



HAL
open science

Analyse de la prise en charge des acidocétoses diabétiques inaugurales en pédiatrie à Besançon

Mylène Richard

► **To cite this version:**

Mylène Richard. Analyse de la prise en charge des acidocétoses diabétiques inaugurales en pédiatrie à Besançon. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04229655

HAL Id: dumas-04229655

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04229655v1>

Submitted on 5 Oct 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

ANNEE 2023 - N° 23 – 109

*Analyse de la prise en charge des acidocétoses diabétiques inaugurales en pédiatrie à
Besançon*

THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le 2 octobre 2023 à 9 h

pour obtenir le Diplôme d'Etat de

DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Mylène - RICHARD

Né(e) le 02/10/1995 à Besançon (*Doubs*)

La composition du jury est la suivante :

Président : . Professeur Gérard THIRIEZ

Directeur de la thèse : . Docteur Brigitte MIGNOT, Praticien Hospitalier

Juges : . Docteur Sophie BOROT, Maître de conférences

. Docteur Adrien NGUYEN QUOC, Chef de clinique assistant

UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ
U.F.R. SCIENCES DE LA SANTE
BESANÇON

DIRECTEUR	PROFESSEUR THIERRY MOULIN	
DIRECTEURS ADJOINTS	PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
	PROFESSEUR MALIKA BOUHADDI	DIRECTEUR DES ETUDES
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	MME CAROLE COINTEAU	

DEPARTEMENT MEDECINE

PROFESSEUR Emmanuel HAFFEN	DIRECTEUR DES ÉTUDES
PROFESSEUR JEAN-PAUL FEUGEAS	ASSESEUR 1ER CYCLE
PROFESSEUR MARIE-FRANCE SERONDE	ASSESEURS 2EME CYCLE
PROFESSEUR CATHERINE CHIROUZE	ASSESEURS 3EME CYCLE
PROFESSEUR THIBAUT DESMETTRE	COORDINATEUR MEDECINE
PROFESSEUR BENOIT DE BILLY	COORDINATEUR CHIRURGIE
PROFESSEUR BENOIT DINET	COORDINATEUR MEDECINE GENERALE

DEPARTEMENT PHARMACIE

PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
PROFESSEUR LHASSANE ISMAILI	DIRECTEUR DES ETUDES
PROFESSEUR SAMUEL LIMAT	COORDINATEURS 3E CYCLE
PROFESSEUR VIRGINIE NERICH	

DEPARTEMENT MAÏËUTIQUE

BEATRICE LIEGEON VAN EIS (SAGE-FEMME)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
---------------------------------------	----------------------------

DEPARTEMENT ODONTOLOGIE

DOCTEUR EDOUARD EUVRARD (PAST)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
DOCTEUR SOPHIE PECHOUX (PAST)	
PROFESSEUR CHRISTOPHE MEYER	

DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : ORTHOPHONIE

ALAIN DEVEVEY (MCF)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
PROFESSEUR ELOI MAGNIN	

DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : KINESITHERAPIE

CHRISTOPHE DINET (KINÉSITHÉRAPIE - BESANÇON)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
ALEXANDRE KUBICKI (KINESITHERAPIE - MONTBELAIRD) (MCF)	
YOSHIMASA SAGAWA (MCF)	

DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE

GAELE BLERVAQUE (MAST)	COORDINATRICES PEDAGOGIQUES
JULIE LAPREVOTTE (MAST)	

DEPARTEMENT SCIENCES INFIRMIERES

ALINE CHASSAGNE (MCF)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
CHRISTINE MEYER (SOINS INFIRMIERS IFSI)	
DOCTEUR ANTOINE THIERY-VUILLEMIN (MCU-PH)	
PROFESSEUR FABRICE VUILLIER	COORDINATEUR PEDAGOGIQUE IPA

DEPARTEMENT DE PEDAGOGIE

PROFESSEUR CLEMENT PRATI	RESPONSABLE
PROFESSEUR SEBASTIEN PILI-FLOURY	CENTRE DE SIMULATION
PROFESSEUR BENOIT DINET	
DOCTEUR FRANK VERHOEVEN	
STEPHANIE PARIS (MAÏEUTIQUE)	
MARC PUDLO (PHARMACIE)	
ALAIN DEVEVEY (REEDUCATION)	
VERONIQUE GRATTARD (REEDUCATION)	
LAURENCE GANDON (INFIRMIER)	

RELATIONS HUMAINES DE L'UFR

PROFESSEUR SYLVIE NEZELOF	ASSESEUR
---------------------------	----------

COMMISSION SCIENTIFIQUE DE L'UFR

PROFESSEUR VIRGINIE WESTEEL	ASSESEUR RECHERCHE - PRESIDENTE
PROFESSEUR FREDERIC AUBER	VICE-PRESIDENT

CHARGES DE MISSIONS

FORMATION CONTINUE COORDINATEURS

MME SYLVIE BOBILLIER-CHAUMONT
DEVAUX (MCF)

HISTOIRE DE LA MEDECINE COORDINATEURS

DOCTEUR PHILIPPE MERCET

RELATIONS INTERNATIONALES COORDINATEURS

DOCTEUR SOPHIE BOROT (MCU-PH)

DOCTEUR OLEG BLAGOSKLONOV (MCU-PH)

ALUMNI-USB

PROFESSEUR GILLES CAPELLIER COORDINATEUR
PROFESSEUR GABRIEL CAMELOT (EMERITE) PRESIDENT HONORAIRE

MÉDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Olivier	ADOTEVI	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	AUBER	CHIRURGIE INFANTILE
M.	François	AUBIN	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
M.	Sébastien	AUBRY	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE (DISPONIBILITE)
M.	Jamal	BAMOULID	IMMUNOLOGIE
Mme	Cindy	BARNIG	PNEUMOLOGIE
Mme	Djamila	BENNABI	PSYCHIATRIE ADULTES
M.	Guillaume	BESCH	ANESTHESIE REANIMATION
M.	Frédéric	BIBEAU	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
Mme	Alessandra	BIONDI	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Christophe	BORG	CANCÉROLOGIE
M.	Hatem	BOULAHDOUR	BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
Mme	Catherine	CHIROUZE	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Romain	CHOPARD	CARDIOLOGIE
M	Sidney	CHOCRON	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
Mme	Cécile	COURIVAUD	NÉPHROLOGIE
M.	Siamak	DAVANI	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
M.	Benoît	DE BILLY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Eric	DECONINCK	HÉMATOLOGIE
M	Eric	DELABROUSSE	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Thibaut	DESMETTRE	MÉDECINE D'URGENCE
M.	Vincent	DI MARTINO	HÉPATOLOGIE
M.	Didier	DUCLOUX	NÉPHROLOGIE
M.	Jean-Paul	FEUGEAS	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
M	Patrick	GARBUIO	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Mme	Anne-Sophie	GAUTHIER	OPHTALMOLOGIE
M.	Emmanuel	HAFFEN	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M.	Georges	HERBEIN	VIROLOGIE
M.	Bruno	HEYD	CHIRURGIE GÉNÉRALE
M.	Didier	HOCQUET	HYGIÈNE HOSPITALIÈRE
Mme	Katy	JEANNOT	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M	François	KLEINCLAUSS	UROLOGIE
M.	Paul	KUENTZ	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
M.	Zaher	LAKKIS	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
M.	Daniel	LEPAGE	ANATOMIE
M.	Quentin	LEPILLER	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE, HYGIENE HOSPITALIERE
M.	Eloi	MAGNIN	NEUROLOGIE
Mme	Nadine	MAGY-BERTRAND	MEDECINE INTERNE
M.	Frédéric	MAUNY	BIostatistiques, INFORMATIQUE MÉDICALE
M.	Nicolas	MENEVEAU	CARDIOLOGIE
M.	Christophe	MEYER	CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET STOMATOLOGIE
M.	Fabrice	MICHEL	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION (DISPONIBILITE)
Mme	Laurence	MILLON	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
M.	Nicolas	MOTTET	GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE

M.	Thierry	MOULIN	NEUROLOGIE
M	Sylvie	NEZELOF	PÉDOPSYCHIATRIE
M	Laurent	OBERT	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Andréas	PERROTTI	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
M.	Sébastien	PILI-FLOURY	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	Gaël	PITON	MEDECINE INTENSIVE REANIMATION
M.	Clément	PRATI	RHUMATOLOGIE
M	Jean-Luc	PRETET	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Rajeev	RAMANAH	GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE
M.	Simon	RINCKENBACH	CHIRURGIE VASCULAIRE
Mme	Lucie	SALOMON DU MONT	CHIRURGIE VASCULAIRE
M	Emmanuel	SAMAIN	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	François	SCHIELE	CARDIOLOGIE
Mme	Marie-France	SERONDE	CARDIOLOGIE
M	Laurent	TATU	ANATOMIE
M.	Laurent	TAVERNIER	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
M.	Thierry	THEVENOT	HÉPATOLOGIE
M.	Laurent	THINES	NEUROCHIRURGIE
M.	Gérard	THIRIEZ	PÉDIATRIE
M.	Antoine	TRACQUI	MEDECINE LEGALE
M.	Pierre	TIBERGHEN	IMMUNOLOGIE
M.	Eric	TOUSSIROT	THÉRAPEUTIQUE
M.	Pierre	VANDEL	PSYCHIATRIE d'ADULTES (DISPONIBILITE)
M.	Fabrice	VUILLIER	ANATOMIE
Mme	Lauriane	VULLIEZ COADY	PEDO-PSYCHIATRIE
Mme	Lucine	VUITTON	GASTRO-ENTEROLOGIE
Mme	Virginie	WESTEEL-KAULEK	PNEUMOLOGIE

PROFESSEURS EMÉRITES

M.	Jean-Luc	BRESSON	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M	Gilles	CAPELLIER	MÉDECINE INTENSIVE RÉANIMATION
M.	Jean-Luc	CHOPARD	MEDECINE LEGALE
M.	Alain	CZORNY	NEUROCHIRURGIE
M.	Bernard	DELBOSC	OPHTALMOLOGIE
M.	Gilles	DUMOULIN	PHYSIOLOGIE
M.	Dominique	FELLMANN	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
M.	Georges	MANTION	CHIRURGIE GÉNÉRALE
Mme	Christiane	MOUGIN	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Bernard	PARRATTE	ANATOMIE
M.	Patrick	PLESIAT	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Christophe	ROUX	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M.	Daniel	SECHTER	PSYCHIATRIE D'ADULTES
Mme	Dominique	VUITTON	IMMUNOLOGIE
M.	Daniel	WENDLING	RHUMATOLOGIE

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	Clotilde	AMIOT	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
Mme	Anne-Pauline	BELLANGER	PARASITOLOGIE
M.	Matthieu	BEREAU	THERAPEUTIQUE
Mme	Sophie	BOROT	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES
Mme	Malika	BOUHADDI	PHYSIOLOGIE
M.	Kévin	BOUILLER	MALADIES INFECTIEUSES (DELEGATION MISSION D'ETUDE)
M.	Paul	CALAME	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
M.	Yann	CHAUSSY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Alain	COAQUETTE	VIROLOGIE
Mme	Elsa	CURTIT	CANCÉROLOGIE
M.	Etienne	DAGUINDAU	HEMATOLOGIE
M.	Maxime	DESMARETS	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMISE DE LA SANTE ET PREVENTION
Mme	Julie	GIUSTINIANI	PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE
M.	François	LOISEL	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Mme	Tania	MARX	MEDECINE D'URGENCE
Mme	Elisabeth	MEDEIROS	NEUROLOGIE
M	Patrice	MURET	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
Mme	Charlée	NARDIN	DERMATOLOGIE
M.	Fabien	PELLETIER	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
Mme	Isabelle	PLUVY	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE (DELEGATION MISSION D'ETUDE)
Mme	Anaïs	POTRON	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Zohair	SELMANI	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Antoine	THIERY-VUILLEMIN	CANCÉROLOGIE
M.	Frank	VERHOEVEN	RHUMATOLOGIE
Mme.	Delphine	WEIL- VERHOEVEN	HEPATOLOGIE
M	Hadrien	WINISZEWSKI	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M.	Rémi	BARDET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Francis	BERTHIER	PR associé ANESTHESIE-REANIMATION
Mme	Hélène	BIGEARD- JOUFFROY	MCF associé PARODONTOLOGIE
Mme	Anne-Lise	BOLOT	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Benoît	DINET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Edouard	EUVRARD	PR associé CHIRURGIE ORALE (ODONTOLOGIE)
Mme	Catherine	GAY	PR associé GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
M.	Abdo	KHOURY	PR associé Médecine d'urgence
Mme	Aurore	LEBEAU-JEUNET	MCF ASSOCIE MEDECINE GENERALE
M.	Thierry	LEPETZ	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	José-Philippe	MORENO	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Sophie	PECHOUX	MCF associé DENTISTERIE RESTAURATRICE (ODONTOLOGIE)
M.	Jean-Michel	PERROT	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Thomas	RODRIGUEZ	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Christine	ROMAGNA	PR associé CHIRURGIE ORAL
Mme	Esther	SZWARC	MCF associé SANTE AU TRAVAIL

PHARMACIE

PROFESSEURS

M.	Xavier	BERTRAND	MICROBIOLOGIE - INFECTIOLOGIE
Mme	Céline	DEMOUGEOT	PHARMACOLOGIE
Mme	Francine	GARNACHE-OTTOU	HÉMATOLOGIE
Mme	Corine	GIRARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Yann	GODET	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	GRENOUILLET	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
M.	Yves	GUILLAUME	CHIMIE ANALYTIQUE
M.	Lhassane	ISMAILI	CHIMIE ORGANIQUE
M.	Samuel	LIMAT	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Frédéric	LIRUSSI	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
M.	Dominique	MEILLET	PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE
Mme	Virginie	NERICH	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Yann	PELLEQUER	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Bernard	REFOUVELET	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
M.	Philippe	SAAS	IMMUNOLOGIE
Mme	Marie-Christine	WORONOFF-LEMSI	PHARMACIE CLINIQUE

PROFESSEUR EMÉRITE

Mme	Laurence	NICOD	BIOLOGIE CELLULAIRE
-----	----------	--------------	---------------------

MAITRES DE CONFÉRENCES

Mme	Aurélié	BAGUET	BIOCHIMIE
M.	Arnaud	BEDUNEAU	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Laurent	BERMONT	BIOCHIMIE
M.	Oleg	BLAGOSKLONOV	BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
Mme	Oxana	BLAGOSKLONOV	GÉNÉTIQUE
Mme	Céline	BOUVIER-SLEKOVEC	HYGIENE PREVENTION RISQUES INFECTIEUX
M.	Eric	CAVALLI	CHIMIE PHYSIQUE ET MINÉRALE
Mme	Anne-Laure	CLAIRET	PHARMACIE
M.	Jean-Patrick	DASPET	BIOPHYSIQUE
Mme	Sylvie	SYLVIE BOBILLIER-CHAUMONT DEVAUX	PHYSIOLOGIE
Mme	Jeanne	GALAINÉ	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
Mme	Marie	KROEMER	SCIENCES DU MÉDICAMENT ET AUTRES PRODUITS DE SANTÉ
Mme	Isabelle	LASCOMBE	BIOCHIMIE / ISIFC
Mme	Carole	MIGUET ALFONSI	TOXICOLOGIE
M.	Johnny	MORETTO	PHYSIOLOGIE
M.	Brice	MOULARI	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Frédéric	MUYARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Marc	PUDLO	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
M.	Florian	RENOSI	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
MME	Nathalie	RUDE	BIOMATHÉMATIQUES ET BIostatISTIQUES
M.	François	SENEJOUX	PHARMACOGNOSIE
Mme	Perle	TOTOSON	PHARMACOLOGIE

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M	Lionel	PAZART	PAST PHARMACIE SCIENCES DU MEDICAMENT
Mme	Florence	VAN LANDUYT	PAST PHARMACIE CLINIQUE – OFFICINE

PROFESSIONS DE SANTE

Mme	Aline	CHASSAGNE	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES INFIRMIERES
M.	Alain	DEVEVEY	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES LANGAGE- ORTHOPHONIE
M.	Alexandre	KUBICKI	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES DE REEDUCATION ET DE READAPTATION - KINESITHERAPIE
M.	Yoshimasa	SAGAWA JUNIOR	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES DE REEDUCATION ET DE READAPTATION - KINESITHERAPIE
MME	Geneviève	MERELLE	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Sophie	SALTARELLI	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Christine	BRET-LEGRAND	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Alice	BOULLAUD	PROFESSEUR CERTIFIEE - ERGOTHERAPIE
MME	Gaelle	BLERVAQUE	MAST ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE
MME	Julie	LAPREVOTTE	MAST ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE

AUTRES ENSEIGNANTS

MME	Lise	FIARDET	PROFESSEUR AGREGEE ANGLAIS
MME	Vanessa	MARTIN	PROFESSEUR AGREGEE ANGLAIS
M.	Nicolas	MICHAUD	PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS
M.	Charles Dale	SANTANA	PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS

Mise à jour 05/09/2023

Au président du jury, Professeur Gérard Thiriez

Gérard, merci de me faire l'honneur de présider mon jury et merci pour votre accompagnement
bienveillant tout au long de mon internat

A ma directrice de thèse, Docteur Brigitte Mignot

Brigitte, merci de m'avoir encadrée et accompagnée dans ce travail de thèse (non sans frayeur)

Et surtout un grand merci pour ton soutien tout au long de mon internat.

C'est n'est pas mon truc de « blablater » donc je me contenterai d'un simple merci rempli
d'admiration mais qui veut dire beaucoup.

Aux membres du jury,

Au Docteur Sophie Borot

Docteur Borot, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, vous qui m'avez initiée à l'endocrinologie dès mes premières années en médecine et donnée envie d'en faire mon métier.

Au Docteur Adrien Nguyen Quoc

Adrien, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et merci pour ce semestre enrichissant et formateur à tes côtés à Necker.

Au Docteur Raphaël Anxionnat, qui a réalisé l'ensemble des analyses statistiques de cette étude

Raphaël, un grand merci pour ton aide et tes précieux conseils dans l'élaboration de ce travail

Remerciements

A ma famille,

A mon père, « Jean Mich » à qui je dois tout, merci d'être toujours là pour moi

A mon frère, Alexandre, un petit frère à la hauteur

A mes grands-parents, qui me suivent et me soutiennent depuis le début

A ma marraine, Valérie, pour sa présence sans faille

A ma cousine, Céline, ma jumelle au caractère bien trempé

A mon cousin, Adrien, mon pilier de l'autre côté de l'océan

A mes cointernes et amis maintenant,

A mes colocos parisiennes, pour tous nos mardis sans sushis et nos soirées biblio' devant 4 mariages pour une lune de miel

A Claudine, mon binôme de l'internat, promis je n'ai pas prévu de grand discours je sais que tu n'aimes pas ça non plus

A Emilie, la personne la plus entière que je connaisse, merci d'illuminer notre quotidien même s'il s'agirait de doser un peu l'énergie

A Valentine, une des plus belles découvertes de mon internat, un fort caractère au grand coeur

A Laure, la grande dame (Et Bébé Léonard), comme une mère pour nous, je ne sais pas comment nous aurions pu faire sans toi

A PE, le plus attachant de notre promo

A Hugo, pour ses encouragements

A Yohann, Ninon, Louise, Léna, Mathéo ...

Aux équipes médicales et paramédicales de Besançon,

A Laurence, ta rencontre aura été un réel coup de cœur dans mon internat, merci de m'avoir transmis « l'esprit ETP ».

A Claire Sechter, merci pour tes précieux conseils, ta bienveillance et surtout pour ta chorégraphie de la chanson de Pierrot.

Et à toute l'équipe de diabétologie, Maité, Claire Ballot, Audrey, Marine, Fabienne, Agnès, Anne Lise et Laura merci de m'avoir accueillie dans votre formidable équipe.

A Seb, merci pour nos soirées inoubliables à In Situ, l'internat n'aurait pas été le même sans Russian Punch et je ne désespère pas de faire le trail des forts un jour avec toi.

De façon non exhaustive, un merci tout particulier à « La Fred », la cheffe des consultations, Jessica, Séverine et Blandine, mes secrétaires préférées, Galipette, Marie France et Christelle à la maternité, Nadine et Céline en hôpital de jour ...

