

Les pièges de l'acidocétose diabétique

Diabetic Ketoacidosis Traps

S. Ayed · A. Bouguerba · P. Ahmed · J. Barchaz · M. Boukari · D. Goldgran-Toledano · C. Bornstain · F. Vincent

Reçu le 5 juin 2015 ; accepté le 2 septembre 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé L'acidocétose diabétique résulte le plus souvent d'une carence absolue en insuline, fréquemment associée à une hypersécrétion d'hormones hyperglycémiantes et de céto-gènes (principalement le glucagon). Le terme de cédoacitose (CDA) semble plus approprié pour désigner ce syndrome, la perturbation métabolique initiale et prédominante étant la cétose. La présentation classique est celle d'une triade associant hyperglycémie, acidose métabolique et forte concentration de corps cétoniques. De même que pour le diabète, son incidence est en constante augmentation, avec l'apparition de nouvelles formes cliniques. Elle peut engager le pronostic vital en raison de troubles cliniques et biologiques graves et des complications associées au traitement (œdème cérébral, détresse respiratoire aiguë, hypokaliémie, hypophosphatémie). Toutefois, la mortalité observée est faible et, la plupart du temps, le décès est lié au facteur déclenchant. Pour cette raison, l'admission de ces patients en réanimation est encore débattue. Fait intéressant, en l'absence d'essais randomisés, il n'y a pas de donnée montrant d'impact du niveau de soins sur la mortalité. Des recommandations sur la prise en charge thérapeutique sont régulièrement actualisées. Leur effet sur les résultats cliniques n'est pas démontré, l'adhésion des personnels à ces recommandations étant souvent médiocre. Cependant, la mise en œuvre d'un protocole « local » semble plus efficace pour diminuer d'une part la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital et d'autre part éviter des erreurs liées à une prise en charge diagnostique et/ou thérapeutique inappropriée. L'objectif de cette revue est de mettre en évidence les erreurs à éviter dans la prise en charge de cette pathologie, en réanimation ou en unité de surveillance continue (USC).

Mots clés Acidocétose · Analogues de l'insuline · Bêtahydroxybutyrate · Gaz du sang

Abstract Diabetic ketoacidosis often results from an absolute insulin deficiency frequently associated with hypersecretion and hyperglycemic ketogenic hormones (mainly glucagon). The term ketoacidosis seems the most appropriate to describe this syndrome at initial stage and the term ketosis at the predominant metabolic disturbance stage. The classic triad of presentation combines hyperglycemia, metabolic acidosis, and a high concentration of ketones. As with diabetes, the incidence of this condition is increasing with the emergence of new clinical forms. It can be life threatening due to severe clinical and biological disorders and complications associated with treatment (such as cerebral edema, acute respiratory distress, hypokalemia, and hypophosphatemia). However, the observed mortality is low and, for this reason, the admission of patients with diabetic ketoacidosis to intensive care unit (ICU) is still debated. Interestingly, in the absence of randomized trials, there is no data showing the impact of the level of care on mortality. Recommendations on the therapeutic management are regularly updated; however, their effect on clinical outcomes is not clear, because adherence to these recommendations is often poor. The implementation of a "local" protocol may be more effective in decreasing the length of ICU and hospital stay and avoid diagnosis-related errors and/or inappropriate treatment. The objective of this article is to highlight pitfalls in the disease management, particularly in the ICU.

Keywords Ketoacidosis · Insulin analogues · Beta-hydroxybutyrate · Blood gases

Introduction

L'acidocétose diabétique résulte le plus souvent d'une carence absolue en insuline, fréquemment associée à hypersécrétion d'hormones hyperglycémiantes et de céto-gènes (principalement le glucagon). Le terme de cédoacitose (CDA) semble plus approprié pour désigner ce syndrome, la perturbation métabolique initiale et prédominante étant la cétose.

