham PT, Pham SV, Pham PT, Pham PT. New onset diabetes after transplantation (NODAT): An overview. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2011;4:175-186.

17. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association JID - 8500858*. 1999.

18. International Diabetes Federation,. IDF diabetes atlas seventh edition 2015. <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>. Updated 2015.

19. Institut de Veille Sanitaire.INVS. Données épidémiologiques. prévalence et incidence du diabète. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete>. Updated 2015.

20. Druet C, Roudier C, Romon I, Assogba F, Bourdel-Marchasson I, et al. Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, entred 2007-2010. saint-maurice : Institut de veille sanitaire. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2012/Echantillon-national-temoin-representatif-des-personnes-diabetiques-Entred-2007-2010>. Updated 2012. Accessed 05/06, 2016.
21. Barat P, Lévy-Marchal C. Épidémiologie des diabètes sucrés chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie*. 2013;20, Supplement 4:S110-S116.
22. Fosse-Edorh S, Mandereau-Bruno L, Regnault N. Le poids des complications liées au diabète en france en 2013. synthèse et perspectives. *bull epidémiol hebd*. 2015;(34-35):619-25. . [http://www.invs.sante.fr/beh/2015/34-35/2015\\_34-35\\_1.html](http://www.invs.sante.fr/beh/2015/34-35/2015_34-35_1.html). Updated 2015. Accessed 05/06, 2016.
23. Ndong JR, Romon I, Druet C, Prévot L, Hubert-Brierre R, Pascolini E, et al. Caratéristiques, risque vasculaire, complications et qualité des soins des personnes diabétiques dans les départements d'outre-mer et comparaison à la métropole: Entred 2007-2010, france. *bull epidemiol hebd* 2010;42-43:432-6. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Etudes-Entred/Etude-Entred-2007-2010/Resultats-epidemiologiques-principaux-d-Entred-DOM>. Updated 2010. Accessed 05/06, 2016.
24. Yacou CC, V. Données sur le diabète en guadeloupe. ORSAG. observatoire régional de la santé en guadeloupe. <http://www.orsag.fr/diabete/316-diabete-guadeloupe.html>. Updated 2016. Accessed 05/06, 2016.

25. Monnier L, Colette C. Chapitre 9 - désordres glycémiques et complications diabétiques : Physiopathologie. In: Monnier L, ed. *Diabétologie (2e édition)*. Paris: Elsevier Masson; 2014:205-214. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-2-294-73954-5.00009-3>.
26. Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy: Expected vs reported prevalence of cases in the french population. *Diabetes Metab.* 2009;35(6):431-438.
27. Institut de Veille Sanitaire.INVS. Rétinopathie et neuropathie périphérique liées au diabète en france métropolitaine : Dépistage, prévalence et prise en charge médicale, étude entred 2001.BEH n°12-13 (22 mars 2005). [http://www.invs.sante.fr/beh/2005/12\\_13/](http://www.invs.sante.fr/beh/2005/12_13/). Updated 28 septembre 2005. Accessed 05/06, 2016.
28. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet.* ;375(9733):2215-2222.
29. Observatoire régional de Guadeloupe. Les affections cardiovasculaires en guadeloupe. <http://www.orsag.fr/maladies-cardio-vasculaires/61-affections-cardiovasculaires.html>. Updated 06 août 2015. Accessed 05/06, 2016.
30. Fosse-Edorh S, Mandereau-Bruno L, Hartmann-Heurtier A. Les hospitalisations pour complications podologiques chez les personnes diabétiques traitées pharmacologiquement, en france en 2013. *bull epidémiol hebd.* 2015;(34-35):638-44. [http://www.invs.sante.fr/beh/2015/34-35/2015\\_34-35\\_4.html](http://www.invs.sante.fr/beh/2015/34-35/2015_34-35_4.html). Updated 2016. Accessed 05/06, 2016.

31. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1150-1159.
32. Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metab Clin Exp*. 2016;65(4):507-521.
33. Assogba FAG, Penfornis F, Detournay B, Lecomte P, Bourdel-Marchasson I, Druet C, et al. Facteurs associés à l'hospitalisation des personnes diabétiques adultes en France. Entred 2007. *bull épidémiol hebd*. 2103;(37-38):454-63. *Bull Epidémiol Hebd*. 2013;(37-38)(454-63).
34. Dhatariya K. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar crisis in adults. *Medicine*. ;42(12):723-726.
35. Seematter G, Chioloro R, Tappy L. Métabolisme du glucose en situation physiologique. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2009;28(5):e175-e180.
36. Espace SVT. Académie de Rennes. Régulation de la glycémie et effet de l'insuline sur les cellules cibles. <http://www.intellego.fr/soutien-scolaire-1ere-s/aide-scolaire-svt/telechargement-svt-1ere-s-corrige-de-l-exercice-n-1-sur-la-regulation-de-la-glycemie-et-les-effets-de-l-insuline-sur-ses-cellules-cibles/37036>. Accessed 05/06, 2016.
37. Dedkova EN, Blatter LA. Role of b-hydroxybutyrate, its polymer poly-b-hydroxybutyrate and inorganic polyphosphate in mammalian health and disease. *Frontiers in Physiology*. 2014;5.

38. Losser M-, Damoiseil C, Payen D. Métabolisme du glucose en situation pathologique aiguë. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2009;28(5):e181-e192.
39. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-1343.
40. Blicklé J-. Chapitre 17 - complications métaboliques aiguës (comas chez le diabétique). In: Monnier L, ed. *Diabétologie (2e édition)*. Paris: Elsevier Masson; 2014:303-311. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-2-294-73954-5.00017-2>.
41. Société Française d'Endocrinologie-SFE. Item 233-C-complications dégénératives et métaboliques du diabète. <http://www.s fendocrino.org/article.php?id=394#X>. Accessed 05/06, .
42. Holleman F. Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic hyperosmolar state [internet].2014 aug 13;Diapedia7104851425 rev. no. 35. <http://dx.doi.org/10.14496/dia.71040851425.35>. Updated 13 August 2014. Accessed 05/06, 2016.
43. Larger É, Lemoine A, Samaké M, Koubar S, Faucher P. Actualités sur l'acidocétose. *Journal Européen des Urgences et de Réanimation*. 2013;25(3–4):163-169.
44. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, et al. Joint british diabetes societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabetic Med*. 2011;28(5):508-515.

45. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Dillard-Cannon E. Management of adult diabetic ketoacidosis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2014;7:255-264.
46. Daigre J-, Atallah A, Boissin J-, et al. The prevalence of overweight and obesity, and distribution of waist circumference, in adults and children in the french overseas territories: The PODIUM survey. *Diabetes Metab*. 2012;38(5):404-411.
47. Atallah A, Atallah V, Daigre J-, et al. Hypertension artérielle et obésité : Disparités entre quatre régions d'Outre-mer. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2014;63(3):155-162.
48. Marott SCW, Nordestgaard B, TybjArg-Hansen A, Benn M. Components of the metabolic syndrome and risk of type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;jc.2015-3777.
49. Du S, Yang X, Shi D, Su Q. Comparison between new-onset and old-diagnosed type 2 diabetes with ketosis in rural regions of china. *International Journal of Endocrinology*. 2016;2016:5.
50. Guénette L, Moisan J, Breton M-, Sirois C, Grégoire J-. Difficulty adhering to antidiabetic treatment: Factors associated with persistence and compliance. *Diabetes Metab*. 2013;39(3):250-257.
51. Tracey ML, Gilmartin M, O'Neill K, et al. Epidemiology of diabetes and complications among adults in the republic of ireland 1998-2015: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2016;16:132.