Et merci à toutes les personnes rencontrées au cours de mon internat de Vesoul à Necker, en passant par Besançon, chacun de vous aura marqué mon parcours.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité, dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me sont confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Sommaire

I. Introduction	5
II. Méthode	21
III. Résultats	27
IV. Discussion	45
V. Conclusion	57
Annexes	59
Références bibliographiques	63
Table des matières	67

Liste des abréviations

- ADA : American Diabetes Association
- AJD : Aide aux Jeunes Diabétiques
- BEH : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire
- CDC : Center for Disease Control
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- DT1 : Diabète de type 1
- INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
- ISPAD : International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
- SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente
- UHCD Unité d'Hospitalisation de Courte Durée
- USC Unité de Surveillance Continue

I. Introduction :

1. Diabète en pédiatrie : un enjeu de santé publique

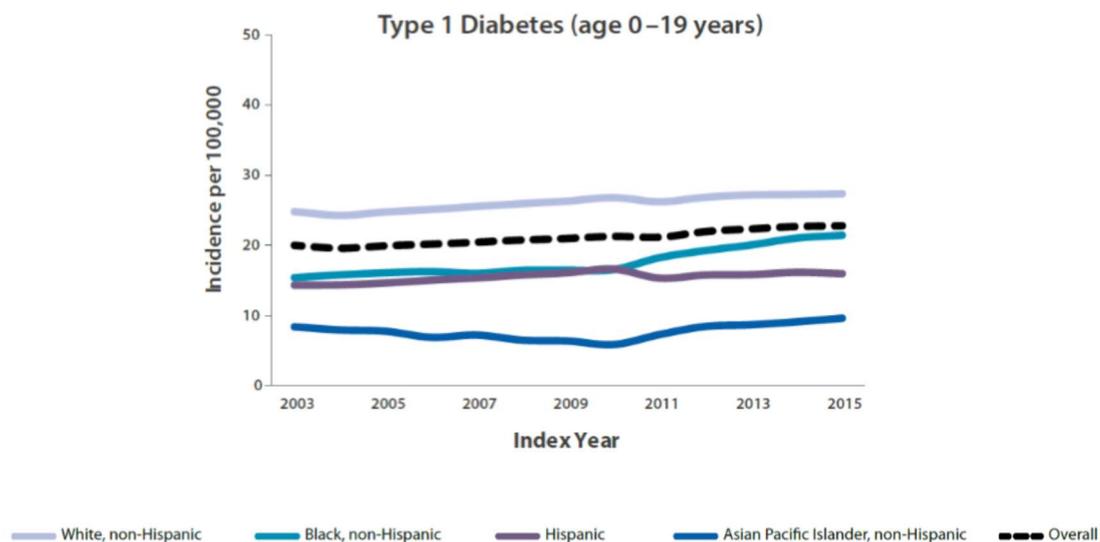
Le diabète est l'une des maladies chroniques les plus fréquentes de l'enfant et la première maladie auto-immune en pédiatrie.

1.1 Le diabète de l'enfant dans le monde :

Dans le monde, le nombre d'enfants de moins de 15 ans atteints d'un diabète de type 1 était estimé à presque 500 000 en 2013, avec près de 80 000 nouveaux cas chaque année¹.

Cette incidence est variable selon la zone géographique du globe. Les pays européens obéissent à un gradient « Nord-Sud » et « Ouest-Est ». Selon les résultats de l'étude Eurodiab, l'incidence annuelle du diabète de type 1 a varié, entre 1989 et 1998, de 3,6 pour 100 000 habitants en Macédoine à 43,9 pour 100 000 habitants en Finlande².

Les données de l'étude « SEARCH for Diabetes in Youth » indiquent qu'entre 2014 et 2015, le nombre de nouveaux cas aux États-Unis comprenait 18 291 enfants ou adolescents de moins de 20 ans³.



Data source: SEARCH for Diabetes in Youth Study.

Figure 1 : Incidence du diabète de type 1 chez les moins de 20 ans aux Etats Unis sur la période 2003-2015

1.2 Le diabète de l'enfant en France :

En France, un enfant sur 700 est atteint d'un diabète de type 1.

Le nombre de nouveaux cas par an a doublé au cours des 30 dernières années et continue de progresser de 3 à 4% chaque année, notamment chez les enfants de moins de cinq ans. Les causes de cette progression restent encore inexpliquées même si des facteurs environnementaux, génétiques et nutritionnels sont incriminés.

Selon les données de l'INSERM en 2019, l'incidence est d'environ 15 cas pour 100 000 habitants chez les moins de 15 ans.

Sur la période 2013-2015, les taux d'incidence régionaux les plus élevés étaient observés dans les régions Corse (21,7 pour 100 000 personnes-années), Provence-Alpes-Côte d'Azur (21,1) et Hauts-de-France (19,7). Tandis que les taux d'incidence régionaux les plus bas étaient relevés en Guyane (3,6 pour 100 000 personnes-années), en Guadeloupe (12,2), à La Réunion (14,2) et, en France métropolitaine, dans les régions Pays de la Loire (15,8), Nouvelle-Aquitaine (16,8) et Normandie (16,9).

En Franche Comté, l'incidence était de 17,9 cas pour 100 000 habitants en 2015. ¹

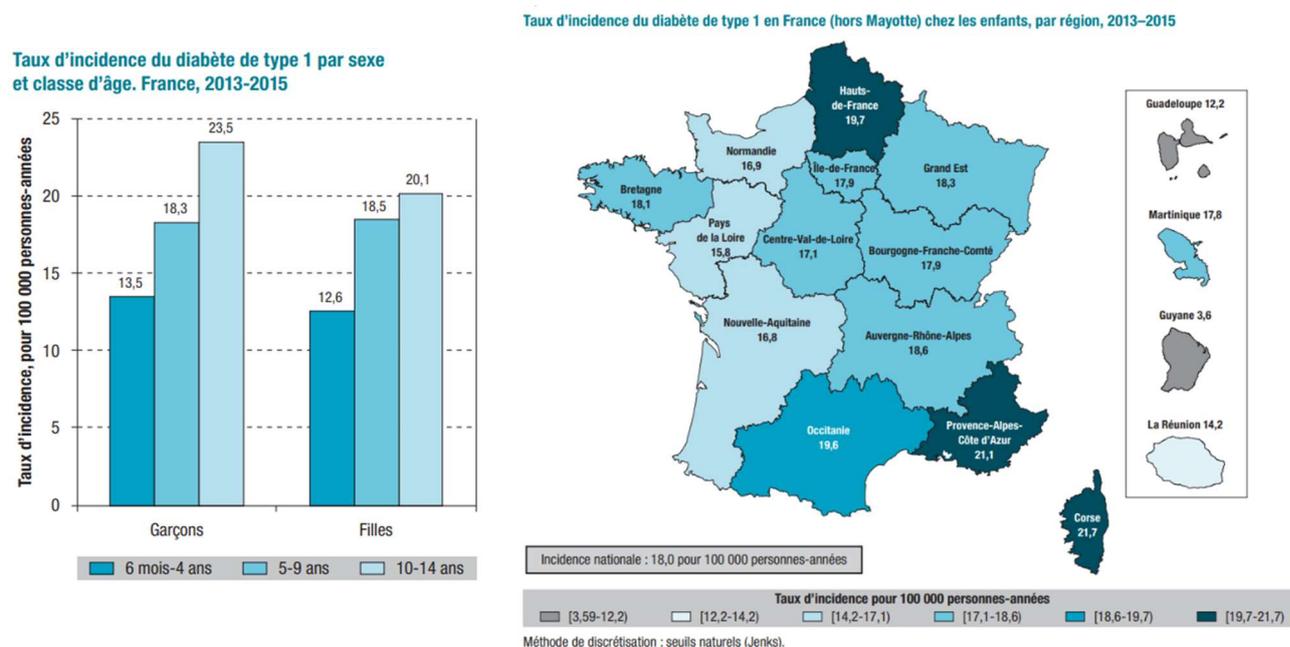


Figure 2 et 3 : Incidence du diabète de type 1 en France selon l'âge (à gauche) et la région (à droite) d'après les données du BEH 2017¹

1.3 Acidocétose à la découverte :

Dans le monde 12,8 à 80% des diabètes de l'enfant se révèlent sur le mode acidocétose.⁴

En France, d'après une étude réalisée par l'AJD dans 146 services hospitaliers de pédiatrie sur la période 2009-2010⁴ :

- A la découverte, près de 45% des enfants et des adolescents ont une acidocétose et 55% chez les enfants de moins de 5 ans ;
- 15% des enfants avaient une acidose sévère et 25% chez les enfants de moins de deux ans
- Deux enfants de 10 et 11 ans sont décédés.

Les facteurs de risques identifiés lors de cette étude étaient le jeune âge, la durée d'évolution de la polyurie-polydipsie, une consultation à l'initiative de la famille et l'absence d'antécédent familial de diabète de type 1.

Les campagnes de prévention se sont multipliées pour tenter de diminuer cette tendance. On peut citer la campagne menée par le Pr M. VANELLI dans la province de Parme en Italie qui a permis de faire baisser la fréquence de l'acidocétose de 78% à 12%.^{5,6}

En France, une campagne d'information a été menée par l'AJD en 2010. Des bulletins d'informations à destination des soignants et des familles rappelaient les symptômes d'alerte au diagnostic. Le but étant de réduire le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le début du traitement. En deux ans, cette campagne a permis une baisse relative de 20% du nombre d'acidocétose et de 28% des formes sévères.⁴

En Franche Comté, une campagne d'information a été menée en 2013 auprès des médecins généralistes permettant de diminuer de 61 à 36% le nombre d'acidocétose et de 25 à 9% les formes sévères.⁴

Malgré les différentes campagnes de prévention, l'acidocétose reste le mode de révélation de près de 50% des découvertes de diabète. L'évolution rapide parfois en deux mois voire deux semaines, notamment chez les plus jeunes, rend le diagnostic difficile à un stade plus précoce et moins sévère.⁷

1.4 Diabète et morbi mortalité :

Selon les données du CDC, parallèlement à l'augmentation de l'incidence, la mortalité a également augmenté ces dernières années, notamment dans la tranche d'âge 10 à 19 ans.

Selon une étude de 2012 à 2014 aux Etats Unis : le diabète tue un jeune sur un million.⁸

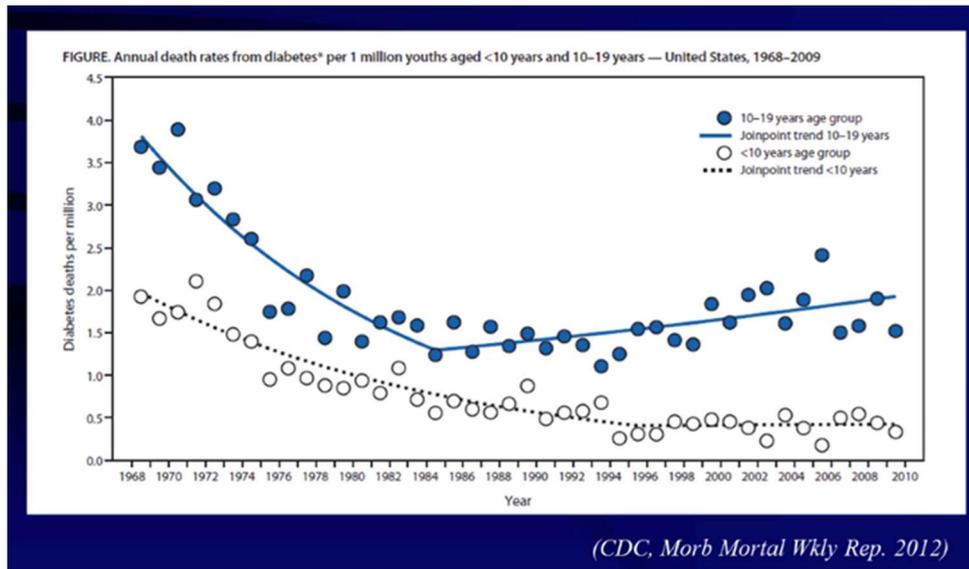


Figure 4 : Taux de mortalité annuel lié au diabète aux Etats Unis chez les moins de 20 ans selon les données du CDC

Le diabète chez l'enfant est associé à un surrisque de mortalité de 2,3 avant 20 ans et 9,2 avant cinq ans.

L'acidocétose reste la première cause de décès chez le jeune diabétique, représentant plus de 80% des causes de décès. Cinq à six jeunes décèderaient ainsi chaque année dans notre pays.⁴

La mortalité dans l'acidocétose est estimée à 0,25% des cas, variant de 0,15% à 0,3% selon les études. L'état clinique peut s'aggraver très rapidement. L'œdème cérébral représente 60 à 90% de tous les décès dus à l'acidocétose.

Les autres causes plus rares de morbidité et de mortalité dans l'acidocétose sont les suivantes :

- Troubles hydroélectrolytiques : dyskaliémie, hypophosphatémie sévère
- Hypoglycémie

- Thrombose veineuse périphérique, coagulation intravasculaire disséminée, thrombose du sinus dural, thrombose de l'artère basilaire
- Septicémie, mucor mycose rhino cérébrale ou pulmonaire, pneumonie d'aspiration
- Œdème pulmonaire
- Pneumothorax, pneumo médiastin et emphysème sous-cutané, syndrome de détresse respiratoire aiguë
- Rhabdomyolyse
- Insuffisance rénale aiguë
- Pancréatite aiguë

2. Définition et physiopathologie de l'acidocétose :

L'acidocétose diabétique est une complication métabolique aiguë du diabète caractérisée par une hyperglycémie, une hypercétonémie et une acidose métabolique. Elle résulte d'une carence absolue ou relative en insuline. Elle s'observe principalement dans le diabète de type 1, le plus souvent au moment de la découverte.^{9,10}

L'acidocétose peut également intervenir dans le diabète de type 2 dans 25% des cas. Elle s'observe également en situation de carence relative en insuline liée à l'augmentation trop importante des hormones de la contre régulation (sepsis, traumatismes, gastro entérite).

Cette carence en insuline active les voies du catabolisme :

- D'une part l'activation des voies de la glycogénolyse et de la néoglucogénèse entraîne l'augmentation de la production hépatique de glucose. Conjugué au manque d'utilisation du glucose circulant, cette production majeure l'hyperglycémie responsable d'une diurèse osmotique avec une perte en eau et en électrolytes importante. Ce mécanisme est responsable de la déshydratation.
- D'autre part l'activation de lipolyse fournira les substrats de la cétogénèse et l'accumulation des corps cétoniques aboutira à l'acidose.

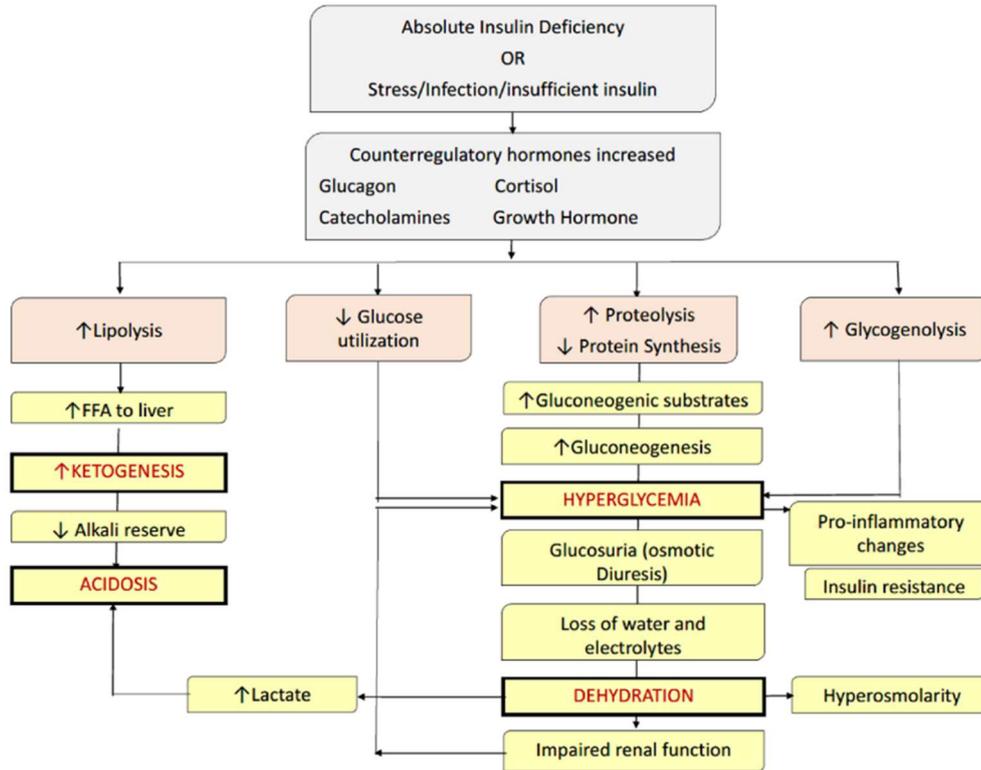


FIGURE 1 Pathophysiology of diabetic ketoacidosis. Copyright © 2006 American Diabetes Association. Adapted from diabetes care, Vol. 29, 2006:1150–1159. Reprinted with permission of The American Diabetes Association

Figure 5 : Physiopathologie de l'acidocétose selon ADA en 2006

3. Acidocétose : diagnostic clinique et biologique

Le diagnostic positif de l'acidocétose est basé sur une triade comprenant une hyperglycémie, une hypercétonémie et enfin une acidose métabolique.

Cliniquement, le syndrome cardinal, comprenant asthénie, syndrome polyuro-polydipsique et amaigrissement, fait partie des premiers signes décrits par les parents. Secondairement, des signes digestifs tels que douleurs abdominales, nausées ou vomissements accompagneront l'apparition de la cétone. Par la suite, l'acidose se traduira par l'apparition de troubles respiratoires voire dans les formes les plus sévères, de troubles neurologiques allant jusqu'au coma.

Cependant, l'acidocétose peut se révéler par des tableaux beaucoup moins francs avec des signes peu spécifiques tels qu'un abdomen pseudo chirurgical, une détresse respiratoire ou

encore des troubles neurologiques isolés. Cette variété sémiologique oblige le clinicien à redoubler de vigilance.¹¹

Le diagnostic positif se fait ensuite selon les critères biologiques suivants^{9,11} :

- Une glycémie supérieure à 11 mmol/L ou 200 mg/dL
- Une cétonémie supérieure à 3 mmol/L
- Un pH inférieur à 7,3 ou un taux de bicarbonates inférieur à 15 ou 18 mmol/L selon les définitions avec un trou anionique augmenté

Selon les recommandations de l'ISPAD 2022, la sévérité de l'acidocétose est ensuite classée en trois groupes, selon le degré d'acidose, souvent le témoin d'un retard au diagnostic⁹ :

- L'acidocétose mineure est définie par un pH inférieur à 7,3 ou un taux de bicarbonates inférieur à 18 mmol/L
- L'acidocétose modérée est définie par un pH inférieur à 7,2 ou un taux de bicarbonates inférieur à 10 mmol/L
- L'acidocétose sévère définie par un pH inférieur à 7,1 ou un taux de bicarbonates inférieur à 5 mmol/L

4. Prise en charge de l'acidocétose diabétique selon l'ISPAD⁹ :

L'instance internationale faisant référence dans la prise en charge du diabète, et en particulier de l'acidocétose diabétique, est la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). Cette société savante émet de nouvelles recommandations régulièrement, la dernière datant de 2022.

La prise en charge de l'acidocétose est une urgence et ne doit pas être retardée par la réalisation des différents examens complémentaires. Une fois le diagnostic posé, l'enfant doit immédiatement être adressé aux urgences.⁴

En cas de troubles hémodynamiques, le remplissage par liquides isotoniques doit être débuté dans les 20 à 30 minutes qui suivent l'arrivée du patient à l'hôpital. Ce remplissage sera suivi par une réplétion du déficit volémique sur une période de 24 à 36 heures, en association avec une perfusion d'insuline et des suppléments d'électrolytes.

Les trois grands principes du traitement sont la réhydratation, l'insulinothérapie et la prévention de l'hypokaliémie.

4.1 Réhydratation hydro sodée :

Le calcul de la perte de poids est indispensable au début de la prise en charge. L'étude réalisée par Ugale et coll. sur 66 enfants a permis d'estimer la perte hydrique au cours de l'acidocétose, il conclut à une perte hydrique médiane de 6% : on considère un déficit de 5 à 7% dans les formes modérées et 7 à 10% dans les formes sévères. Le taux d'urée ainsi que le trou anionique sont également de bons indicateurs du degré de déshydratation.^{9,12}

La réhydratation doit débuter avant l'instauration du traitement par insuline, parfois précédée d'un remplissage selon l'état hémodynamique de l'enfant.

L'objectif est de permettre une réhydratation progressive sur 24 à 36 heures en se basant sur les besoins de maintenance de l'enfant.

En pratique, le débit de cristalloïdes est calculé selon la formule 10 mL/kg/h, sans dépasser un débit de 500 mL/h. L'utilisation de colloïdes n'est pas recommandée.⁹

Les apports recommandés en sel sont de 140 mmol/L pendant 4 à 6 heures puis 75 à 150 nmol/L selon l'évolution.