S. Ayed · A. Bouguerba · P. Ahmed · J. Barchaz · M. Boukari · D. Goldgran-Toledano · C. Bornstain · F. Vincent (✉)
Groupe hospitalier intercommunal Le Raincy-Montfermeil,
10, avenue du Général-Leclerc, F-93370 Montfermeil, France
e-mail : frncsvnt@aol.com

La présentation classique est celle d'une triade associant hyperglycémie, acidose métabolique et forte concentration de corps cétoniques. Elle est une cause fréquente d'hospitalisation des patients diabétiques, que ceux-ci soient insulino-dépendants ou non. Malgré une meilleure prise en charge de cette pathologie chronique, le nombre d'hospitalisations pour CDA diabétique est passé, aux États-Unis, de 80 000 en 1988 à 140 000 en 2009, représentant 0,7 % des hospitalisations chez les diabétiques (rapport CDC 2014). Le coût moyen du traitement d'un seul épisode est aux États-Unis de 6 500–7 500 \$, soit environ 25 % du total des dépenses de soins des patients atteints de diabète de type 1 [1]. Ces chiffres ne tiennent pas compte des coûts découlant des arrêts de travail. De nombreux patients adressés initialement aux urgences sont admis en réanimation ou en unité de surveillance continue (USC). Dans la dernière décennie, il y a eu une amélioration significative de la survie des patients souffrant de CDA dans les pays développés. La mortalité est actuellement inférieure à 1 %, y compris chez les patients les plus âgés [2]. L'amélioration de l'éducation des diabétiques et l'introduction de protocoles standardisés de prise en charge de la CDA diabétique pourraient expliquer cette amélioration, que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte [2–6]. La mortalité peut cependant continuer à excéder 5 % chez certains groupes de patients, le décès étant alors lié au terrain sous-jacent (comorbidités, facteur déclenchant) [7]. De nombreuses recommandations concernant le diagnostic et le traitement de la CDA diabétique ont été publiées [8–11]. Cependant, celles-ci sont souvent mal connues ou mal appliquées. Ainsi, une étude de pratique réalisée au Danemark en 2003 démontre une extrême variabilité interservices concernant tant les critères diagnostiques que les protocoles de réhydratation [12].

Épidémiologie

L'incidence de la CDA diabétique est de l'ordre de dix à 15 pour 10 000 diabétiques par an. Elle a augmenté de 30 % au cours de la dernière décennie aux États-Unis. Cette augmentation, en particulier aux États-Unis, mais aussi en Suède, est due à la survenue de CDA diabétique chez des diabétiques de type 2, qui représentent maintenant un tiers des cas [8,13].

Nouvelles causes de CDA diabétique

Diabète de type 1 fulminant

Le diabète de type 1 fulminant a été initialement décrit au Japon, et l'essentiel des cas a été observé chez des patients originaires d'Extrême-Orient ou d'Asie du Sud-Est [14,15]. Il est défini comme un diabète de type 1, dans lequel le pro-

cessus de destruction des cellules bêta du pancréas, la progression de l'hyperglycémie et la survenue d'une CDA diabétique sont extrêmement rapides (Tableau 1) [15]. Il est caractérisé par l'extrême brutalité de son installation, avec un délai de quelques jours entre les premiers symptômes et la CDA, avec troubles de conscience présents dans 45,2 % des cas, soit beaucoup plus que pour les autres formes [15]. La cétonémie est constante, associée à un pH inférieur à 7,35 dans plus de 90 % des cas. Chez 70 % des patients, des symptômes pseudogrippaux (fièvre, myalgies, symptômes respiratoires, etc.) ou gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées et/ou vomissements, etc.) précèdent son apparition. Une des caractéristiques, témoignant de la brutalité d'installation, est le contraste entre la glycémie, souvent très élevée à l'admission, et l'hémoglobine glyquée, qui est normale. Dans 98 % des cas, une élévation des taux sériques d'enzymes pancréatiques (amylase, lipase ou élastase-1) est observée, le plus souvent sans signe radiologique de pancréatite aiguë. Les autoanticorps associés au diabète de type 1 sont habituellement absents. Ce type de diabète représente près de 20 % des CDA diabétiques inaugurales au Japon et en Corée, la majorité des cas étant observées après la puberté [15]. Il est exceptionnel chez les Caucasiens [16]. Chez la femme enceinte, il survient au cours du troisième trimestre ou immédiatement après l'accouchement (cf. chapitre dédié).

Diabète de type 2 cétosique

Le diabète de type 2 cétosique a été décrit à la fin des années 1980 chez des adolescents obèses noirs américains souffrant de CDA diabétiques évoluant rapidement vers la rémission

Tableau 1 Critères diagnostiques de diabète fulminant de type 1 chez un patient non connu diabétique (adapté de Hanafusa et Imagawa [15]).