## UFR SCIENCES MEDICALES HYACINTHE BASTARAUD

### **SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

## ABSTRACT

**Introduction.** Ketoacidosis is the first acute metabolic complications of poorly controlled diabetes. The objective of this study was to describe the profile of patients in decompensation and define predictors of ketoacidosis in type 1 diabetic patients (T1D) and type 2 (T2D) in Guadeloupe. **Patient and Method.** Retrospective study of 201 diabetics over 18 years old, hospitalized between January 2015 and December 2015 at the University Hospital of Pointe-à-Pitre. The clinical and laboratory characteristics of patients, the incidence of ketosis and ketoacidosis, the potential predictive factors of ketoacidosis and ketosis were analyzed in all subjects. **Results.** Subjects were predominantly T2D, male (50.75% men) and younger than the general population of diabetics in Guadeloupe. The mean age was  $53.54 \pm 17.15$  years. Frequency ketoacidosis during the study was 15.07%. 149 (74.13%) subjects presented ketosis and 52 (25.87%) subjects ketoacidosis. The frequency of obesity, hypertension and dyslipidemia was 35.45%, 47.26% and 61.19% respectively. T2D patients with ketosis were significantly older ( $58.69 \pm 14.96$ ) than patients with ketoacidosis ( $50.45 \pm 17.98$ ). The sex (OR = 21.48), the age (OR = 1.10), the duration of diabetes (OR = 0.84), the history of dyslipidemia (OR = 8.16) and a history of ketoacidosis (OR = 0.13) were significantly associated with the occurrence of ketoacidosis in type 1 diabetic. In DT2, after multivariate analysis, only HBA1c (OR = 2.00) was associated with severe ketosis. Age (OR = 1.05) and duration of diabetes (OR = 1.17) were significantly associated with ketoacidosis after adjustment to sex and age. **Conclusion.** The best knowledge of predictive factors of ketoacidosis would allow us to precociously identify subjects with high risk of morbidity and mortality linked to ketoacidosis. Our results need to be confirmed by prospective study to clarify and identify predictors factors of ketoacidosis. It will be helpful to adapt the preventive and curative management of diabetic subjects.

**NOM ET PRENOM : CIREDERF INGRID**

**SUJET DE LA THESE : IDENTIFICATION DES FACTEURS PREDICTIFS DE LA CETOACIDOSE CHEZ LE SUJET DIABETIQUE HOSPITALISE AU CHU DE POINTE-A-PITRE**

**THESE : MEDECINE**

**Qualification : Médecine Générale X**

**Médecine Spécialisée**

**ANNEE : 2016**

**NUMERO D'IDENTIFICATION : 2016ANTI0123**

**MOTS CLEFS : Cétoacidose, cétose sévère, diabète de type 1, diabète de type 2**

-----  
**Introduction** La décompensation cétoacidotique est la première complication métabolique aiguë d'un diabète mal équilibré. L'objectif de cette étude est de décrire le profil des patients en décompensation et de définir des facteurs prédictifs de cétoacidose chez les sujets diabétiques de type 1 (DT1) et de type 2 (DT2) en Guadeloupe. **Patients et méthodes :** Etude rétrospective chez 201 sujets diabétiques de plus de 18 ans, hospitalisés entre Janvier 2015 et Décembre 2015 au Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-à-Pitre. Ont été analysés : les caractéristiques cliniques et biologiques des patients, l'incidence des cétooses et des cétoacidoses, les facteurs prédictifs de survenue d'une cétoacidose et d'une cétoose chez le diabétique de type 2. **Résultats.** Les sujets étaient majoritairement DT2, de sexe masculin (50,75% d'hommes) et plus jeune que la population générale de diabétiques en Guadeloupe. L'âge moyen était de 53,54±17,15 ans. La fréquence de la cétoacidose au cours de l'étude était de 15,07%. 149 (74,13%) sujets ont présentés une cétoose et 52 (25,87%) sujets une cétoacidose. Il y avait 35,45% d'obèses et 47,26% des sujets étaient hypertendus. 61,19% des sujets présentaient une dyslipidémie. Les patients DT2 ayant présenté une cétoose étaient significativement plus âgés (58,69±14,96) que les patients présentant une cétoacidose (50,45±17,98). La durée du diabète (OR=0,84), l'antécédent de dyslipidémie (OR=8,16) et l'antécédent de cétoacidose (OR=0,13) étaient significativement associés à la survenue d'une cétoacidose chez le diabétique de type 1 après ajustement au sexe et l'âge. Chez le DT2, après analyse multivariée, seule l'HbA1c (OR =2,00) était associée à la cétoose sévère. L'âge (OR = 1,05) et la durée du diabète (OR = 1,17) étaient significativement associés à la cétoacidose après ajustement au sexe et à l'âge. **Conclusion.** L'identification de facteurs prédictifs de décompensation cétoacidotique chez le sujet diabétique permettrait une prise en charge personnalisée et devrait permettre de diminuer la morbi-mortalité des sujets. La mise en place d'étude de cohorte est nécessaire et devrait permettre de préciser et de valider ces facteurs prédictifs de cétoacidose puis d'adapter les mesures de prise en charge préventive ou curative des sujets.

-----  
**JURY : Président : Pr EUSTASE JANKY**

**Juges : Pr ANDRE-PIERRE UZEL**

**: Pr ANNIE LANNUZEL**

**: Pr JEANNIE HELENE PELAGE**

**: Dr FRITZ-LINE VELAYOUDOM**

-----