4.2 Supplémentation potassique :

Le déficit potassique est estimé entre 3 à 6 mmol/kg au cours de l'acidocétose. La perte est d'origine principalement intracellulaire, l'hypertonie est responsable d'un mouvement d'eau et de potassium vers l'extérieur de la cellule responsable d'une hypokaliémie sans hypokaliémie. Il peut également être majoré par la diurèse osmotique ainsi que les vomissements.⁹

Au cours de la prise en charge, la diminution de la kaliémie est secondaire à l'administration d'insuline ainsi qu'à la correction de l'acidose responsable cette fois d'un mouvement potassique vers l'intérieur de la cellule.

Selon les recommandations de l'ISPAD en 2022, la supplémentation initiale dépend de la kaliémie à l'admission ou des signes ECG si cette dernière n'est pas disponible :⁹

- Si la kaliémie est inférieure à 3,5 mmol/L, la supplémentation potassique intraveineuse doit être débutée en même temps que l'expansion volémique et avant le début de l'insulinothérapie, sans dépasser 0,5 mmol/kg/h.
- Si la kaliémie est comprise entre 3,5 et 5,5 mmol/L, la supplémentation potassique doit être débutée après l'expansion volémique et en même temps que l'introduction de l'insuline.
- Si la kaliémie est supérieure à 5,5 mmol/L, la supplémentation doit être différée tant que la kaliémie reste supérieure à 5,5 mmol/L.

L'hypokaliémie sévère, inférieure à 2,5 mmol/L, est décrite comme un marqueur prédictif de mortalité.¹³ Les fortes doses d'insuline ainsi que la prise de bicarbonates sont à risque de majoration du déficit potassique et doivent être évitées. Si la supplémentation potassique ne suffit pas pour pallier l'hypokaliémie, le praticien devra envisager de diminuer les doses d'insuline.

4.3 Insulinothérapie :

L'insulinothérapie doit être débutée uniquement après une à deux heures de réhydratation intraveineuse.^{9,14}

Les doses recommandées sont de 0,05 et 0,1 U/kg/h. La dose peut être réduite à 0,05 U/kg/h, voire moins, si le patient présente une sensibilité marquée à l'insuline, par exemple chez les jeunes enfants ou en cas de diabète déjà établi.¹⁵ En revanche, la réalisation de bolus est déconseillée au vu du risque d'hypokaliémie et de l'absence de preuve de son efficacité.¹⁶

L'objectif étant de maintenir une glycémie aux alentours de 11 mmol/L (soit 200 mg/dL) avec des variations glycémiques maximales de 5 mmol/h et une diminution de la cétone de 0,5 mmol/h. Pour éviter une diminution trop rapide de la glycémie, voire une hypoglycémie, du sérum glucosé doit être ajouté au liquide de réhydratation intraveineuse lorsque la glycémie arrive à hauteur de 14 à 17 mmol/L, ou plus tôt si la diminution de la glycémie est trop rapide. Il peut être nécessaire d'utiliser du sérum glucosé à 10 % voire 12,5 % pour prévenir l'hypoglycémie tout en continuant à perfuser de l'insuline pour corriger l'acidose métabolique.

En effet, en cas de décroissance trop rapide de la glycémie, il est conseillé de privilégier une augmentation des apports glucidiques plutôt qu'une diminution du débit d'insuline.⁹

4.4 Supplémentation en phosphate

Une hypophosphorémie survient dans 50 à 60% des acidocétoses. Toutefois, une supplémentation préventive et systématique n'est pas recommandée.^{17,18}

En revanche, une supplémentation doit être envisagée en cas d'hypophosphorémie sévère, inférieure à 0,32 mmol/L, qu'elle soit symptomatique ou non.⁹

L'hypophosphorémie sévère peut se manifester par une encéphalopathie, des convulsions, une altération de la contractilité myocardique, une arythmie ventriculaire, une détresse respiratoire, une anémie hémolytique, une dysphagie, un iléus, une rhabdomyolyse ou encore une myopathie.

4.5 Correction de l'acidose :

Le traitement par insuline permet le plus souvent de résoudre l'acidose via l'arrêt de la cétogenèse et la métabolisation des corps cétoniques en bicarbonates.

L'administration de bicarbonates n'est pas recommandée¹⁹ au vu du risque d'acidose paradoxale, de majoration de l'hypokaliémie ainsi que d'augmentation de l'état hyperosmolaire. Son utilisation est réservée à de rares exceptions telles que : l'acidose très sévère avec un pH inférieur à 6.9, chez qui la diminution de la contractilité cardiaque et la vasodilatation périphérique peuvent encore altérer la perfusion tissulaire. Elle peut également être envisagée en cas d'hyperkaliémie majeure et potentiellement mortelle.^{9,20} Dans ce cas, la dose administrée sera de 1 à 2 mmol/kg sur 60 minutes.

4.6 Surveillance du traitement et des complications :

Les objectifs de prise en charge définis par l'ISPAD sont les suivants⁹ :

- Corriger la déplétion volumique.
- Corriger l'acidose et enrayer la cétogenèse.
- Corriger les déséquilibres électrolytiques.
- Rétablir une glycémie et une osmolarité normales.

- Surveiller et prévenir les complications (lésions cérébrales, hypoglycémie, déficits électrolytiques symptomatiques, acidose hyperchlorémique).
- Prendre en charge les affections coexistantes ou les facteurs précipitants.

La surveillance clinique et biologique doit être poursuivie tout au long de la prise en charge. Une attention toute particulière devra être portée à l'examen neurologique.

5. Prise en charge et prévention de l'œdème cérébral :

L'œdème cérébral aigu est une complication survenant dans 0,5 à 4% des acidocétoses selon les études. Selon l'étude menée en 2001 sur près de 7000 enfants hospitalisés pour une acidocétose diabétique, 61 avaient développé un œdème cérébral soit 0,9% des patients.²¹

Cette complication est associée à une importante morbi mortalité avec une mortalité de 3 à 25% selon les études et la présence de séquelles dans 10 à 25% des cas. Dans la cohorte de 2001, ils ont recensé 21% de décès (n=13) et 21% de séquelles (n=13) parmi les 61 enfants ayant développé un œdème cérébral. Sur les 7000 patients étudiés lors de cette étude, seuls deux autres enfants sont décédés des suites d'une acidocétose diabétique, tous deux dus à un arrêt cardiaque associé à une hypokaliémie et à une hypocalcémie.²¹

Chez les patients sans déclin neurologique évident pendant le traitement de l'acidocétose diabétique, des altérations neurologiques subtiles ont également été observées après la guérison, à type de déficits de mémoire, d'attention ou de QI. Dans une étude publiée cette année et menée sur 46 enfants âgés de trois à cinq ans, les enfants ayant présenté une acidocétose diabétique à la découverte dans les deux dernières années, quelle que soit sa gravité, avaient des scores de QI significativement inférieurs à ceux des enfants qui n'ont pas souffert d'acidocétose diabétique à la découverte.^{15,16}

Si les formes symptomatiques d'œdème cérébral sont rares, plusieurs études suggèrent que près de 50% des acidocétoses diabétiques développeraient un œdème cérébral pour la majorité asymptomatique. En 2006, un rétrécissement ventriculaire était mis en évidence à l'imagerie cérébrale chez 54% des patients ayant développé une acidocétose diabétique. Même si les enfants atteints de rétrécissement ventriculaire ne présentaient pas d'anomalies neurologiques suffisantes pour un diagnostic d'œdème cérébral symptomatique, de légers troubles de la conscience étaient fréquemment observés. Ces

observations suggèrent une probable sous-estimation du nombre d'œdème cérébral au cours de l'acidocétose.²²

L'œdème cérébral s'observe principalement chez le jeune enfant et plus rarement chez l'adolescent et le jeune adulte. Il survient le plus souvent au cours des 24 premières heures de la prise en charge. Dans l'étude de 2001 menée par N. Glaser, la médiane de survenue de la détérioration neurologique était de sept heures après le début du traitement de l'acidocétose diabétique.²³

Pendant longtemps associé à la prise en charge, les études de N. Glaser en 2001 puis de Lawrence en 2005 ont permis de mettre en évidence la présence de l'œdème cérébral dès le début de la prise en charge. En effet parmi les patients souffrants d'œdème cérébraux, la détérioration neurologique était présente à l'arrivée chez 5% des 61 patients en 2001 et 19% des 21 patients en 2005. Ces résultats laissent penser qu'un œdème cérébral symptomatique s'était développé chez quelques enfants atteints d'acidocétose diabétique avant le début du traitement. Cette observation suggère que bien que les variations dans le traitement puissent exacerber un processus pathologique en cours, l'œdème cérébral n'est pas nécessairement causé par des interventions thérapeutiques.^{21,24}

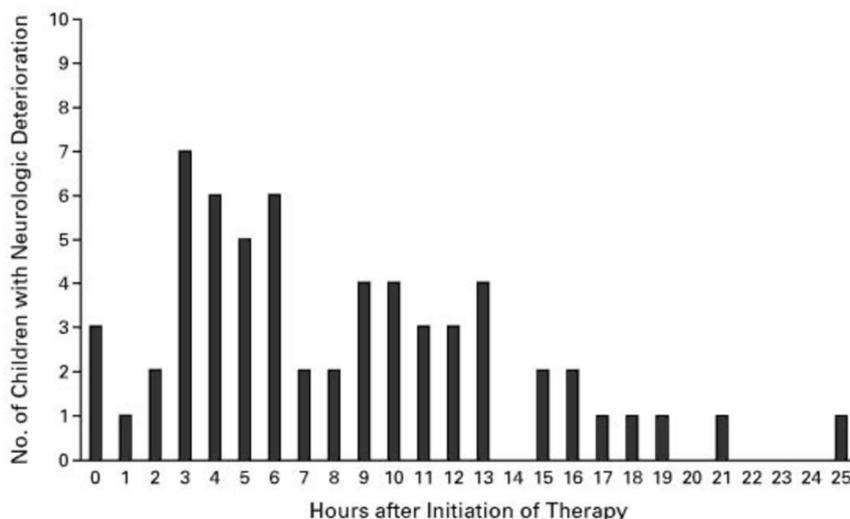


Figure 6 : Temps écoulé entre le début du traitement et la détérioration neurologique chez les enfants atteints d'acidocétose diabétique et d'œdème cérébral selon l'étude de N.

GLASER portant sur 61 patients en 2001²¹

Cependant, la physiopathologie reste encore mal connue et controversée. La théorie osmotique a longtemps été prépondérante dans la littérature. L'hypothèse étant qu'une diminution trop rapide de l'osmolalité sérique par le biais d'une hydratation et d'une insulinothérapie massive sur une courte durée contribue au développement de l'œdème cérébral. Plusieurs études rétrospectives confortaient cette hypothèse.²⁵ Dès 2001, cette hypothèse est remise en question. Parmi les facteurs thérapeutiques analysés, sur les 61 patients étudiés, seul le traitement par bicarbonates était associé au risque d'œdème cérébral. Ni la concentration initiale de glucose sérique, ni le taux de variation de la concentration sérique de glucose pendant le traitement n'ont été associés au développement d'un œdème cérébral.²¹ Le premier essai prospectif et randomisé mené sur 1255 enfants en 2018 n'a pas mis en évidence de différence significative selon le taux d'administration ou la teneur en chlorure de sodium des perfusions intraveineuses sur l'apparition de troubles neurologiques.²⁶

Une étude cas témoin en Angleterre en 2006, a également mis en cause l'administration précoce d'insuline dans le développement de l'œdème cérébral avec un surrisque persistant après ajustement sur l'âge, le sexe et l'acidose initiale. Il en était de même pour la dose d'insuline reçue sur les deux premières heures. Le risque étant d'autant plus grand que la dose reçue était importante.¹⁴

Par ailleurs, à l'admission, les facteurs de risques suivants ont été identifiés : acidose sévère, taux d'urée élevée et capnie basse. En 2001, dans l'étude menée par Glaser et coll. 85% des patients souffrants d'œdème cérébral avaient des capnies inférieures à 18 mm Hg, chaque diminution de 8 mmHg était associée à un risque multiplié par trois.²¹ En 2006, dans l'étude menée par Edge et coll., un taux d'urée supérieur à 8.3 mmol/L était associé à un risque multiplié par trois d'œdème cérébral.¹⁴

Concernant la prise en charge de l'œdème cérébral, si le diagnostic clinique est souvent subtil et difficile, le diagnostic radiologique est également controversé. La place de l'imagerie est discutable dans la littérature, dans tous les cas elle ne doit pas retarder le traitement. La prise en charge retardée de l'hypertension intracrânienne expose, selon les séries, au décès de 40 à 90 % des patients, les survivants étant rarement indemnes de séquelles neurologiques majeures.

L'utilisation du scanner cérébral n'est pas recommandée en première intention au vu notamment de sa faible sensibilité. La réalisation d'un doppler transcrânien dès l'arrivée en présence de facteurs de risques et dès le moindre changement neurologique est conseillée. Des vitesses moyennes abaissées associées à un IP supérieur à 1,2 sont fortement corrélées à la présence d'une hypertension intracrânienne.²³ Récemment, la mesure du diamètre de la gaine du nerf optique a également été utilisée comme technique non invasive de dépistage. L'augmentation du diamètre de la gaine du nerf optique serait corrélée à l'augmentation de la pression intracrânienne. Pour le moment, aucun seuil n'a été identifié.²⁷

6. Intérêt d'une prise en charge uniformisée et protocolisée :

Malgré la mise à jour régulières de recommandations pour la prise en charge de l'acidocétose diabétique pédiatrique, plusieurs études ont mis en évidence la persistance de lacunes ou d'erreurs au cours de la prise en charge. L'étude menée aux USA de 2013 à 2015²⁸ s'est intéressée au respect des principales guidelines indispensables dans la gestion de l'acidocétose tel que : administration de bolus d'insuline intraveineux ou sous-cutané, administration de liquides de plus de 40 mL/kg sur moins de deux heures, utilisation de liquides non isotoniques, administration de bicarbonate de sodium ou encore évaluation horaire de la glycémie.

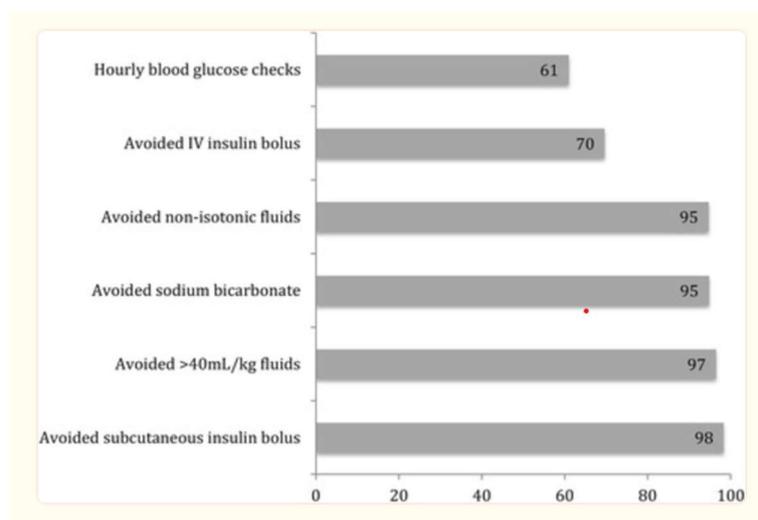


Figure 7 : Pourcentage des patients dont le traitement était conforme aux lignes pédiatriques de la prise en charge de l'acidocétose diabétique selon l'étude de Zee Cheng et coll.

Au total, seulement 37 % des patients respectaient les six lignes directrices étudiées de la prise en charge de l'acidocétose diabétique. Des thérapies qui ne sont pas recommandées étaient utilisées telles que l'administration de bolus d'insuline intraveineux ou encore l'utilisation de bicarbonate de sodium. Seulement 61% des patients ont reçu les contrôles horaires recommandés de la glycémie.

7. Problématique :

L'acidocétose reste le mode principal de découverte du diabète chez l'enfant associé à une importante morbi mortalité. La prise en charge est guidée par les recommandations de l'ISPAD mises à jour régulièrement, la dernière version datant de 2022. Cependant, comme nous l'avons vu dans l'étude précédente, les recommandations ne suffisent pas. Chaque centre dispose de son propre protocole. C'est le cas au CHU de Besançon avec un protocole local, unique, utilisé, en principe, par l'ensemble des équipes médicales de la région Franche Comté à la fois au CHU, dans les centres hospitaliers généraux et par les équipes mobiles du SAMU dans les premières heures avant son transfert au CHU de Besançon.

Au cours de cette étude, nous nous sommes intéressés aux caractéristiques de la prise en charge des acidocétoses diabétiques inaugurales au CHU de Besançon, à l'impact du protocole sur la prise en charge et aux pistes d'amélioration.

II. Méthode :

1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive transversale, rétrospective et monocentrique de la prise en charge des acidocétoses diabétiques inauguraux en pédiatrie au CHU de Besançon de janvier 2018 à décembre 2022.

2. Objectifs :

L'objectif principal de cette étude était d'analyser les caractéristiques de la prise en charge des acidocétoses diabétiques inauguraux en pédiatrie au CHU de Besançon.

L'objectif secondaire était d'analyser l'impact des dernières modifications du protocole sur la prise en charge des acidocétose diabétiques inauguraux au CHU de Besançon.

3. Population étudiée :

Dans cette étude, nous avons repris la liste des 160 découvertes de diabète prises en charge en pédiatrie à Besançon sur les cinq dernières années.

Nous avons inclus toutes les découvertes de diabète de moins de 18 ans prises en charge au CHU de Besançon avec un pH inférieur à 7,3 ou un taux de bicarbonates inférieur à 15 mmol/L à l'admission, selon les critères de l'ISPAD en 2020, entre janvier 2018 et décembre 2022.

- En 2018, nous avons 22 découvertes de diabète. Douze s'étaient révélées sur un mode acidocétose soit 54,5% des découvertes. Onze acidocétoses ont été prises en charge à Besançon dont neuf dans le service de réanimation. Une acidocétose a été prise en charge en réanimation au CHU de Dijon.

- En 2019, nous avons 30 découvertes. Seize s'étaient révélées sur un mode acidocétose soit 53,3% des découvertes. Toutes ont été prises en charge à Besançon dont 10 dans le service de réanimation.
- En 2020, nous avons 42 découvertes. Vingt et une s'étaient révélées sur un mode acidocétose soit 50% des découvertes. Vingt acidocétoses ont été prises en charge à Besançon dont 16 dans le service de réanimation. Une acidocétose a été prise en charge en réanimation au CH de Pontarlier.
- En 2021, nous avons 36 découvertes. Quinze s'étaient révélées sur un mode acidocétose soit 41,7% des cas, 13 acidocétoses ont été prises en charge à Besançon dont sept dans le service de réanimation. Une acidocétose a été prise en charge en réanimation au CHU de Dijon et une autre a été prise en charge au CH de Vesoul.
- En 2022, nous avons 31 découvertes. Dix-sept s'étaient révélées sur un mode acidocétose soit 54,8% des cas. Toutes ont été prises en charge à Besançon dont 12 dans le service de réanimation.

Nous avons exclu quatre patients pris en charge dans un autre centre hospitalier à la phase initiale.

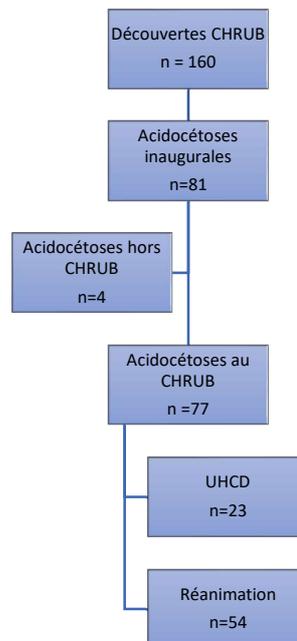


Figure 8 : Organigramme de l'étude

Au total, sur les 160 découvertes de diabète des cinq dernières années prises en charge à Besançon : nous avons 81 acidocétoses inaugurales soit 50.6% des découvertes.

Sur les 77 acidocétoses prises en charge à Besançon, nous avons 54 patients pris en charge en réanimation pédiatrique et 23 patients pris en charge à l'UHCD.

4. Protocoles utilisés :

La prise en charge des patients a été organisée selon le protocole locorégional. Il détermine le lieu de prise en charge, le type de réhydratation, de supplémentation électrolytique ainsi que la mise en place et l'adaptation de l'insulinothérapie intraveineuse.

Le protocole était à disposition des équipes médicales du CHU de Besançon ainsi que des centres hospitaliers périphériques de la région prenant en charge le patient dans les premières heures avant son transfert au CHU de Besançon.

Sur la période 2018-2022, le protocole « acidocétose » a été réactualisé à deux reprises, une première fois en mai 2020 puis en février 2022. Les changements les plus importants concernaient la version de 2020.

Les mises à jour du protocole s'appuient sur les dernières recommandations de la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) et sur les dernières versions du protocole utilisé au CHU de Robert Debré.