Éléments suggérant fortement le diagnostic de diabète de type 1 fulminant

Cétose ou CDA dans la semaine suivant l'apparition des symptômes d'hyperglycémie
Glycémie ≥ 16 mmol/l ($> 2,88$ g/l) à la première visite

Critères diagnostiques définitifs de diabète de type 1 fulminant (trois critères présents)

Apparition de cétose diabétique ou de véritable CDA dans les sept jours après l'apparition des symptômes d'hyperglycémie (cétonémie et/ou cétonurie présente à la première visite)
Glycémie ≥ 16 mmol/l ($> 2,88$ g/l) et hémoglobine glyquée $< 8,5$ % à la première visite
Peptide-C urinaire 10 $\mu\text{g}/\text{j}$ ou taux sérique à jeun $< 0,3$ ng/ml ($< 0,10$ nmol/l) et $< 0,5$ ng/ml ($< 0,17$ nmol/l) en postprandial ou après test au glucagon

de l'insulinodépendance [17]. Il a ensuite été largement décrit chez des patients d'origine africaine (y compris antillais) [18]. Cette entité est amenée à devenir de plus en plus fréquente. Ainsi, probablement en relation avec l'obésité, dans certains groupes ethniques des métropoles des États-Unis, et ce dès l'âge de dix ans, la moitié des nouveaux cas de diabète sont des diabètes de type 2, autrefois appelé diabète de la maturité [19]. Bien que ces patients se présentent souvent sous la forme d'une CDA diabétique grave, 76 % redeviennent indépendants des injections d'insuline en quelques semaines [18]. Cependant, les rechutes de CDA, précédées par un déséquilibre glycémique, ont été rapportées chez 90 % des patients dans les dix ans suivant la présentation inaugurale [18]. Ce phénomène se mondialise. Ainsi à Taïwan ou en Chine, la proportion de patients souffrant de diabète de type 2 peut actuellement atteindre jusqu'à plus des deux tiers des admissions hospitalières pour CDA diabétiques [2,20].

Diagnostic

Gaz du sang veineux ou artériels ?

Si le consensus nord-américain ne fait référence qu'au pH artériel, de nombreux travaux suggèrent que la mesure du pH veineux est adaptée à la prise en charge diagnostique et thérapeutique des CDA diabétiques, évitant ainsi les prélèvements artériels répétés, cela étant confirmé par le consensus britannique [21,22]. Des données récentes démontrent que les différences entre les pH veineux et artériels sont de 0,02 à 0,15 et celles entre les bicarbonates artériels et veineux de 1,88 mmol/l [23,24]. Une étude montre que sur une gamme de pH de 7,0 à 7,5, la différence entre pH artériel et pH veineux est inférieure à 0,08 dans 95 % des cas, la différence moyenne étant de 0,03. Cela permet d'affirmer que la mesure du pH veineux est tout à fait suffisante dans le contexte de la CDA diabétique [25]. Une autre étude rapporte même l'absence d'intérêt de prélèvement de gaz du sang, artériel ou veineux, le pH pouvant être déduit suivant une équation validée, à partir des bicarbonates mesurés sur l'ionogramme plasmatique ($[pH = 6,97 + (0,0163 \times \text{bicarbonates})]$; sensibilité : 95 % ; adéquation : 92 %) [26]. La lactacidémie est fréquemment augmentée au cours de la CDA diabétique, indépendamment du facteur déclenchant [27-29]. Diverses études ont signalé la présence d'une corrélation positive entre les taux de glucose et de cétonémie (β -hydroxybutyrate), d'une part, et la lactacidémie, d'autre part. Un travail récent retrouvait une prévalence de 68 % de lactacidémie supérieure à 2,5 mmol/l à l'admission, dont 40 % supérieurs à 4 mmol/l [27]. La présence d'une hyperlactacidémie n'était pas associée à un séjour plus long en soins intensifs ou à l'hôpital. Les résultats de l'étude prospective

indonésienne de Suwanto et al. sont discutables [29]. Elle mettait en évidence une corrélation positive entre le taux de lactates et la mortalité à cinq jours. Cependant, celle-ci était de 40 %, alors qu'elle est habituellement inférieure à 1 % dans les mêmes circonstances [30]. La présence de lactates peut être responsable d'une sous-estimation de la cétonémie et donc d'erreurs dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique [31]. Leur mesure peut également être réalisée sur sang veineux. Ainsi, la réalisation de gaz du sang artériel ne paraît plus justifiée tant pour le diagnostic que le suivi thérapeutique.

Cétoacidoses non diabétiques

Des erreurs diagnostiques sont fréquentes et peuvent conduire à des erreurs thérapeutiques et par conséquent s'associer à une augmentation de la morbimortalité.