Les principales différences entre les trois versions du protocole bisontin sur cette période étaient :

	2018	2020	2022
Hydratation initiale			
Sérum physiologique	X	X	X
Ringer lactate	0	0	0
Apports potassiques	2 g/L	3 g/L	3 g/L
<i>En cas d'hyperkaliémie</i>	après ECG et miction		après insuline
<i>En cas d'hypokaliémie</i>		adapter les apports	
Insulinothérapie			
T0	H0*	H1	H1
Débit initial			
0,05 U/kg/h	< 5 ans		
0,1 U/kg/h	< 7,25	< 7,20	< 7,20
Bolus insuline	NON	NON	NON
Adaptation insuline			
Selon glycémies seules	X	0	0
Selon glycémies et cétone	0	X	X
Augmentation		A partir de H3	A partir de H3
Seuil augmentation	11 mmol/L	14 mmol/L	14 mmol/L
Seuil diminution	5 mmol/L	4,4 mmol/L	4,4 mmol/L
Hydratation H2 à H24			
Apports recommandés	3L/m2/j	3L/m2/j	3L/m2/j
Débit maximal	?	?	200 mL/h
Supplémentations			
Calcique	X	0	0
Potassique	3 g/L	3 g/L	3 g/L
<i>Avec dose maximale</i>	0,5 mmol/kg/h	1 mmol/kg/h	1 mmol/kg/h
Phosphatée	si < 0.4	si < 0.32	si < 0.32

Tableau 1 : Différences entre les mises à jour du protocole bisontin de 2018 à 2022, *sauf cas particuliers (indicateurs de sévérité et/ou hypokaliémie mesurée à l'arrivée inférieure à 3,5 mmol/L ou signes ECG d'hypokaliémie)

Légende : X = oui, 0 = non

En résumé, à partir de 2020, les apports potassiques sont augmentés à la phase initiale tandis que les apports calciques et phosphatés sont diminués.

Concernant l'insulinothérapie intraveineuse, depuis 2020, l'introduction est débutée plus tardivement à des doses moins importantes. L'adaptation des débits d'insuline se fait également plus tardivement et plus rarement. D'autre part, la cétonémie fait désormais partie des critères d'ajustement du débit d'insuline permettant de limiter les augmentations du débit d'insuline.

A noter également, avant 2020, il était précisé dans le protocole qu'en cas de suspicion d'œdème cérébral les débits d'insuline et d'hydratation devaient être diminués de moitié. Après 2020, cette information ne figure que dans les annexes.

5. Recueil des données :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux papiers, des données informatisées du laboratoire et des comptes rendus d'hospitalisation des patients.

Nous avons repris les caractéristiques biochimiques (glycémie, cétonémie, HbA1c, pH, bicarbonates, urée, capnie, osmolarité sanguine), l'état de conscience défini par le score de Glasgow ainsi que la présence ou non de troubles hémodynamiques à l'admission pour les 77 patients.

L'osmolarité a été calculé en fonction de la formule fournie par le protocole du centre :

$$\text{Osmolarité} = (\text{Na} + \text{K}) \times 2 + \text{Urée} + \text{Glucose (en mmol/L)}$$

Le début de la prise en charge était défini par H0 correspondant au début de la réhydratation intraveineuse.

Nous avons relevé le début de l'insulinothérapie, les variations glycémiques et insuliniques sur les 6 premières heures, les débits d'insuline initiaux, minimaux et maximaux, exprimés en unité/kg/h et calculé la dose totale d'insuline à partir de l'ensemble des débits horaires, exprimé en unité/kg/j.

Les temps de normalisation du pH, des bicarbonates et de la cétone ont été observés et calculés en heures, les critères de résolution de l'acidose était définis selon le protocole par :

- Un pH supérieur à 7,3
- Un Taux de bicarbonates supérieur à 15 mmol/L

- Une cétonémie négative définie par une cétonémie capillaire inférieure à 0,5 mmol/L

Nous avons ensuite calculé le temps passé sous insulinothérapie intraveineuse ainsi que la durée d'hospitalisation en réanimation en heures.

Concernant les complications et troubles hydroélectrolytiques : les normes de kaliémie étaient fixées entre 3,5 et 5,5 mmol/L avec une hypokaliémie sévère en cas de kaliémie inférieure à 2,5 mmol/L, la calcémie était attendue entre 2,2 et 2,65 mmol/L avec une hypocalcémie sévère en cas de calcémie inférieure à 1,8 mmol/L et l'hypophosphorémie sévère était définie par une phosphorémie inférieure à 0,32 mmol/L. L'hypoglycémie était définie par une glycémie inférieure à 3,8 mmol/L.

L'acidose hyperchlorémique était définie par²⁹ :

- La persistance de l'acidose avec un pH inférieur à 7,37 et un taux de bicarbonates inférieur à 18 mmol/L avec une cétonémie négative
- Un trou anionique abaissé et inférieur à 12 mEq/L
- Et une chlorémie supérieure à 105 mmol/L

Nous avons également relevé toutes les suspicions d'œdème cérébraux signalées dans les dossiers.

6. Analyses statistiques :

Les données descriptives sont présentées sous la forme de tableaux. Les variables qualitatives sont décrites en fréquences et pourcentages et les variables quantitatives en médianes et espaces interquartiles. Des approches graphiques ont été utilisées pour exprimer la distribution des principales variables d'intérêt. Pour les analyses comparatives, les tests du Chi 2, de Fisher, T de Student, de Pearson et de Kruskal Wallis ont été utilisés selon les situations et leurs conditions d'application. Le seuil de significativité statistique a été fixé à 0,05. Toutes les analyses ont été effectuées avec les logiciels R (version 4.1.0) et RStudio® (version 2021.09.0).

III. Résultats :

1. Caractéristiques de la population étudiée :

1.1 Caractéristiques générales :

	Acidocétoses (n=77)	UHCD (n=23)	USC (n=54)	p
2018	11 (14,3%)	2 (8,7%)	9 (16,7%)	
2019	16 (20,8%)	6 (26,1%)	10 (18,5%)	
2020	20 (26%)	4 (17,4%)	16 (29,6%)	
2021	13 (16,9%)	6 (26,1%)	7 (13%)	
2022	17 (22%)	5 (21,7%)	12 (22,2%)	
Age (en années)	9,4 (5,3 ; 11,8)	11 (8 ; 13,8)	8,8 (3,3 ; 11,7)	0,02
Répartition par tranches d'âge :				
< 5 ans	23% (n=18)	0% (n=0)	33% (n=18)	
5 à 10 ans	31% (n=24)	43% (n=10)	26% (n=14)	
10 à 15 ans	43% (n=33)	57% (n=13)	37% (n=20)	
> 15 ans	3% (n=2)	0% (n=0)	4% (n=2)	
Sexe :				
Féminin	49% (n=38)	35% (n=8)	56% (n=30)	
Masculin	51% (n=39)	65% (n=15)	44% (n=24)	
HbA1c (en %)	12,1 (10,8 ; 13,7)	12,9 (11 ; 14,4)	11,9 (10,7 ; 13,4)	0,3
Glycémie (en mmol/L)	27 (21 ; 38)	23 (20 ; 37)	27 (23 ; 39)	0,2
Cétonémie (en mmol/L)	5,9 (5,0 ; 6,7)	5,7 (5,1 ; 7)	5,9 (5,0 ; 6,7)	0,7
pH	7,17 (7,0 ; 7,29)	7,28 (7,26 ; 7,32)	7,08 (6,96 ; 7,18)	<0,001
HCO ₃ ⁻ (en mmol/L)	7 (4,0, 11,0)	11 (8,5, 12)	5 (3, 7,4)	<0,001
Pco ₂ (mmHg)	18 (14 ; 24)	21 (17,5 ; 26,1)	17 (12 ; 23)	0,002
Urée (mmol/L)	5 (3,68 ; 7,15)	4,3 (3,6 ; 6,18)	5,30 (4,10 ; 8,12)	0,1
Osmolarité (mmol/L)	306 (300 ; 316)	306 (300 ; 310)	309 (301 ; 322)	0,1

Tableau 2 : Caractéristiques générales des patients de l'étude en fonction du lieu de prise en charge

L'âge médian de notre étude était de 9,4 ans. Les patients pris en charge en réanimation pédiatrique étaient plus jeunes que ceux pris en charge à l'UHCD (p 0,005). L'âge médian était de 11 ans aux urgences contre 8,8 ans en réanimation.

Le pH médian était de 7,17 pour l'ensemble des acidocétoses. Le pH médian en réanimation était plus faible de 7,08 contre 7,28 aux urgences et cette différence est significative ($p < 0,001$).

Il en était de même pour le taux de bicarbonates. Le taux de bicarbonates médian était de 7 mmol/L, il était de 11 mmol/L à l'UHCD contre 5 mmol/L en réanimation pédiatrique.

En revanche, il n'y avait pas de différence significative concernant le taux d'HbA1c, de glycémie et de cétonémie à l'admission entre les patients pris en charge à l'UHCD et ceux pris en charge en réanimation pédiatrique.

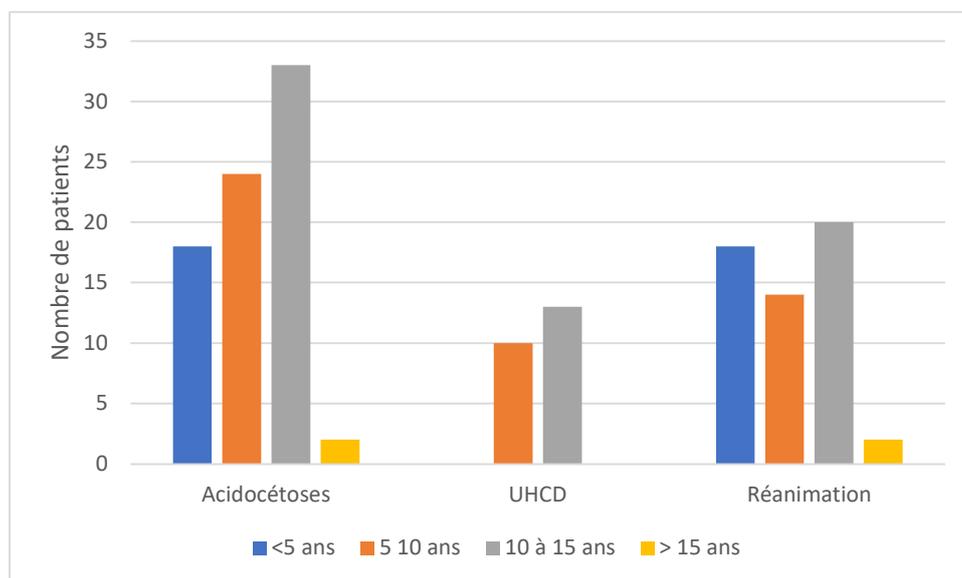


Figure 9 : Répartition des âges des patients de l'étude en fonction du lieu de prise en charge

La tranche d'âge 10 à 15 ans était prédominante aux urgences et en réanimation avec respectivement 57% des patients et 37% des patients.

Toutes les acidocétoses âgées de moins de cinq ans étaient prises en charge en réanimation et représentaient 33% des patients pris en charge en réanimation.

Aucun patient n'a été pris en charge dans un service d'hospitalisation conventionnelle.

1.2 Sévérité de l'acidocétose :

Sur les 77 acidocétoses, nous avons 25% de formes mineures (n=19), 27% de formes modérées (n=21) et 48% de formes sévères (n=37).

L'HbA1c médian était de 11,9% dans les formes mineures, 11,8% dans les formes modérées et 12,4% dans les formes sévères.

Un patient avec une acidocétose sévère était pris en charge à l'UHCD. Son pH à l'arrivée était de 7,27 avec un taux de bicarbonates à 5 mmol/L.

Concernant la population des moins de cinq ans (n=18), ils étaient tous pris en charge en réanimation. 22% avaient une forme mineure (n=4), 44% avaient une forme modérée (n=8) et 33% avaient une forme sévère (n=6). Il n'y avait pas de différence significative du nombre d'acidocétoses sévères entre les enfants de moins de cinq ans et les autres. En effet, nous avons 33% de formes sévères chez les enfants de moins de cinq ans (n=6) contre 53% chez les autres (n=31). Il en était de même pour le pH médian de 7,15 (7,04 ; 7,3) chez les enfants de moins de cinq ans contre chez les autres 7,17 (7,0 ; 7,28) chez les autres (p 0,6).

En revanche, le taux d'HbA1c était significativement plus faible chez les moins de cinq ans à 10,55% (9,5 ; 11,17) contre 12,7% (11,5 ; 14,4) chez les autres (p<0,001).

1.3 Critères de réanimation :

Critères de réanimation	Acidocétose (n=77)	UHCD (n= 23)	USC (n=54)
Age inférieur à 5 ans (n=77)	18 (23%)	0 (0%)	18 (33,3%)
Score de GCS inférieur à 12 (n=77)	3 (3,9%)	0 (0%)	3 (5,6%)
Troubles hémodynamiques (n=77)	12 (16%)	2 (8,7%)	10 (18,5%)
pH inférieur à 7,2 (n=77)	43 (56%)	0 (0%)	43 (79,6%)
pCO2 inférieure à 15 mmHg (n=72)	24 (33%)	3 (13,6%)	20 (40%)
Glycémie supérieure à 33 mmol/L (n=73)	27 (37%)	8 (34,8%)	19 (38%)
Urée supérieure à 11 mmol/L (n=66)	5 (7,6%)	1 (4,8%)	4 (8,9%)
Osmolarité supérieure à 320 mosmol/L (n=71)	15 (21%)	2 (9%)	13 (26,5%)
Au moins 1 critère de réanimation	64 (83,1%)	12 (52,2%)	52 (96,3%)

Tableau 3 : Critères de sévérité selon le lieu de prise en charge

83,1% des patients présentaient au moins un critère de transfert en réanimation d'après le protocole. 79,6% des patients pris en charge en réanimation avaient un pH inférieur à 7,2 à l'admission.

Douze patients étaient pris en charge à l'UHCD malgré la présence d'au moins un des critères de sévérité soit 52,2% des patients. 34,8% des patients de l'UHCD avaient une glycémie supérieure à 33 mmol/L (n=8) et 13,6% avaient une capnie inférieure à 15 mmHg (n=3). Aucun patient pris en charge à l'UHCD n'avait un pH inférieur à 7,20.

2. Analyse de la prise en charge :

2.1 Gestion de l'insulinothérapie :

2.1.1 Introduction de l'insulinothérapie :

L'insulinothérapie était débutée à H1 de la prise en charge chez 68% des 69 patients analysés (n=47). Elle était débutée avant H1 dans 10% des cas (n=7). Nous ne disposions pas de cette donnée pour huit patients.

Le débit initial était de 0,05 U/kg/h chez 49% des 68 patients analysés. Il était majoritairement de 0,1 U/kg/h pour les patients pris en charge dans le service de réanimation soit dans 55,8% des cas (n=29 sur les 52 données analysés) alors qu'il était de 0,05 U/kg/h aux urgences dans 81,3% des cas (n=13 sur les 16 données analysées).

32,4% des patient avec une acidocétose sévère ont bénéficié d'un débit initial de 0,05 U/kg/h (n=12). A l'inverse, un patient avec une forme d'acidocétose modérée a bénéficié d'un débit initial à 0,1 U/kg/h.

Un enfant de moins de cinq ans a bénéficié d'un débit initial à fortes doses de 0,1 U/kg/h.

2.1.2 Adaptation de l'insulinothérapie :

Dans 20% des cas le débit d'insuline était déjà augmenté à H2 de la prise en charge (n=11). Nous ne disposions pas des données pour 22 patients dont 16 pris en charge à l'UHCD.

Le facteur d'augmentation médian entre le débit initial et le débit maximal était de deux.

Le traitement a été interrompu dans 36% des cas (n=21). Dans 86% des cas, l'interruption était consécutive à une hypoglycémie ou en prévention de cette dernière (n=18).

2.1.3 Dose totale d'insuline utilisée :

Dose totale (U/kg/j)	Acidocétose (n=77)	UHCD (n=23)	USC (n=54)
Médiane et IQR	2 (1,5 ; 3,6)	1,5 (1 ; 2,5)	2,2 (1,5 ; 3,8)
0 à 1 inclus	4 (7%)	2 (22,2%)	2 (4,2%)
1 à 2 inclus	25 (44%)	5 (55,6%)	20 (42,7%)
2 à 5 inclus	20 (35%)	2 (22,2%)	18 (37,5%)
5 à 10 inclus	6 (11%)	0 (0%)	6 (12,5%)
Supérieure à 10	2 (3,5%)	0 (0%)	2 (4,2%)
<i>Inconnu</i>	20	14	6

Tableau 4 : Dose totale d'insuline utilisée en U/kg/j selon le lieu de prise en charge, *p value* 0,03

La dose totale d'insuline administrée était entre 1 à 2 U/kg/j dans 44% des acidocétoses (n=25) et 42,7% en réanimation (n=20).

La dose totale d'insuline utilisée était plus faible chez les patients hospitalisés à l'UHCD avec une dose totale médiane de 1,5 U/kg/j contre 2,2 U/kg/j chez les patients pris en charge en réanimation. Cette différence est significative (*p* 0,03).

16,7% des patients pris en charge en réanimation avaient reçu plus de 5 unités/kg/j (n=8).

2.1.4 Variations glycémiques en fonction du débit d'insuline les six premières heures :

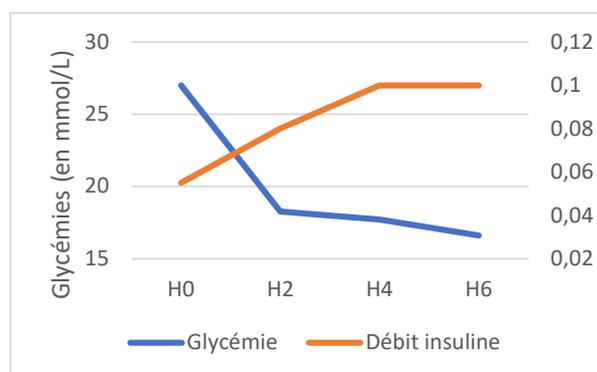


Figure 10 : Variations glycémiques en fonction du débit d'insuline les six premières heures en population générale

La diminution de la glycémie était de plus de 5 mmol/h sur les deux premières heures dans 35% des cas (19 patients sur les 55 patients analysés).

2.2 Temps de normalisation des critères permettant un relais sous cutané :

2.2.1. Normalisation du pH supérieure à 7,3 :

	Acidocétose (n=77)	UHCD (n=23)	USC (n=54)
Durée médiane et IQR (en heures)	12 (4 ; 21)	4 (0 ; 6)	20 (9 ; 24)
Dès H0	15 (19%)	8 (34,8%)	7 (13%)
Jusqu'à 12 heures	29 (38%)	13 (56,5%)	16 (29,6%)
De 12 à 24 heures	20 (26%)	2 (8,7%)	18 (33,3%)
De 24 à 48 heures	12 (16%)	0 (0%)	12 (22,2%)
De 48 à 72 heures	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (1,9%)
Plus de 72 heures	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tableau 5 : Durée de normalisation du pH en fonction du lieu de prise en charge,

pvalue<0,001

La normalisation du pH était obtenue en 12 heures dans 38% des cas (n=29). La durée médiane était de 12 heures.

2.2.2. Négativation de la cétonémie :

	Acidocétose (n=61)	UHCD (n=13)	USC (n=48)
Durée médiane et IQR (en heures)	14 (10 ; 22)	12 (8 ; 23)	14 (10 ; 22)
Jusqu'à 12 heures	25 (41%)	8 (61,5%)	17 (35,4%)
De 12 à 24 heures	30 (49%)	5 (38,5%)	25 (52,1%)
De 24 à 48 heures	6 (9,8%)	0 (0%)	6 (12,5%)
De 48 à 72 heures	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Plus de 72 heures	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tableau 6 : Durée de négativation de la cétonémie en fonction du lieu de prise en charge,

pvalue 0.3

La négativation de la cétonémie était obtenue entre 12 et 24 heures dans 49% des cas (n=61). La durée médiane était de 14 heures.

2.2.3. Normalisation du taux de bicarbonates supérieure à 15 mmol/L :

Bicarbonates	Acidocétose (n=77)	UHCD (n=23)	USC (n=54)
Durée médiane et IQR (en heures)	14 (7 ; 30)	7 (4 ; 9)	25 (12 ; 36)
Dès H0	3 (3,9%)	3 (13%)	0 (0%)
Jusqu'à 12 heures	32 (42%)	17 (74%)	15 (27,8%)
De 12 à 24 heures	14 (18%)	3 (13%)	11 (20,4%)
De 24 à 48 heures	20 (26%)	0 (0%)	20 (37%)
De 48 à 72 heures	6 (7,8%)	0 (0%)	6 (11,1%)
Plus de 72 heures	2 (2,6%)	0 (0%)	2 (3,7%)

Tableau 7 : Durée de normalisation du taux de bicarbonates en fonction du lieu de prise en charge, *pvalue*<0.001

La normalisation du taux de bicarbonates était obtenue en 12 heures dans 42% des cas (n=32). La durée médiane était de 14 heures.

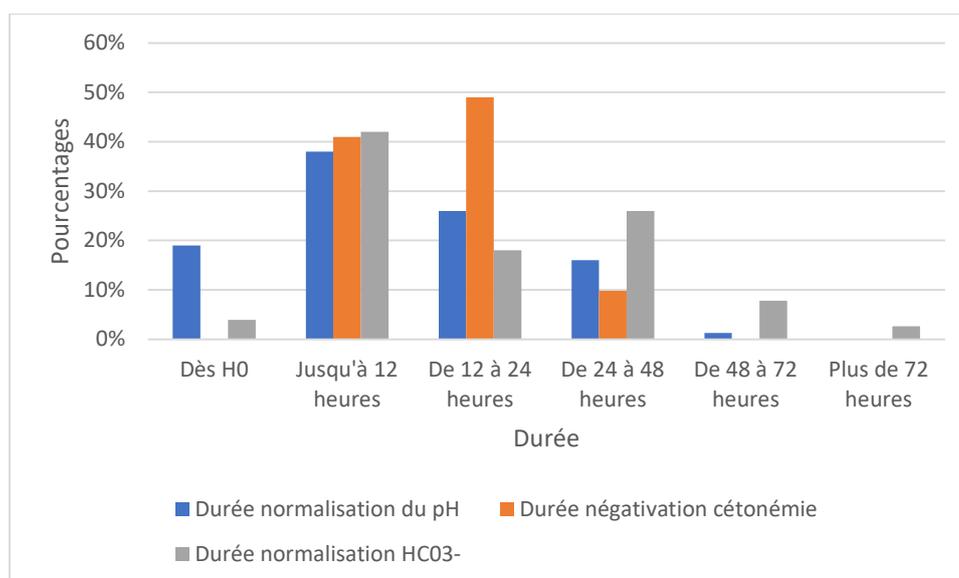


Figure 11 : Comparaison du temps de normalisation de chaque critère

Lorsque l'on compare le temps de normalisation des critères permettant le relais par voie sous cutanée, le pH était l'un des premiers paramètres à se normaliser avec un délai d'obtention de 12 heures dans 38% des cas (n=29). Le taux de bicarbonates en revanche était l'un des derniers paramètres à se normaliser avec un délai de plus de 48 heures dans 10,4% des cas (n=8).

Concernant la cétonémie, dans la majorité des cas elle se négative dans les 24 premières heures de la prise en charge. Toutefois, on constate un délai de 24 à 48 heures dans 9,8% des cas (n=6).

2.3 Durée insulinothérapie intraveineuse :

	Acidocétose (n=77)	UHCD (n=23)	USC (n=54)
Durée médiane et IQR (en heures)	29 (21 ; 42)	20 (13 ; 22)	37 (24 ; 46)
Jusqu'à 12 heures	4 (5,2%)	4 (17,4%)	0 (0%)
De 12 à 24 heures	29 (38%)	15 (65,2%)	14 (25,9%)
De 24 à 48 heures	35 (45%)	4 (17,4%)	31 (57,4%)
De 48 à 72 heures	5 (6,5%)	0 (0%)	5 (9,3%)
Plus de 72 heures	4 (5,2%)	0 (0%)	4 (7,4%)

Tableau 8 : Durée d'insulinothérapie intraveineuse selon le lieu de prise en charge

pvalue<0,001

La durée médiane sous insulinothérapie intraveineuse était de 29 heures. La durée d'insulinothérapie intraveineuse était significativement plus courte pour les patients pris en charge à l'UHCD. Elle était de 20 heures à l'UHCD contre 37 heures pour ceux pris en charge en réanimation ($p<0,001$).

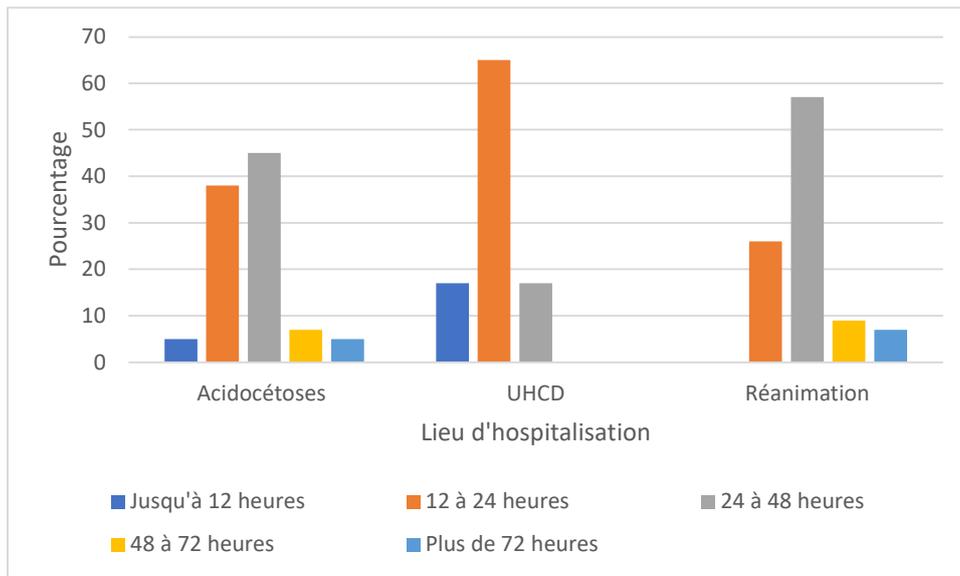


Figure 12 : Temps sous insulinothérapie intraveineuse selon le lieu de prise en charge

La durée d'insulinothérapie intraveineuse était principalement comprise entre 12 et 24 heures pour les patients pris en charge à l'UHCD (65,2% des cas) et comprise entre 24 et 48 heures pour les patients pris en charge en réanimation (57,4% des cas).

2.4 Comparaison durée insulinothérapie intraveineuse et durée de normalisation des critères

Nous avons comparé la durée d'insulinothérapie intraveineuse au délai d'obtention des trois critères de relais sous cutanée de 51 patients (dont 41 pris en charge en réanimation) : la durée moyenne sous insulinothérapie intraveineuse était de 38 heures et le délai d'obtention de 31 heures soit une différence de sept heures. La différence était significative avec un *pvalue* à 0,04.

2.5 Durée d'hospitalisation en réanimation :

	Durée hospitalisation en réanimation (n=54)
Durée médiane et IQR (en heures)	38 (24 ; 48)
Jusqu'à 12 heures	1 (1,9%)
De 12 à 24 heures	14 (26%)
De 24 à 48 heures	28 (52%)
De 48 à 72 heures	6 (11%)
Plus de 72 heures	5 (9,3%)

Tableau 9 : Durée d'hospitalisation en réanimation pédiatrique

Dans plus de la moitié des cas, la durée d'hospitalisation en réanimation était comprise entre 24 et 48 heures (n=28). 9,3% des patients étaient hospitalisés plus de 72 heures en réanimation (n=5).

3. Complications :

Complications	Acidocétose (n=77)	UHCD (n=23)	USC (n=54)	p
Hypoglycémie (n=63)	15 (24%)	1 (7,7%)	14 (28%)	0,2
Hypokaliémie	54 (70%)	16 (69,6%)	38 (70,4%)	0,9
Hypokaliémie sévère	3 (3,9%)	0 (0%)	3 (5,6%)	0,6
Hyperkaliémie	14 (18%)	2 (8,7%)	12 (22,2%)	0,2
Hypocalcémie	55 (71%)	17 (73,9%)	38 (70,4%)	0,8
Hypocalcémie sévère	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (1,9%)	0,9
Hypercalcémie	15 (19%)	1 (4,3%)	14 (25,9%)	0,03
Hypophosphorémie sévère	21 (27%)	0 (0%)	21 (38,9%)	<0,001
Acidose hyperchlorémique (n=60)	34 (53%)	3 (30%)	31 (62%)	0,007
Suspicion œdème cérébral	3 (3,9%)	0 (0%)	3 (5,6%)	0,6

Tableau 10 : Complications en fonction du lieu de prise en charge

Complications	Mineure (n=19)	Modérée (n=21)	Sévère (n=37)
Hypoglycémie (n=63)	1 (7,8%)	2 (11,8%)	12 (36,4%)
Hypokaliémie	10 (52,63%)	15 (71,43%)	29 (78,38%)
Hypokaliémie sévère	0 (0%)	0 (0%)	3 (8,1%)
Hyperkaliémie	3 (15,79%)	4 (19,05%)	7 (18,92%)
Hypocalcémie	12 (63,1%)	15 (71,4%)	28 (75,7%)
Hypocalcémie sévère	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,7%)
Hypercalcémie	2 (10,5%)	1 (4,8%)	12 (32,4%)
Hypophosphorémie sévère	0 (0%)	0 (0%)	21 (56,76%)
Acidose hyperchlorémique (n=60)	2 (16,7%)	6 (35,3%)	26 (74,3%)
Suspicion œdème cérébral	0 (0%)	0 (0%)	3 (8,1%)

Tableau 11 : Complications en fonction de la sévérité de l'acidocétose

3.1 Hypoglycémies et troubles hydroélectrolytiques :

24% des patients avaient une hypoglycémie au cours de la prise en charge (n=15).

3,9% des patients avaient une hypokaliémie sévère au cours de la prise en charge (n=3). Tous étaient pris en charge en réanimation et tous avaient une acidocétose sévère.

1,3% des patients avaient une hypocalcémie sévère au cours de la prise en charge (n=1). Tous étaient pris en charge en réanimation et tous avaient une acidocétose sévère.

27% des patients avaient une hypophosphorémie sévère au cours de la prise en charge (n=21). Tous étaient pris en charge en réanimation et tous avaient une acidocétose sévère.

62% des patients en réanimation ont développé une acidose hyperchlorémique au cours de la prise en charge (n=31). 74,3% des formes sévères avaient une acidose hyperchlorémique.

3.2 Suspicion d'œdème cérébral :

Dans notre étude, nous avons relevé trois suspicions d'œdème cérébral symptomatiques. Les trois patients étaient pris en charge en réanimation et avaient une forme sévère à l'admission.

Aucune n'a été confirmée radiologiquement. Un examen doppler transcranien a été réalisé pour un des patients. Aucune imagerie de type IRM cérébrale ou scanner cérébral n'a été réalisée.

Aucun patient n'a bénéficié d'un traitement par mannitol ou sérum salé hypertonique. Un débit d'hydratation a été modifié à la suite de la suspicion.

3.3 Décès :

Aucun décès n'a été relevé dans cette étude.

4. Comparaison de la prise en charge en fonction de la mise à jour du protocole :

4.1. Caractéristiques générales :

	Ensemble (n=77)	Protocole 1 (n=34)	Protocole 2 (n=26)	Protocole 3 (n=17)	p
Age médian	9,4 (5,3 ; 11,8)	10,4 (6,8 ; 12,4)	9,2 (5,0 ; 10,8)	8,3 (4,8 ; 11,9)	0,3
HbA1c	12,1 (10,8 ; 13,7)	12,8 (11,2 ; 14,1)	12 (10,4 ; 13,3)	11,4 (10,4 ; 14)	0,2
Glycémie (n=73)	27 (21 ; 38)	27 (23 ; 37)	33 (23 ; 43)	23 (19 ; 33)	0,2
Cétonémie (n=69)	5,9 (5,0 ; 6,7)	6,0 (5,2 ; 6,8)	5,4 (4,9 ; 6,3)	5,9 (5,1 ; 6,7)	0,4
pH	7,17 (7 ; 7,29)	7,15 (6,97 ; 7,26)	7,19 (7,02 ; 7,29)	7,25 (7,05 ; 7,3)	0,4
HCO ₃ ⁻	7,0 (4,0 ; 11,0)	6,0 (3,5 ; 10,0)	7,0 (3,2 ; 11,8)	7,3 (6,0 ; 11,0)	0,3
pCO ₂ (n=73)	18 (14 ; 24)	18 (12 ; 21)	20 (14 ; 25)	22 (16 ; 27)	0,12
Urée (n=68)	5.0 (3.68, 7.15)	4.9 (3.75, 7.3)	5.2 (3.9, 7.95)	4.65 (3.6, 6.4)	0,7
Osmolarité (n=71)	306 (300 ; 316)	311 (300 ; 322)	306 (302 ; 316)	306 (298 ; 308)	0,4
Sévérité					
Mineure	19 (25%)	5 (15%)	9 (35%)	5 (29%)	0,2
Modérée	21 (27%)	9 (26%)	5 (19%)	7 (41%)	0,2
Sévère	37 (48%)	20 (59%)	12 (46%)	5 (29%)	0,14
> 1 critère USC	64 (83%)	31 (91%)	21 (81%)	12 (71%)	0,2
USC	54 (70%)	26 (76%)	16 (62%)	12 (71%)	0,5

Tableau 12 : Caractéristiques générales en fonction de la mise à jour du protocole

Il n'y avait pas de différence significative, à l'admission, entre les patients sur les trois périodes étudiées. Les patients en 2022 étaient plus jeunes avec un âge médian de 8,3 ans en 2022 contre 10,4 ans avant 2020 mais cette différence n'était pas significative.

Concernant la sévérité, nous avons 29% de formes sévères en 2022 contre 59% avant 2020 mais cette différence n'était pas significative.

4.2. Gestion de l'insulinothérapie :

4.2.1 Introduction insulinothérapie :

	Ensemble (n=77)	P1 (n=34)	P2 (n=26)	P3 (n=17)	p
Début avant H1	7 (10%)	6 (20%)	1 (4,5%)	0 (0%)	0,06
<i>Inconnu</i>	8	4	4	0	
Augmentation dès H2	11 (20%)	11 (44%)	0 (0%)	0 (0%)	<0,001
<i>Inconnu</i>	22	9	10	3	
Débit minimal	0,04 (0,03 ; 0,05)	0,04 (0,03 ; 0,05)	0,03 (0,02 ; 0,04)	0,05 (0,04 ; 0,06)	0,05
<i>Inconnu</i>	22	9	10	3	
Débit maximal	0,16 (0,1 ; 0,4)	0,38 (0,21 ; 0,58)	0,12 (0,09 ; 0,21)	0,09 (0,07 ; 0,13)	< 0,001
<i>Inconnu</i>	20	8	10	2	
Variation Qmax/Q0	2 (2 ; 4)	4 (2 ; 7)	2 (2 ; 3)	2 (1 ; 2)	<0,001
<i>Inconnu</i>	20	8	10	2	
Pause insuline	21 (36%)	14 (56%)	5 (29%)	2 (12%)	0,01
<i>Inconnu</i>	19	9	9	1	
Dose totale	2,0 (1,5 ; 3,6)	3,4 (2,0 ; 4,18)	1,7 (1,4 ; 2,5)	1,55 (1,35 ; 2,3)	0,02
<i>Inconnu</i>	20	8	9	3	

Tableau 13 : Introduction et adaptation de l'insulinothérapie intraveineuse en fonction des trois mises à jour du protocole (débit minimal et maximal exprimé en U/kg/h et dose totale en U/kg/j)

En 2022, aucune insulinothérapie intraveineuse n'a été débutée avant H1 du protocole. Alors qu'avant 2020, 20% des patients avaient reçu de l'insuline dans la première heure de la prise en charge (n=6).

Quant aux adaptations des débits d'insuline au cours de la prise en charge, 44% des débits étaient déjà augmentés à H2 de la prise en charge de 2018 à 2020 (n=11) alors qu'après 2020 aucune augmentation n'était constatée à H2.

Le débit maximal médian était de 0,38 U/kg/h sur la période 2018-2020 puis 0,12 U/kg/h de 2020 à 2022 et en 2022 de 0,09 U/kg/h. Cette diminution progressive du débit maximal à partir de 2020 était significative en 2022 avec un p value < 0,001.

Il en était de même pour la dose totale d'insuline utilisée. Nous avons une diminution significative de la dose totale d'insuline utilisé passant de 3,9 U/kg/j ou 0,16 U/kg/h avant 2020 à 1,55 U/kg/j ou 0,06 U/kg/h en 2022 (p value à 0,05).

4.2.2 Variations glycémiques en fonction du débit d'insuline les six premières heures :

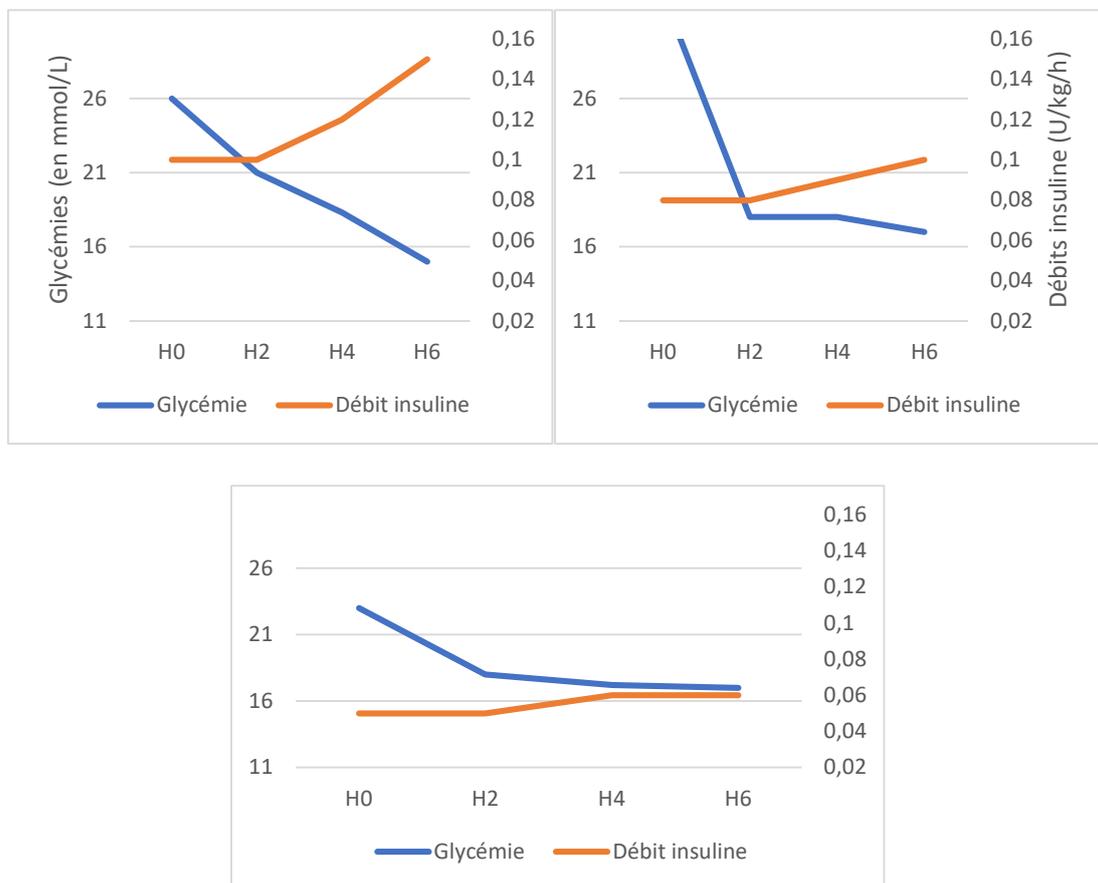


Figure 13 : Variations glycémiques en fonction du débit d'insuline les six premières heures avant 2020 (en haut à gauche), de 2020 à 2022 (en haut à droite) et en 2022 (en bas)

Avant 2020, l'augmentation rapide des débits d'insuline s'accompagnait d'une chute brutale de la glycémie.

A partir de 2020, on constate une augmentation plus progressive des débits d'insuline.

Cette tendance se confirme en 2022 avec une modification moindre des débits d'insuline et une normalisation moins brutale du taux de glycémie.

4.3 Temps de normalisation des critères permettant un relais sous cutané :

Durée (en heures)	Ensemble (n=77)	P1 (n=34)	P2 (n=26)	P 3 (n=17)	P
pH	12 (4 ; 21)	12 (4 ; 21)	9 (2 ; 20)	9 (4 ; 14)	0,4
HCO3-	14 (7 ; 30)	20 (7 ; 32)	14 (6 ; 34)	11 (6 ; 24)	0,7
Cétonémie (n=61)	14 (10 ; 21)	13 (10 ; 20)	15 (11 ; 24)	14 (11 ; 21)	0,9

Tableau 14 : Temps de normalisation des critères permettant un relai par voie sous cutanée en fonction de la période de prise en charge

Il n'y avait pas de différence significative entre les différentes périodes pour le délai de normalisation des critères.

4.4 Durée sous insulinothérapie intraveineuse et durée d'hospitalisation en réanimation :

Durée (en heures)	Ensemble (n=77)	P1 (n=34)	P2 (n=26)	P3 (n=17)	p
Insulinothérapie IV	29 (21 ; 42)	38 (26 ; 48)	24 (16 ; 39)	21 (19 ; 24)	<0,001
Hospitalisation USC	38 (24 ; 48)	42 (34 ; 52)	42 (26 ; 48)	24 (23 ; 30)	0,006

Tableau 15 : Durée sous insulinothérapie intraveineuse et durée d'hospitalisation en réanimation en fonction de la période de prise en charge

La durée d'insulinothérapie intraveineuse ainsi que la durée d'hospitalisation en unité de surveillance continue était significativement plus courte depuis la dernière mise à jour du protocole. La durée médiane d'insulinothérapie intraveineuse est de 21 heures en 2022 contre 38 heures avant 2020 soit un gain de 17 heures.

5. Complications :

	Ensemble (n=77)	P1 (n=34)	P2 (n=26)	P3 (n=17)	p
Hypoglycémie (n=63)	15 (24%)	9 (45%)	3 (16%)	0 (0%)	0,001
Hypokaliémie	54 (70%)	27 (79%)	15 (58%)	12 (71%)	0,2
Hypokaliémie sévère	3 (3,9%)	1 (2,9%)	2 (7,7%)	0 (0%)	0,6
Hyperkaliémie	14 (18%)	3 (8,8%)	7 (27%)	4 (24%)	0,15
Hypocalcémie	55 (71%)	22 (65%)	20 (77%)	13 (76%)	0,5
Hypocalcémie sévère	1 (1,3%)	1 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0,9
Hypercalcémie	15 (19%)	6 (18%)	8 (31%)	1 (5,9%)	0,12
Hypophosphorémie sévère	21 (27%)	11 (32%)	8 (31%)	2 (12%)	0,3
Acidose hyperchlorémique (n=60)	34 (53%)	21 (75%)	8 (36%)	5 (36%)	0,008
Suspicion œdème cérébral	3 (3,9%)	3 (8,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0,3

Tableau 16 : Complications en fonction de la mise à jour du protocole

Après 2020, on constate une diminution significative du nombre d'hypoglycémies. Aucune hypoglycémie n'a été reportée en 2022 (p 0,001).

On note également une diminution de moitié du nombre d'acidose hyperchlorémique associée à une diminution du taux de chlorémie maximale significative avec une chlorémie maximale de 116 mmol/L en 2022 contre 119 mmol/L avant 2020 (p 0,045).

IV. Discussion :

L'objectif principal de notre étude était d'analyser les caractéristiques de la prise en charge des acidocétoses diabétiques inaugurales en pédiatrie au CHU de Besançon.

Dans notre étude, nous avons analysé la prise en charge des acidocétoses diabétiques inaugurales de 77 enfants de janvier 2018 à décembre 2022 à Besançon. Cinquante-quatre patients étaient pris en charge en réanimation et 23 patients étaient pris en charge à l'UHCD.

Sur la période 2018 à 2022, 50,6% des découvertes de diabète prises en charge au CHU de Besançon s'étaient révélées sur un mode acidocétose. Parmi les 77 acidocétoses étudiées, nous avons 75% de formes modérées à sévères, définies par un pH inférieur à 7.2 ou un taux de bicarbonates inférieur à 10 mmol/L. Dans la littérature, le mode acidocétose représente 35 à 50% des découvertes de diabète. Dans l'étude de Bogale menée de 2017 à 2019 en Pennsylvanie, 46% des 350 découvertes se révélaient sur un mode acidocétose dont 72% par une forme modérée à sévère.³⁰ Au vu des chiffres nationaux et internationaux, ce résultat semble perfectible.

L'année 2020 est particulière au vu du contexte de pandémie à Covid19. En 2020 à Besançon, on dénombre 20 acidocétoses diabétiques inaugurales contre 16 en 2019 soit une augmentation de 20% avec 12 formes sévères soit 60% des acidocétoses contre 50% en 2019. Cinq patients ont bénéficié d'un test PCR Covid, tous négatifs. Parmi les cinq patients, nous avons tout de même une forte suspicion clinique dans un contexte de contagion parentale avec malgré tout deux tests négatifs.

Cette tendance correspond à celle observée dans la littérature. Une revue de la littérature publiée en juin 2023 portant sur 102 984 nouveaux cas de diabète a constaté une augmentation de 14 à 27% du nombre d'acidocétoses au cours de la pandémie, cette augmentation annuelle était supérieure à celle attendue de 3 à 4% dans les pays occidentaux.²⁶ Les causes de cette augmentation restent encore controversées. Indirectement, le retard de consultation lié au confinement a probablement contribué au retard diagnostique et donc à l'augmentation de l'incidence de l'acidocétose et des formes sévères chez les enfants durant l'année 2020.³¹

Quant à l'âge des patients au cours de notre étude, l'âge médian était de 9,4 ans. D'après l'étude de Bogale et coll. menée sur 350 découvertes pédiatriques, un âge entre 9 et 13 ans était identifié comme facteur de risque d'acidocétose tout comme un âge inférieur à trois ans.³⁰ La tranche d'âge de 9 à 13 ans correspond en effet au pic d'incidence de la maladie.¹ Dans notre étude, les patients pris en charge en réanimation pédiatrique étaient plus jeunes que ceux pris en charge à l'UHCD avec un âge médian respectivement de 8,8 ans contre 11 ans. L'âge jeune étant en soi une indication d'hospitalisation en soins intensifs, l'ensemble des acidocétoses de moins de cinq ans étaient prises en charge dans ce service quel que soit la sévérité.

Parmi les enfants de moins de cinq ans, 33% avaient une forme d'acidocétose sévère à l'admission contre 53% chez les enfants de plus de cinq ans. L'acidocétose sévère était définie par un pH inférieur à 7,1 ou un taux de bicarbonates inférieur à 5 mmol/L. Contrairement aux données de la littérature,⁴ nous n'avons pas davantage de formes sévères chez les patients de moins de cinq ans. Aucun n'a présenté d'œdème cérébral au cours de la prise en charge.

Cependant, le jeune âge est un facteur de risque identifié dans la littérature comme particulièrement à risque d'œdème cérébral. Dès 1990, l'étude menée par Rosenbloom et coll. sur 69 patients âgés de moins de 30 ans ayant présenté un œdème cérébral constatait une surreprésentation des enfants âgés de moins de cinq ans.³² L'ISPAD préconise une hospitalisation en soins intensifs de tous les enfants de moins de cinq ans. Notre protocole est en accord avec cette recommandation et nous avons pu mettre en évidence que cette consigne était respectée par les équipes médicales au CHU de Besançon.⁹

Concernant le taux d'HbA1C, un taux d'HbA1c supérieur à 10% a été identifié comme facteur de risque d'acidocétose dans l'étude de Bogale et coll.³⁰ L'HbA1c médian de nos patients était en effet de 12,1%. Ce taux était plus élevé dans les formes sévères à 12,4% contre 11,9% dans les formes mineures mais cette différence n'était pas significative. En revanche, les patients âgés de moins de cinq ans avaient un taux d'HbA1c significativement plus faible à la découverte que les autres avec un taux médian de 10,55% (9,5 ; 11,17) contre 12,7% (11,5 ; 14,4) chez les autres ($p < 0,001$). Cette différence a déjà été décrite dans la littérature, elle est due à une destruction plus rapide des îlots pancréatiques chez les jeunes enfants et donc une évolution beaucoup plus rapide vers l'acidocétose.³³

En Franche Comté, la prise en charge de l'acidocétose est guidée par un protocole unique, utilisé par l'ensemble des équipes soignantes de la région. Ce n'est pas le cas de toutes les régions. La variété des protocoles sur l'ensemble du territoire français s'explique en partie par le manque de précision de certaines pratiques dans les recommandations internationales comme l'a montré S. Biarnes dans sa thèse consacrée à la comparaison de huit protocoles français.²⁶ La complexité de la prise en charge de l'acidocétose rend indispensable l'existence d'un protocole pour guider les équipes. Sur ce point, l'ISPAD recommande une prise en charge au sein d'une équipe expérimentée disposant d'une procédure de prise en charge basée sur les recommandations cliniques, cette procédure doit être accessible sous forme écrite ou électronique par toute l'équipe médicale.⁹

Au CHU de Besançon, 70.1% des patients étaient pris en charge en réanimation pédiatrique. Aucun patient n'était pris en charge en hospitalisation conventionnelle.

Les indicateurs de sévérité du protocole de Besançon n'étaient pas différents entre les différents protocoles depuis 2018. Ils comprenaient le jeune âge, un pH inférieur à 7,2, la présence de troubles de conscience ou hémodynamiques, une hyperglycémie majeure > 33,3 mmol/L soit 6g/L ou une hyperosmolarité (> 320 mOsm/L), une hypocapnie (pCO₂ < 15 mm Hg) ou encore un taux d'urée élevée (>11mmol/l). D'après le protocole, un seul de ces critères justifie un transfert immédiat en réanimation pédiatrique. Ces critères sont basés sur les recommandations de l'ISPAD 2020.

Selon les dernières recommandations de l'ISPAD en 2022, une orientation vers une « unité de soins intensifs » est à envisager en cas d'acidocétose sévère ou en présence des facteurs de risques suivants, particulièrement à risques d'œdème cérébral, pH inférieur à 7,1, une longue durée d'évolution des symptômes, des troubles de la conscience ou des troubles hémodynamiques, un âge inférieur à cinq ans, une pCO₂ basse (< 21 mmHg) ou encore un taux d'urée élevée (> 7 mmol/L).⁹ Les critères de sévérité proposés par l'ISPAD sont donc plus stricts et plus sévères concernant la capnie et l'urée que ceux utilisés au CHU de Besançon.

Dans notre étude, 52,2% patients étaient pris en charge à l'UHCD malgré la présence d'au moins un de ces critères de sévérité (n=12). Les critères « âge », « pH » et « altération de l'état de conscience » étaient systématiquement respectés.

En revanche, les critères « hyperglycémie », « hypocapnie », « hyperosmolarité » et « urée élevée » n'étaient pas respectés pour respectivement 34,8% des patients (n=8), 13% des patients (n=3), 8,7% des patients (n=2) et 4,3% des patients (n=1).

Or, un taux d'urée élevé ainsi qu'une hypocapnie font partie des facteurs de risque identifiés d'œdème cérébral. Dans l'étude cas témoins menée par Edge et coll. en 2006, un taux d'urée supérieur à 8,3 mmol/L était associé à un risque multiplié par trois d'œdème cérébral.¹⁴

Concernant le critère « trouble hémodynamique », nous avons pris en considération tous les patients ayant bénéficié d'un remplissage à l'arrivée, deux patients répondants à cette définition avaient été pris en charge à l'UHCD. Toutefois, le protocole, ainsi que les recommandations de l'ISPAD, ne précisent pas la sévérité des troubles hémodynamiques attendus : état de choc compensé ? non compensé ?

Concernant les formes sévères, dans notre étude, nous avons 33% de formes sévères. Les formes sévères étaient définies, selon les recommandations de l'ISPAD 2022, par un pH inférieur à 7,1 ou un taux de bicarbonates inférieur à 5 mmol/L à l'admission. Une forme sévère était prise en charge à l'UHCD. Le patient était âgé de 12 ans, il avait un pH à 7,27 avec un taux de bicarbonates à 5 mmol/L, il a reçu 2,9 U/kg/j d'insuline par voie intraveineuse sur 36 heures. D'après le critère de sévérité basé sur le pH du protocole, il n'avait donc pas d'indication à être transféré en unité de surveillance continue selon notre protocole. Toutefois, selon les recommandations de l'ISPAD, toutes les formes sévères doivent être transférées en unité de surveillance continue.⁹ En effet, comme l'a montré l'étude cas témoins menée par Edge et coll. en 2006 sur 67 patients, un taux de bicarbonates abaissé, tout comme le pH, était identifié comme un facteur de risque d'œdème cérébral avec un taux de bicarbonates était de 5,7 mmol/L contre 9,6 mmol/L chez les témoins (pvalue<0,001).¹⁴

Les formes hyperosmolaires nécessitent également une attention particulière.

Dans notre étude, 19,5% des patients avaient une hyperosmolarité supérieure à 320 mosmol/L à l'admission (n=15) dont 86,7% étaient pris en charge en réanimation (n=13). 9% des patients pris en charge à l'UHCD avaient une osmolarité supérieure à 320 mosmol/L. Seulement 20% de ces états hyperosmolaires étaient mentionnés dans les comptes rendus d'hospitalisation (n=3). Une seule prise en charge a été secondairement adaptée en fonction

de l'osmolarité en modifiant le débit d'hydratation à distance de l'admission. Pour les autres patients, la prise en charge n'a pas été modifiée. Nous constatons donc un manque de reconnaissance de l'hyperosmolarité dans notre centre.

Dans l'étude menée par Agrawal et coll. sur 411 urgences hyperglycémiques pédiatriques, les formes mixtes, associant les critères diagnostiques d'une acidocétose avec une hyperosmolarité supérieure à 320 mosmol/L, représentaient 13,8% de l'ensemble des urgences hyperglycémiques. Dans 79,6% des cas, elles n'avaient pas été identifiées par l'équipe soignante et considérées, à tort, comme des acidocétoses simples. Elles étaient associées à davantage de complications et davantage de troubles neurologiques.³⁴

Les dernières recommandations de l'ISPAD en 2022 insistent sur la différence de prise en charge entre les formes hyperosmolaires et non hyperosmolaires et la nécessité d'une surveillance plus étroite dans le premier cas. En cas d'hyperosmolarité initiale, l'hydratation doit être augmentée et l'introduction de l'insuline doit être différée.⁹

Au CHU de Besançon, nous n'avons pas de protocole pour cette forme particulière. Toutefois, nous ne disposons pas à l'heure actuelle de recommandations précises concernant sa prise en charge et peu de centres disposent d'un protocole.

Concernant la gestion de l'insulinothérapie, elle était débutée à H1 de la prise en charge dans 68% des cas (n=47).

Cependant, dans 10% des cas l'insuline était débutée avant la première heure de prise en charge. Selon l'étude cas témoins menée par Edge et coll. en 2006 sur 20 cas d'œdèmes cérébraux et 47 témoins, l'insulinothérapie précoce était associée à un surrisque d'œdème cérébral avec un OR de 12,7 (1,41 ; 114,5).¹⁴ L'œdème cérébral étant la première cause de mortalité chez l'enfant au cours de l'acidocétose, sa prévention est primordiale. L'ISPAD recommande de débuter l'insulinothérapie après au moins une heure de réhydratation intraveineuse.⁹

Dans notre étude, la dose totale médiane d'insuline était de 2 U/kg/j soit 0,08 U/kg/h. Cette dose est équivalente aux doses recommandées par l'ISPAD entre 0,05 et 0,1 U/kg/j.⁹

La durée médiane d'insulinothérapie intraveineuse était de 29 heures (21 ; 42). Cette durée est supérieure aux données de la littérature. En effet, dans plusieurs études notamment

l'étude menée par Veverka et coll. en 2016 sur 119 acidocétoses³⁵ et celle de Tsz Yin et coll. en 2009 menée sur 31 patients avec un pH médian équivalent à celui de notre étude de 7,18,²⁸ la durée médiane était comprise entre 17 heures et 21 heures. Il existe peu de données dans la littérature sur la durée d'insulinothérapie attendue et souhaitée. L'ISPAD notamment ne donne pas d'indication sur la durée d'insulinothérapie intraveineuse à respecter.⁹

De la même manière, peu de données existent sur les critères du relais par voie sous cutanée. Les critères de résolution de l'acidocétose proposés par l'ISPAD sont un pH supérieur à 7,30, un taux de bicarbonates supérieur à 18 mmol/L, un taux de béta hydroxybutyrate inférieur à 1 mmol/L ou la normalisation du trou anionique.⁹ L'étude menée sur 263 patients par Von Oettingen et coll. en 2017 s'est intéressée à la place du taux de bicarbonates comme critère de résolution de l'acidocétose. Un taux de bicarbonates sérique supérieur à 15 mmol/L avait une sensibilité de 76 % et une spécificité de 85 % pour prédire la résolution de l'acidocétose diabétique et était donc un bon marqueur de résolution. En revanche, le trou anionique ne reflète pas la composante non anionique et hyperchlorémique de l'acidose survenant secondairement au cours de la prise en charge. Le trou anionique est un bon reflet de la résolution de la cétose mais pas de l'acidose.³⁶

Dans notre protocole, trois critères biochimiques sont recommandés avant d'envisager ce relais : la normalisation du pH, la normalisation du taux de bicarbonates et la négativation de la cétonémie.

Dans les deux études citées précédemment^{35,37}, le délai de normalisation du taux de bicarbonates était aux alentours de 9-10 heures avec un taux de bicarbonates médian de 10 mmol/L. Au CHU de Besançon, la durée médiane était de 14 heures (7 ; 30), tout comme la durée d'insulinothérapie intraveineuse, nos délais semblent plus longs que ceux observés dans d'autres études.

Concernant la négativation de la cétonémie, la durée médiane dans notre étude était également de 14 heures (10 ; 22). On note toutefois un délai de 24 à 48 heures chez près de 10% de nos patients. Une diminution de 0,5 mmol/h est attendue dans la littérature.⁹ Pour une cétonémie maximale de 8 mmol/L, le délai ne devrait pas dépasser 16 heures. En pédiatrie, nous sommes fréquemment confrontés aux difficultés d'abord veineux,

notamment chez nos plus jeunes patients. Ces difficultés peuvent contribuer au retard de négativation de la cétone et donc prolonger la durée d'insulinothérapie intraveineuse et d'hospitalisation. En conclusion, ces observations invitent à garder un esprit critique face à la vitesse de normalisation de la cétonémie. Une vitesse insuffisante doit alerter le clinicien et conduire à la réévaluation régulière de la perméabilité de la voie veineuse.

En comparant la durée moyenne sous insulinothérapie intraveineuse à la durée permettant d'atteindre les trois critères de relai par voie sous cutanée de notre protocole, nous constatons une différence de près de sept heures supplémentaires après l'obtention des critères biochimiques et cette différence était significative (p 0,04). L'étude menée par Veverka et coll. en 2016 avait également mis en évidence une différence de quelques heures entre la normalisation de l'acidose et le relais par voie sous cutanée. Dans cette étude, le retard était attribué au délai nécessaire à la préparation du premier repas.³⁵ Dans notre cas, ce retard est probablement dû au manque de pratique de l'insulinothérapie sous cutanée dans les services des urgences et de réanimation (difficultés au comptage des glucides, manque de pratique du démarrage d'une pompe à insuline, etc.) ainsi qu'au recours systématique à un diabétologue pour le calcul des doses de relai. La dose de relai étant dépendante de plusieurs facteurs tel que l'âge, le stade pubertaire, la corpulence ou encore le degré d'acidocétose, son calcul demande une certaine expertise.

Cette difficulté peut également justifier l'utilisation par excès de l'insulinothérapie intraveineuse dans les découvertes de diabète avec cétose sans acidose.

Dans notre étude, 25% des patients ne répondant pas à la définition de l'acidocétose de notre protocole ont toutefois bénéficié d'une insulinothérapie par voie intraveineuse ($n=20$). Dans 50% des cas, le pH était supérieur à 7,4 à l'admission. Ils étaient pris en charge de la même façon que les autres patients en suivant le protocole acidocétose. L'âge médian était de 11 ans, deux patients étaient âgés de moins de cinq ans.

Une étude menée par Razavi et coll. en 2017 a comparé l'insulinothérapie par voie intraveineuse à celle par voie sous cutanée dans les formes mineures à modérées sans complication. Sur 50 enfants âgés de deux à 17 ans, il n'a pas été démontré de différence significative sur le temps de résolution de l'acidose ainsi que sur le nombre de complications au cours du traitement entre les deux modes d'administration.^{11,38} L'ISPAD propose

également un schéma par voie sous cutanée sur la base de 0,15 U/kg toutes les quatre heures dans les formes mineures sans complications.⁹

Dans les formes d'acidocétose modérée à sévère, un autre critère est à prendre à compte avant d'envisager un relais par voie sous cutanée. En effet, le relais ne s'envisage qu'après la vérification de la bonne tolérance clinique de l'enfant et de sa capacité à boire et à manger.⁹

Concernant les complications, 70% des patients de notre étude ont développé une hypokaliémie inférieure à 3,5 mmol/L (n=54) avec 3,9% d'hypokaliémie sévère inférieure à 2,5 mmol/L (n=3). L'étude menée par Pasquel et coll. en 2015 sur 1211 crises hyperglycémiques chez l'adulte dont 465 acidocétoses a identifié l'hypokaliémie sévère comme un marqueur prédictif de mortalité tout comme l'hypoglycémie sévère.¹³ Pour la prévenir, les doses d'insuline doivent être limitées.⁹

Concernant l'acidose hyperchlorémique, parmi les 77 acidocétoses prises en charge au CHU de Besançon, 44% ont présenté une acidose hyperchlorémique (n=34), 91% étaient hospitalisées en réanimation.

L'acidose hyperchlorémique est souvent secondaire à la réhydratation intraveineuse notamment aux apports massifs de NaCl. Elle se manifeste par une persistance de l'acidose malgré la négativation de la cétone.^{26,39} Une des alternatives proposée dans la littérature serait de substituer le sérum physiologique par du Ringer Lactate, moins riche en chlore. L'ISPAD recommande l'utilisation de l'un ou l'autre de ces solutés. On peut également substituer le KCl par le phosphate dipotassique mais ce dernier majore le risque d'hypocalcémie.⁹

Aucune étude n'a, pour le moment, démontré son effet délétère. L'acidose hyperchlorémique est le plus souvent asymptomatique et de résolution spontanée.⁹ Cependant, l'acidose hyperchlorémique contribue à l'allongement du délai de résolution de l'acidose et donc de la durée d'hospitalisation.⁴⁰

Concernant la prévention et la prise en charge de l'œdème cérébral, dans notre étude, nous avons 3,9% de suspicions d'œdèmes cérébraux (n=3). Tous étaient pris en charge en réanimation pédiatrique et tous avaient un tableau d'acidose sévère à l'arrivée avec un pH inférieur à 7,10. Un patient avait une hypocapnie inférieure à 15 mmHg à l'arrivée. Le second

patient avait une capnie à 17 mmHg, soit dans les facteurs de risque identifiés d'œdème cérébral.^{14,21}

Aucune imagerie cérébrale de type IRM cérébrale ou scanner cérébral n'a été réalisée. Un patient a bénéficié d'une échographie doppler transcrânien. Aucune confirmation n'a été faite par doppler.

Cependant, comme l'a montré l'étude de N. Glaser et coll. en 2006, près de 50% des acidocétoses développeraient au cours de la prise en charge un œdème cérébral pauci voire asymptomatique.²² Au-delà du risque de mortalité, ces troubles sont associés à une importante morbidité à plus ou moins long terme.⁴¹

Dans notre groupe de patients, une altération neurologique était décrite chez 28,6% des patients (altération de l'état de conscience initiale, secondaire ou céphalées) (n=22). Seulement 13,6% des patients ont bénéficié d'une échographie doppler transcrânien (n=3).

Plusieurs causes iatrogènes ont été incriminées dans le développement de l'œdème cérébral tel que l'utilisation de bicarbonates.²⁴ Dans notre étude, aucun patient n'a reçu de bicarbonates.

La prise en charge de l'œdème cérébral reste controversée. La place du mannitol et du sérum salé hypertonique n'est pas clairement définie.⁴² Dans notre étude, aucun patient n'a bénéficié d'un traitement par mannitol ou sérum salé hypertonique et aucun patient n'est décédé dans notre étude.

Après l'analyse des caractéristiques de la prise en charge des acidocétoses diabétiques inaugurales au CHU de Besançon, nous nous sommes intéressés à l'impact des dernières mises à jour du protocole sur la prise en charge.

Le protocole « acidocétose » bisontin est mis à jour régulièrement en fonction des dernières recommandations et des retours d'expériences des équipes soignantes.

Dans notre étude, nous avons pu comparer nos résultats en fonction des trois périodes de réactualisation du protocole. Les résultats attendus étaient notamment une diminution du temps d'insulinothérapie intraveineuse depuis la mise à jour du protocole en mai 2020.

La diminution du temps sous insulinothérapie débute en effet dès 2020 et se confirme en 2022. Le gain de temps était de 17 heures entre 2018 et 2022 avec des groupes de sévérité comparable. Cette médiane de 21 heures (19 ; 24) en 2022, contre 38 heures (26 ; 48) avant 2020, se rapproche davantage de celles constatée dans les études aux alentours de 17 heures.^{35,37} Cette diminution s'associe à une diminution significative de la durée d'hospitalisation en réanimation avec une médiane de 24 heures (23 ; 30) en 2022 contre 42 heures (26, 48) avant 2020.

Cette diminution du temps d'hospitalisation n'était pas accompagnée d'une différence significative du temps de normalisation des critères permettant un relais sous cutané. Le temps médian de résolution de l'acidose était de neuf heures (4 ; 14) pour le pH en 2022, contre 12 heures (4 ; 21) avant 2020, et 11 heures (6 ; 24) pour le taux de bicarbonates en 2022, contre 20 heures (7 ; 32) avant 2020. Ces médianes se rapprochent de celles observées dans la littérature.^{35,37}

Il en était de même pour le délai de négativation de la cétonémie avec une médiane de 14 heures (11 ; 21) en 2022 contre 13 heures (10 ; 20) avant 2020.

Finalement, ces résultats suggèrent que des doses moindres d'insuline avec une augmentation des doses non basée sur la glycémie uniquement sont suffisantes pour obtenir une résolution de l'acidose.

L'utilisation de doses d'insuline plus faibles permet de limiter le nombre de complications. Nous avons en effet constaté une diminution significative du nombre d'hypoglycémies dès 2020 de 45% à 16%. Aucune hypoglycémie n'a été identifiée en 2022. En revanche, nous n'avons pas de diminution significative du nombre d'hypokaliémies.

Au regard de cette analyse, nous pouvons proposer plusieurs pistes d'amélioration.

Tout d'abord, nous pourrions proposer un protocole d'insulinothérapie sous cutanée à destination des services des urgences et de réanimation. Ce protocole serait utilisable à la fois pour les formes de cétose sans acidose et pour le relais sous cutané. Pour simplifier la prise en charge, des doses fixes pourraient être calculées pour les repas enfin d'éviter le calcul des glucides, contraignant pour les équipes non formées.

Ensuite, les critères de réanimation pourraient être réactualisés avec notamment l'inclusion du taux de bicarbonates parmi les critères de sévérité. Cette mise à jour serait ensuite présentée aux équipes en rappelant l'importance de tous les critères déjà mentionnés, notamment la capnie et l'urée.

Il en est de même pour la prise en charge des formes mixtes d'acidocétose avec une composante hyperosmolaire. Les particularités de la prise en charge pourraient également figurer dans le protocole.

Concernant la prévention de l'œdème cérébral, dans un premier temps, nous pourrions généraliser l'utilisation de l'échographie doppler transcrânien à tous les patients avec des critères de sévérité à l'admission et pris en charge en réanimation.

Enfin, une des missions de la plateforme régionale du diabète de l'enfant de Bourgogne Franche Comté serait l'élaboration d'un protocole commun dans le but d'une uniformisation des pratiques.

Notre étude comporte plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective pour laquelle une partie des données étaient manquantes. Notamment, pour une majorité des patients pris en charge à l'UHCD nous ne disposons pas des fiches de surveillance utilisées et donc des relevés de glycémies, de cétonémies et des différents débits d'insuline utilisés.

Il en est de même pour le recueil des données du critère de sévérité « déshydratation sévère ». Nous n'avons pas étudié ce critère dans notre étude au vu des données manquantes concernant la perte de poids à l'admission.

De plus, notre étude s'intéressait à la prise en charge des découvertes de diabète au CHU de Besançon. Elle est donc soumise à un certain biais de sélection avec davantage de formes sévères. En Franche Comté, les acidocétoses de formes mineures à modérées sont prises en charges à l'Hôpital Nord Franche Comté de Trevenans ainsi que, plus récemment, au Centre hospitalier de Lons le Saunier. Nous ne disposons donc pas des données pour ces deux départements. Une analyse plus exhaustive de l'ensemble des découvertes de la région serait plus informative.

V. Conclusion :

L'objectif principal de notre étude était d'analyser les caractéristiques de la prise en charge des acidocétoses diabétiques inauguraux en pédiatrie au CHU de Besançon.

Au CHU de Besançon, nous avons pris en charge 77 acidocétoses de janvier 2018 à 2022. Ce chiffre représentait plus de 50% des découvertes de diabète à Besançon. Nous avons pu montrer que notre protocole était en accord avec les recommandations internationales sur la majorité des critères étudiés.

Depuis la dernière mise à jour du protocole, nous constatons un raccourcissement significatif de la durée d'insulinothérapie intraveineuse ainsi que du temps d'hospitalisation en réanimation. Cette évolution s'accompagne d'une décroissance des doses d'insuline utilisées sans pour autant retarder la résolution de l'acidose. En regard, on observe une diminution significative du nombre de complications notamment du nombre d'hypoglycémies ainsi que du nombre d'acidose hyperchlorémique.

Cette étude souligne l'importance de la mise à jour et de la réévaluation régulières des protocoles.

Toutefois, à partir de ce travail, nous pouvons proposer plusieurs pistes d'amélioration. Dans un premier temps, la mise en place d'un protocole d'insulinothérapie sous cutanée pour les formes de cétose sans acidose ainsi que pour le relais après résolution de l'acidose afin d'autonomiser les équipes et éviter les complications d'une insulinothérapie intraveineuse prolongée. D'autre part, une mise à jour et un rappel des critères de sévérité semblent justifiés ainsi que la prise en compte de l'hyperosmolarité dans notre protocole.

Pour terminer, un groupe de travail à l'échelle régionale est envisagé afin de mettre en place un protocole commun sur la grande région Bourgogne Franche Comté et uniformiser nos pratiques.

Annexes

Annexe 1 : Protocole acidocétose 2022 du CHU de Besançon

 PMCEA	CONDUITE A TENIR EN CAS D'ACIDOCETOSE DIABETIQUE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT		050 MEP 210 PTXX 005 Version 2 Page 1 / 4
	PROTOCOLE	Diabétologie Pédiatrique	

1 – **Concerne** : Equipe médicale et paramédicale

2 – **Application** :

Attention ! Ce protocole ne s'applique qu'aux situations d'acidocétose diabétique (définies dans le paragraphe ci-dessous)

Son application en dehors de cette situation fait courir des risques de chute trop rapide de l'osmolarité plasmatique et de la glycémie et d'œdème cérébral aigu.

Aux heures ouvrables, (avant 23 h), prévenir systématiquement un des diabétologues pédiatres après avoir examiné l'enfant et, si possible, avoir récupéré le bilan initial urgent. Après 23 h, le sévior de réanimation ou urgences appréciera la nécessité d'appeler.

Ce protocole est une aide à la décision clinique et thérapeutique mais ne doit jamais se substituer à la réflexion du praticien dans la démarche diagnostic et thérapeutique, qui reste spécifique à chaque patient.

I. LA CONDUITE DIAGNOSTIQUE

<p>1-1 ANAMNÈSE</p> <p>➤ Acidocétose (ACD) révélatrice du diabète insulino-prive (ou diabète de type 1) :</p> <p>-Syndrome polyuro-polydypsique ou énurésie. Demander type de boissons consommées pour étancher la soif.</p> <p>-Asthénie, amaigrissement, depuis 1 à 3 mois, d'aggravation récente</p> <p>➤ Diabète connu et traité :</p> <p>-Arrêt de l'insulinothérapie ou sous-dosage (adolescents en difficultés psychologiques et/ou sociales)</p> <p>-Problème technique sur pompe à insuline</p> <p>-Défaut d'éducation: absence de suppléments d'insuline rapide devant une hyperglycémie avec glycosurie et cétonurie au cours d'une infection aiguë, par exemple.</p>	<p>1-2 EXAMEN CLINIQUE</p> <p>➤ Poids (évaluer le poids à l'arrivée et l'utiliser pour les calculs), surface corporelle. Chez le patient obèse, baser les calculs sur le poids idéal pour la taille.</p> <p>➤ Conscience : normale, obnubilation, voire coma (noter score de Glasgow et le suivre)</p> <p>➤ Etat hémodynamique : TA, pouls</p> <p>➤ Polypnée d'acidose et odeur acétonique de l'haleine</p> <p>➤ Hydratation : apprécier sévérité de la déshydratation</p> <p>➤ Signes digestifs fréquents, parfois tableau pseudo-chirurgical : douleurs abdominales, vomissements.</p> <p>➤ Facteur infectieux déclenchant ? à rechercher et à documenter : CRP, hémoculture, radio thorax ?</p>
--	---

<p>1-3 DEFINITION</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glycémie capillaire > 2 g/L (11 mmol/L) et glycosurie massive. • Cétonurie à la bandelette (Kétodiabur 5000 ou Kétodiastix) et cétonémie > 3 mmol/L (lecteur Optium Xceed) • PH < 7,30 et / ou RA < 15 meq/L • Natrémie variable : calculer et suivre la natrémie corrigée (cf. annexe 1) • Kaliémie normale ou élevée ne reflétant pas la kaliémie : ECG systématique (cf. annexe 1)
--

<p>1-4 BILAN EN URGENCE</p> <ul style="list-style-type: none"> • GDS capillaire (=> Réa), glycémie capillaire, cétonémie, bandelette urinaire (Kétodiabur 5000 ou Kétodiastix) • Ionogramme, glycémie, protéides, urée, créatinine, calcium, phosphore, osmolarité plasmatique • Labstix (PH) et Ionogramme urinaire dès que diurèse ECG • Glycémie, insuliniémie, peptide C (tube pour labo biochimie endocrinienne et métabolique) avant toute insuliniisation. • HBA1C (informe sur la durée des symptômes)
--

<p>1-5 LES INDICATEURS DE SEVERITE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age < 5 ans • Acidose sévère (pH < 7,10) • Déshydratation sévère • Troubles de conscience (score de Glasgow < 12) • Troubles hémodynamiques • Hyperglycémie majeure > 33,3 mmol/L (6g/L), hyperosmolarité > 320 mOsm/L. Dans ce cas, prévenir pédiatre diabète pour adaptation du protocole. • Hypocapnie (pCO2 < 15 mm Hg)/ urée élevée (>11mmol/l) 	<p>Transfert immédiat en Réanimation Infantile* et de toute façon si pH < 7,20</p>
---	--

Intitulé et référence du document associé : néant			
REDACTION 04/02/2022 Dr Bailly-Bourbigot, Dr Baillet, Dr Gebhart, Dr Mignot, Dr Sechter – Endocrinologue-pédiatres Document signé	VERIFICATION 04/02/2022 V.RENARD, ingénieure Qualité – Direction Qualité Document signé	VALIDATION 17/02/2022 Dr Delhomme - Réanimateur Pédiatre Fonction (s) Document signé	APPROBATION 17/02/2022 Prénom – Nom : Pr Gérard THIRIEZ Fonction (s) : Réanimateur Pédiatre Document signé
Liste de diffusion : Equipes médicales et paramédicales du pôle via le Classeur virtuel PMCEA – protocoles communs du pôle, logiciel de GED			
Relecture périodique du document - sans modification par : le :			
Référence du modèle : 015 XXX 140 ER01 004 – Version 3 – Rédigé par V.RENARD, Ingénieur Qualité DRUQ le 26/02/2019			

II. MESURES THÉRAPEUTIQUES URGENTES DANS LES 24 PREMIÈRES HEURES

2-1 EN PRÉSENCE DE SIGNES DE GRAVITÉ: prise en charge avec les réanimateurs

- Collapsus : remplissage par du sérum physiologique NaCl à 10 ml/kg en 20 minutes, à renouveler 1 fois si besoin
- Les bicarbonates IV sont contre-indiqués : risque d'œdème cérébral démontré. A discuter si acidose majeure (< 6,9) AVEC défaillance cardiaque ou en cas d'hyperkaliémie menaçante.
- Aspirer l'estomac si trouble de conscience ou hyperosmolarité. Protecteur gastrique; sonde urinaire.
- Dans la mesure du possible, éviter l'intubation (risque d'augmentation de la pCO2 et de diminution du PH)

2.2 DANS TOUS LES CAS

- En l'absence de signes de sévérité, attendre les premiers résultats du bilan demandé en urgence (labo de biochimie prévenu dès admission et résultats à obtenir dans la demi-heure) pour débiter le traitement
- **Arrêt total des boissons et de l'alimentation** pendant toute la perfusion IV (humecter la bouche au besoin ; parents informés)
- Pose simultanée de 2 voies d'abord (1ère : perfusion ; 2ème : insuline + prélèvements). Eviter, dans la mesure du possible la pose d'une VVC, surtout chez l'enfant jeune (risque thrombo embolique). Discuter anticoagulation préventive si voie centrale et hyperosmolarité.
- Scope cardio-respiratoire.

Préparation de l'insuline : insuline humaine d'action rapide concentrée à 100 U/ml, type Novorapid HMgeU100® ou Humalog

- Diluer 0,5 ml = 50 unités de Novorapid ®U100 dans 49,5 ml de sérum physiologique, soit une solution de 1 ml = 1 unité d'insuline
- **Avant connexion au patient**, bien saturer la tubulure avec la solution d'insuline préparée (absorption de l'insuline sur les parois de la tubulure)
- Changer la solution d'insuline préparée avec le sérum physiologique toutes les 8 heures (perte de stabilité de la solution au-delà).



VOIE N°1 : PERFUSION HYDRIQUE



VOIE n° 2 : PERFUSION INSULINE



H0	<p>Perfusion IV de NaCl à 9 ‰ +/- Kcl 3g/L selon kaliémie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si kaliémie < 3.5 mmol/L et/ou hypokaliémie initiale : démarrer Kcl 3g/L dès H0, avant début insuline. - Si normokaliémie : + Kcl 3g/L, dès H0 avant début insuline - Si kaliémie ≥ 5 mmol/L rajouter Kcl 3g/L après 1^{ère} miction et après avoir commencé l'insuline - Si kaliémie non disponible au début de la prise en charge : ECG à la recherche de signes hyper ou hypokaliémie <p>Volume à adapter selon natrémie corrigée initiale :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 8 ml/kg/heure si Na< 138 mmol/L ➢ 8 ml/kg/heure chez le jeune enfant (âge ≤ 5 ans) ➢ 10 ml/kg/h dans les autres cas <p>Ne pas dépasser 500 ml/heure ! Ne pas dépasser 2 h de perfusion de sérum salé sauf avis senior. A discuter en cas d'hyperosmolarité.</p>	H0	<p>! Pas d'insuline la première heure au moins</p>
H1	<p>(Si insuline débutée) : perfusion IV Polyionique G 5% sur la base de 3 L/m²/24 h Patient obèse ou corpulence adulte : maximum 5L/24h (200ml/h) Passer en Polyionique 10 % dès que glycémie < 2.5 g/L ou 14 mmol/L</p>	H1	<p>Insulinothérapie IV continue : ne débiter qu'1 heure après le début de la réhydratation IV. Différer le démarrage de l'insuline au-delà de H1 après avis senior réa si hypokaliémie ≤ 2,5 mmol/L. <u>Débits :</u> 0,1 unité/kg/heure si pH < 7,20 0,05 unité/kg/heure si pH ≥ 7,20 0,05 unité/kg/heure chez le jeune enfant (≤ 5 ans) 0,05 unité/kg/heure si l'enfant a reçu de l'insuline dans les 8 heures qui précèdent La glycémie ne doit pas diminuer de plus de 1 g/heure ou de 5.5 mmol/L (cf. TABLEAU *) Ne pas faire de bolus d'insuline La perfusion d'insuline ne doit jamais être arrêtée</p>
H2		H2	<p>PAS d'augmentation du débit d'insuline avant H3. Possibilité de diminuer cf tableau plus bas</p>
H24		H3 à H24	<p>Poursuite de l'insulinothérapie IV continue, en adaptant si besoin les débits</p>

 PMCEA	CONDUITE A TENIR EN CAS D'ACIDOCETOSE DIABETIQUE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT		050 MEP 210 PTXX 005 Version 2 Page 3 / 4
	PROTOCOLE	Diabétologie Pédiatrique	

H2 à H 24	<p>Supplémenter tous les solutés glucosés polyioniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> K⁺ : <ul style="list-style-type: none"> KCL 10 % : rajouter 1 g/L au polyionique (soit apports totaux en Potassium : 3 g/L) A adapter selon ECG (cf signes ECG dans annexe) et kaliémie mesurée (objectif entre 4 et 5,5 mmol/L) Si ECG : ondes T aplaties et/ou Kaliémie mesurée < 4 mmol/L : augmenter KCL de 2 g/l toutes les deux heures DEBIT MAXI de POTASSIUM : Ne pas dépasser 1 mmol/kg/ heure avec un maximum de 20 mmol/heure soit 1,5g/heure <p>Si l'hypokaliémie persiste malgré un débit maximum de K⁺, diminuer le débit d'insuline.</p> <ul style="list-style-type: none"> Phosphore. <p>Au cours de l'acidocétose diabétique, seules l'hypophosphorémie profonde < 0,32 mmol/L doit être traitée.</p> <p>PHOCYTAN amp 10 ml = 6,6 mmol de phosphate donc 0,66 mmol/ml.</p> <p>Dose de charge de 0,25 mmol/kg sur 6 heures à répéter après 4 à 6 heures si phosphorémie toujours < 0,3 mmol/L. Etre attentif au risque de chute de la calcémie.</p> <p>Objectifs:</p> <p>Correction lente des troubles hydro électrolytiques.</p> <p>Correction progressive de l'osmolarité avec chute < 10 mosm/L/h.</p>	<p>Adaptation du débit d'insuline :</p> <p>! toujours adapter en fonction du débit précédent</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cétonémie positive < 0,6 mmol/l en voie de M</th> <th>cétonémie positive > 0,6 mmol/l stable ou en voie de P. et/ou de perfusion vérifiée fonctionnelle</th> <th>Cétonémie négative < -0,6 mmol/l</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baisse de la glycémie < 5,5 mmol/L en 1 heure (-0,4g/l) quel que soit le niveau de glycémie</td> <td>Diminuer le débit d'insuline de 20%</td> <td>appel médecin pour conduite à tenir</td> <td>Diminuer le débit d'insuline de 20%</td> </tr> <tr> <td>Glycémie > 18 mmol/L (> 3,6g/l)</td> <td>Nepas modifier le débit d'insuline</td> <td>Augmenter le débit d'insuline de 20%</td> <td>Augmenter le débit d'insuline de 20%</td> </tr> <tr> <td>3,8-10,8 mmol/L (0,8-2,4g/l) entre Lact 2,5g/l</td> <td>ne pas modifier le débit d'insuline</td> <td>Revoir la voie de perfusion, ne pas modifier le débit d'insuline</td> <td>ne pas modifier le débit d'insuline</td> </tr> <tr> <td>Glycémie < 3,8 mmol/L (< 0,8g/l)</td> <td>Diminuer le débit d'insuline de 10%</td> <td>Revoir la voie de perfusion, ne pas modifier le débit d'insuline</td> <td>Diminuer le débit d'insuline de 20%</td> </tr> <tr> <td>Glycémie < 4,4 mmol/L (< 0,8g/l)</td> <td>3m/kg de G10% en PD + diminuer le débit d'insuline de 10%</td> <td>3m/kg de G10% en PD + diminuer le débit d'insuline de 20%</td> <td>3m/kg de G10% en IV + diminuer le débit d'insuline de 20%</td> </tr> </tbody> </table> <p>La diminution régulière de la cétonémie est un bon signe d'efficacité de la perfusion d'insuline IV. Si la cétonémie remonte en même temps que la glycémie, il faut vérifier/ changer la voie d'abord et tout le système de perfusion IV et en vérifier l'efficacité.</p>		Cétonémie positive < 0,6 mmol/l en voie de M	cétonémie positive > 0,6 mmol/l stable ou en voie de P. et/ou de perfusion vérifiée fonctionnelle	Cétonémie négative < -0,6 mmol/l	Baisse de la glycémie < 5,5 mmol/L en 1 heure (-0,4g/l) quel que soit le niveau de glycémie	Diminuer le débit d'insuline de 20%	appel médecin pour conduite à tenir	Diminuer le débit d'insuline de 20%	Glycémie > 18 mmol/L (> 3,6g/l)	Nepas modifier le débit d'insuline	Augmenter le débit d'insuline de 20%	Augmenter le débit d'insuline de 20%	3,8-10,8 mmol/L (0,8-2,4g/l) entre Lact 2,5g/l	ne pas modifier le débit d'insuline	Revoir la voie de perfusion, ne pas modifier le débit d'insuline	ne pas modifier le débit d'insuline	Glycémie < 3,8 mmol/L (< 0,8g/l)	Diminuer le débit d'insuline de 10%	Revoir la voie de perfusion, ne pas modifier le débit d'insuline	Diminuer le débit d'insuline de 20%	Glycémie < 4,4 mmol/L (< 0,8g/l)	3m/kg de G10% en PD + diminuer le débit d'insuline de 10%	3m/kg de G10% en PD + diminuer le débit d'insuline de 20%	3m/kg de G10% en IV + diminuer le débit d'insuline de 20%
	Cétonémie positive < 0,6 mmol/l en voie de M	cétonémie positive > 0,6 mmol/l stable ou en voie de P. et/ou de perfusion vérifiée fonctionnelle	Cétonémie négative < -0,6 mmol/l																							
Baisse de la glycémie < 5,5 mmol/L en 1 heure (-0,4g/l) quel que soit le niveau de glycémie	Diminuer le débit d'insuline de 20%	appel médecin pour conduite à tenir	Diminuer le débit d'insuline de 20%																							
Glycémie > 18 mmol/L (> 3,6g/l)	Nepas modifier le débit d'insuline	Augmenter le débit d'insuline de 20%	Augmenter le débit d'insuline de 20%																							
3,8-10,8 mmol/L (0,8-2,4g/l) entre Lact 2,5g/l	ne pas modifier le débit d'insuline	Revoir la voie de perfusion, ne pas modifier le débit d'insuline	ne pas modifier le débit d'insuline																							
Glycémie < 3,8 mmol/L (< 0,8g/l)	Diminuer le débit d'insuline de 10%	Revoir la voie de perfusion, ne pas modifier le débit d'insuline	Diminuer le débit d'insuline de 20%																							
Glycémie < 4,4 mmol/L (< 0,8g/l)	3m/kg de G10% en PD + diminuer le débit d'insuline de 10%	3m/kg de G10% en PD + diminuer le débit d'insuline de 20%	3m/kg de G10% en IV + diminuer le débit d'insuline de 20%																							

Si voie centrale et hyperosmolarité : discuter anticoagulation préventive

III. AU DELA DE 24 HEURES

- Laisser en Polyionique 10 % mais diminuer le débit à 1,5 - 2 L/m²/j. Parallèlement, baisser le débit d'insuline proportionnellement à la baisse des solutés puis adapter les doses d'insuline sur glycémie horaire.

- Passage en SC si :

Conscience normale
 et capacité de boire/ manger (absence de nausées, vomissements)
 et acidose corrigée : HCO₃⁻ > 15 mmol/L et PH > 7,3
 et cétonémie négative < 0,5 mmol/L.

 PMCEA	CONDUITE A TENIR EN CAS D'ACIDOCETOSE DIABETIQUE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT		050 MEP 210 PTXX 005 Version 2 Page 4 / 4
	PROTOCOLE	Diabétologie Pédiatrique	

IV. SURVEILLANCE AU COURS DES 24 PREMIÈRES HEURES DU TRAITEMENT

Compléter en temps réel la fiche de surveillance type ci-jointe toutes les heures, voire plus.

Si transfert: faire le point des volumes et insulines reçus antérieurement CHG et SAMU : en tenir compte dans les calculs et les noter dans le dossier.

- **Clinique** : conscience (score de Glasgow), céphalées, vomissements, irritabilité : examen neurologique chaque heure
FC, TA, TCR, FR, température,
Poids, état d'hydratation, diurèse (éviter sondage)
- ECG toutes les 1 à 2 heures (si hypo K : toutes les heures), scope
- Glycémie capillaire toutes les 30 minutes pendant les 2 premières heures de l'insulinothérapie IV, puis toutes les heures pendant 6 heures, puis toutes les 2 heures
- Glycosurie et cétonurie (Kétodiabur 5000 ou Kétodiatix) sur chaque miction
- Cétonémie toutes les heures ; la cétonémie doit baisser de 0.5 à 1 mmol/L/heure
Attention quand la cétonémie devient < 0.3 mmol/L et /ou que le PH se normalise, les besoins en insuline chutent rapidement : nécessité d'une surveillance rapprochée des glycémies capillaires.

Biologie : H0, H2, H4, H6, H8, H12 et H 24

Prévenir l'interne de Biochimie et obtenir les résultats dans la 1/2 heure

Glycémie, ionogramme, calcémie, et phosphorémie, urée, créatinine

GDS

Lister les symptômes devant faire donner l'alerte pour l'œdème cérébral : un flacon de mannitol doit toujours être disponible dans la chambre du patient pendant les 24 premières heures. Cf. Annexe 2 : œdème cérébral

- Agitation inattendue, désorientation, hallucinations
- Fluctuations du niveau de conscience
- Respiration anormale
- Signes neurologiques spécifiques (paralysie d'un nerf crânien)
- Désaturation
- Apparition de céphalées
- Décélération de la FC > 20/mn, non liée au sommeil ou à la réhydratation
- Augmentation de la tension artérielle
- Incontinence inappropriée pour l'âge
- Vomissements secondaires

Devant toute suspicion d'œdème cérébral, les débits de perfusion et d'insuline doivent être diminués de moitié.

(Cf. annexe 2 protocole œdème cérébral)

Ce qu'il ne faut pas faire :

- Dépasser 5L/24h de perfusion dans les 24 premières heures.
- Vouloir normaliser trop vite la glycémie.
- Faire un bolus d'insuline
- Arrêter l'insuline en cas de normalisation de la glycémie
- Oublier d'apporter du K+ ou l'arrêter devant une hyperkaliémie non vérifiée.
- Apporter des bicarbonates
- Se contenter de suivre la biologie et ne pas réexaminer l'enfant régulièrement (examen neuro ++)
- Alimenter ou faire boire l'enfant pendant toute la durée du traitement IV.
- Augmenter les doses d'insuline plusieurs fois consécutivement de 20% sans se poser de question. Ex : si la glycémie et la cétonémie ne diminuent pas, c'est que l'insuline n'est pas administrée en IV (problème de dilution de l'insuline, de voie d'abord, de pompe de perfusion, de prescription).

Références bibliographiques

1. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire.
http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2017/27-28/2017_27-28_1.html.
2. Green, A., Patterson, C. C., & EURODIAB TIGER Study Group. Europe and Diabetes. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* **44 Suppl 3**, B3-8 (2001).
3. National Diabetes Statistics Report 2020. Estimates of diabetes and its burden in the United States. (2020).
4. Choleau, C. *et al.* [Ketoacidosis at time of diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents: effect of a national prevention campaign]. *Arch Pediatr* **22**, 343–351 (2015).
5. Vanelli, M., Chiari, G., Lacava, S. & Iovane, B. Campaign for Diabetic Ketoacidosis Prevention Still Effective 8 Years Later. *Diabetes Care* **30**, e12 (2007).
6. Vanelli, M. *et al.* Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care* **22**, 7–9 (1999).
7. Diagnostic du diabète de type 1 : le cas de l'acidocétose. *Pédiatrie Pratique*
<https://www.pediatrie-pratique.com/axistv/video/diagnostic-diabete-type-1-cas-lacidocetose> (2023).
8. Cause sous-jacente du décès, 1999-2020 Formulaire de demande.
<https://wonder.cdc.gov/controller/datarequest/D76>.
9. Glaser, N. *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes* **23**, 835–856 (2022).
10. Acidocétose diabétique - Troubles endocriniens et métaboliques. *Édition professionnelle du Manuel MSD* <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9-et-troubles-du-m%C3%A9tabolisme-glucidique/acidoc%C3%A9tose-diab%C3%A9tique>.
11. Ayed, S. *et al.* Les pièges de l'acidocétose diabétique. *Réanimation* **24**, 668–687 (2015).
12. Ugale, J., Mata, A., Meert, K. L. & Sarnaik, A. P. Measured degree of dehydration in children and adolescents with type 1 diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* **13**, e103-107 (2012).
13. Pasquel, F. J. *et al.* Clinical Outcomes in Patients With Isolated or Combined Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Retrospective, Hospital-Based Cohort Study. *Diabetes Care* **43**, 349–357 (2020).

14. Edge, J. A. *et al.* The UK case–control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* **49**, 2002–2009 (2006).
15. Burghen, G. A., Etteldorf, J. N., Fisher, J. N. & Kitabchi, A. Q. Comparison of High-Dose and Low-Dose Insulin by Continuous Intravenous Infusion in the Treatment of Diabetic Ketoacidosis in Children. *Diabetes Care* **3**, 15–20 (1980).
16. Lindsay, R. & Bolte, R. G. The use of an insulin bolus in low-dose insulin infusion for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care* **5**, 77–79 (1989).
17. Wilson, H. K., Keuer, S. P., Lea, A. S., Boyd, A. E. & Eknoyan, G. Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* **142**, 517–520 (1982).
18. Clerbaux, T., Reynaert, M., Willems, E. & Frans, A. Effect of phosphate on oxygen-hemoglobin affinity, diphosphoglycerate and blood gases during recovery from diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med* **15**, 495–498 (1989).
19. Bureau, M. A. *et al.* Cerebral hypoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. *The Journal of Pediatrics* **96**, 968–973 (1980).
20. Wolfsdorf, J. *et al.* Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* **10**, 118–133 (2009).
21. Glaser, N. *et al.* Risk Factors for Cerebral Edema in Children with Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med* **344**, 264–269 (2001).
22. Glaser, N. S. *et al.* Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* **7**, 75–80 (2006).
23. Bailly-Salin, J., Afanetti, M. & Chevret, L. Œdème cérébral aigu au cours de l’acidocétose diabétique de l’enfant. *Médecine Intensive Réanimation* **21**, 606–612 (2012).
24. Lawrence, S. E., Cummings, E. A., Gaboury, I. & Daneman, D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *The Journal of Pediatrics* **146**, 688–692 (2005).
25. Brown, T. B. Cerebral oedema in childhood diabetic ketoacidosis: Is treatment a factor? *Emergency Medicine Journal* **21**, 141–144 (2004).
26. Kuppermann, N. *et al.* Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med* **378**, 2275–2287 (2018).
27. Hansen, G., Sellers, E. A. C., Beer, D. L., Vallance, J. K. & Clark, I. Optic Nerve Sheath Diameter Ultrasonography in Pediatric Patients with Diabetic Ketoacidosis. *Can J Diabetes* **40**, 126–130 (2016).
28. Zee-Cheng, J. E., Webber, E. C. & Abu-Sultaneh, S. Adherence to pediatric diabetic ketoacidosis guidelines by community emergency departments’ providers. *Int J Emerg Med* **10**, 11 (2017).
29. CP067.pdf.

30. Bogale, K. T., Hale, D. E., Schaefer, E. & Bangalore Krishna, K. Prevalence and factors associated with diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: A report from a tertiary medical center in Central Pennsylvania. *Endocrinol Diabetes Metab* **4**, e00186 (2020).
31. Elgenidy, A. *et al.* Incidence of diabetic ketoacidosis during COVID-19 pandemic: a meta-analysis of 124,597 children with diabetes. *Pediatr Res* **93**, 1149–1160 (2023).
32. Rosenbloom, A. L. Intracerebral Crises During Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Care* **13**, 22–33 (1990).
33. Komulainen, J. *et al.* Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care* **22**, 1950–1955 (1999).
34. Agrawal, S. *et al.* Pediatric Diabetic Ketoacidosis With Hyperosmolarity: Clinical Characteristics and Outcomes. *Endocr Pract* **24**, 726–732 (2018).
35. Veverka, M. *et al.* A Pediatric Diabetic Ketoacidosis Management Protocol Incorporating a Two-Bag Intravenous Fluid System Decreases Duration of Intravenous Insulin Therapy. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics* **21**, 512–517 (2016).
36. von Oettingen, J. E., Rhodes, E. T. & Wolfsdorf, J. I. Resolution of ketoacidosis in children with new onset diabetes: Evaluation of various definitions. *Diabetes Res Clin Pract* **135**, 76–84 (2018).
37. So, T.-Y. & Grunewalder, E. Evaluation of the two-bag system for fluid management in pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Pharmacol Ther* **14**, 100–105 (2009).
38. Razavi, Z. Comparison of subcutaneous insulin aspart and intravenous regular insulin for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in pediatric patients - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29797212/>.
39. Rewers, A. *et al.* Effects of Fluid Rehydration Strategy on Correction of Acidosis and Electrolyte Abnormalities in Children With Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Care* **44**, 2061–2068 (2021).
40. Basnet, S., Venepalli, P. K., Andoh, J., Verhulst, S. & Koirala, J. Effect of normal saline and half normal saline on serum electrolytes during recovery phase of diabetic ketoacidosis. *J Intensive Care Med* **29**, 38–42 (2014).
41. Ghetti, S., Lee, J. K., Sims, C. E., DeMaster, D. M. & Glaser, N. S. Diabetic Ketoacidosis and Memory Dysfunction in Children with Type 1 Diabetes. *The Journal of Pediatrics* **156**, 109–114 (2010).
42. Vavilala, M. S. Treating Cerebral Edema in Diabetic Ketoacidosis: Caveats in Extrapolating from Traumatic Brain Injury. *Pediatr Crit Care Med* **14**, 10.1097/PCC.0b013e31829f6c77 (2013).

Table des matières

Sommaire	1
Listes des abréviations	3
I. Introduction	5
1. Diabète en pédiatrie : un enjeu de santé publique	5
1.1 Le diabète de l'enfant dans le monde.....	5
1.2 Le diabète de l'enfant en France.....	6
1.3 Acidocétose à la découverte	7
1.4 Diabète et morbi mortalité	8
2. Définition et physiopathologie de l'acidocétose	9
3. Diagnostic clinique et biologique	10
4. Prise en charge selon l'ISPAD	11
4.1 Réhydratation hydrosodée.....	12
4.2 Supplémentation potassique	12
4.3 Insulinothérapie	13
4.4 Supplémentation en phosphate.....	14
4.5 Correction de l'acidose.....	14
4.6 Surveillance du traitement et des complications.....	14
5. Prise en charge et prévention de l'œdème cérébral	15
6. Intérêt d'une prise en charge protocolisée et uniformisée	18
7. Problématique	19
II. Méthode	21
1. Type d'étude	21
2. Objectifs	21
3. Population étudiée	21
4. Protocoles utilisés.....	22
5. Recueil des données.....	25
6. Analyses statistiques	25
III. Résultats	27
1. Caractéristiques de la population.....	27
1.1 Caractéristiques générales	26
1.2 Sévérité de l'acidocétose.....	29
1.3 Critères de réanimation.....	30
2. Analyse de la prise en charge	31
2.1 Gestion de l'insulinothérapie	31
2.1.1 Introduction de l'insulinothérapie	31
2.1.2 Adaptation de l'insulinothérapie	31
2.1.3 Dose totale d'insuline utilisée.....	32
2.1.4 Variation glycémique en fonction du débit d'insuline les six premières heures	32
2.2 Temps de normalisation des critères permettant un relais sous cutané	33

2.2.1	Normalisation du pH.....	33
2.2.2	Négativation de la cétone	33
2.2.3	Normalisation du taux de bicarbonates.....	34
2.3	Durées sous insulinothérapie intraveineuse	35
2.4	Comparaison durée sous insulinothérapie intraveineuse et temps de normalisation des critères permettant un relai sous cutané	36
2.5	Durée d'hospitalisation en réanimation.....	37
3.	Complications.....	37
3.1	Hypoglycémies et troubles hydroélectrolytiques.....	38
3.2	Suspicion d'œdème cérébral	39
3.3	Décès	39
4.	Comparaison de la prise en charge en fonction de la mise à jour du protocole.....	40
4.1	Caractéristiques générales	40
4.2	Gestion de l'insulinothérapie	41
4.2.1	Introduction et adaptation de l'insulinothérapie	41
4.2.2	Variation glycémique en fonction du débit d'insuline les six premières heures	42
4.3	Temps de normalisation des critères permettant un relai sous cutané	43
4.4	Durée sous insulinothérapie intraveineuse et durée d'hospitalisation en réanimation.....	43
5.	Complications.....	44
IV.	Discussion	45
V.	Conclusion	57
Annexes		59
Références bibliographiques		63
Table des matières		67

RÉSUMÉ

Nom – Prénom : Richard Mylène

Thèse soutenue le : 2 octobre 2023

Titre de la thèse : Analyse de la prise en charge des acidocétoses diabétiques inaugurales en pédiatrie à Besançon

Résumé :

En France, 1 enfant sur 700 est atteint d'un diabète de type 1. Malgré les différentes campagnes de prévention, l'acidocétose reste le mode principal de découverte. L'acidocétose est responsable d'une importante morbi mortalité. A partir des recommandations régulières de l'ISPAD, il semblerait que chaque centre actualise son propre protocole comme c'est le cas à Besançon. L'objectif principal de notre étude était d'analyser la prise en charge des acidocétoses diabétiques inaugurales en pédiatrie à Besançon. Nous avons inclus rétrospectivement 77 enfants de 2018 à 2022 dont 54 en réanimation. L'âge médian était de 9.4 ans. L'HbA1c médian était de 12.10% avec un pH à 7.17. La durée médiane sous insulinothérapie intraveineuse était de 29 heures. Nous avons 3,9% d'hypokaliémies sévères et 3 suspicions d'œdèmes cérébraux. Aucun décès n'a été répertorié. Depuis les dernières modifications du protocole en 2022, nous constatons une diminution significative de la durée d'insulinothérapie intraveineuse, du temps d'hospitalisation en réanimation ainsi qu'une diminution significative de la dose totale d'insuline administrée et du nombre d'hypoglycémies. A travers cette étude, nous avons pu analyser la prise en charge des acidocétoses diabétiques inaugurales en pédiatrie à Besançon et mettre en évidence l'importance de la mise à jour régulière des protocoles locaux en accord avec les dernières recommandations.

Mots clés : diabète de l'enfant, acidocétose, analyse des pratiques, protocole, insulinothérapie