Cédoacidose alcoolique (CDAA)

C'est le principal diagnostic différentiel devant être évoqué devant une acidose avec cétonémie sans hyperglycémie chez un patient alcoolique chronique [32]. Suite à la description initiale faite par Dillon aux États-Unis en 1940, la CDAA est restée méconnue, et la première observation rapportée en Europe date de 1986 [33]. Son épidémiologie est difficile à apprécier, mais tant les données de De Marchi et Cecchin, qui rapportent une CDAA, le plus souvent discrète, chez près de la moitié des patients alcooliques chroniques hospitalisés en vue d'un sevrage éthylique, que celles de Cooperman et al., qui rapportent aux États-Unis près d'un cas de CDAA pour quatre cas de CDA diabétiques, suggèrent que l'incidence est probablement largement sous-estimée [34,35]. Plus récemment, une étude prospective incluant 1 588 Japonais hommes alcooliques chroniques, âgés de plus de 40 ans, hospitalisés dans un centre de sevrage, retrouvait 14 jours après leur dernière consommation d'alcool que 34 % avaient une cétonurie [36]. Celle-ci était associée à des stigmates d'insuffisance hépatocellulaire, à un génotype HLA ADH1B*1/*1, à la consommation de whisky ou de shōchū (alcool de riz, d'orge, de sarrasin ou de pomme de terre), à l'existence d'une hypoglycémie, à un indice de masse corporelle inférieur à la normale et à un tabagisme actif. L'association à une acidose n'était cependant pas rapportée dans ce travail.

La CDAA survient typiquement chez des patients souffrant d'éthylisme chronique, qui, suite à une augmentation récente de leur consommation d'alcool, présentent une intolérance digestive responsable d'une période de jeûne et plus souvent d'une abstinence. Ces éléments constituent autant de critères anamnétiques qu'il est important de rechercher. Il existe parfois une hépatite et/ou une pancréatite alcoolique associée(s). Les troubles de la conscience sont décrits dans environ 15 % des cas.

Les troubles de l'équilibre acidobasique rencontrés dans la CDAA sont souvent mixtes, en raison des affections intercurrentes [37]. L'acidose est inconstante. Le pH est normal dans près de 30 % des cas, et une alcalose peut même exister dans 15 % des cas. Cette dernière est consécutive aux troubles digestifs et à l'hypovolémie induite, parfois aggravée par une alcalose respiratoire provoquée par la symptomatologie abdominale douloureuse, voire par un éventuel sevrage éthylique. L'élévation du trou anionique est par contre constante. Une hyperlactacidémie modérée (< 5 mmol/l) est fréquente. Une acidose lactique plus importante impose la recherche et le traitement d'une pathologie concomitante, telle qu'une hypoxie tissulaire, un déficit en thiamine ou un sepsis sévère [38].

La glycémie est le plus souvent normale ou que très légèrement augmentée. L'hypoglycémie, rapportée dans 8 à 39 % des cas, est corrélée à la présence d'éthanol dans le sang [32,39]. Une hyperglycémie a cependant été observée chez 11 % d'une série rapportée par Wrenn et al., ce qui peut compliquer le diagnostic et la thérapeutique [40].

De nombreuses anomalies hydroélectrolytiques sont décrites, et leur présence doit être soigneusement vérifiée et contrôlée, car elles peuvent être à l'origine d'arythmies potentiellement mortelles s'il existe une cardiomyopathie éthylique jusqu'alors méconnue. La natrémie est habituellement normale, sauf en cas de vomissements importants, où elle peut être diminuée. Bien qu'une déplétion en potassium, en magnésium et surtout en phosphates soit fréquente chez les alcooliques chroniques, on ne la retrouve que dans 20 à 25 % des cas à l'admission [40]. Dans ces cas, il existe un risque majeur d'hypokaliémie si une insulinothérapie non justifiée est débutée. Une hyperphosphatémie et une hyperkaliémie sont retrouvées dans 25 et 15 % des cas respectivement [40]. L'hypophosphatémie est par contre habituelle dans les 24 premières heures suivant le début du traitement [40].

Il s'agit, comme lors de la CDA diabétique, d'une urgence diagnostique et thérapeutique [32,41,42]. Le traitement consiste à réhydrater les patients à l'aide de solutés glucosés et salins isotoniques et de substituer les déficits électrolytiques en cas de carence avérée [32,41,42]. L'administration de thiamine doit être systématique afin de prévenir les conséquences neurologiques éventuelles (encéphalopathie de Gayet-Wernicke). L'administration d'insuline est contre-indiquée, car elle comporte un risque élevé d'hypoglycémie, particulièrement grave compte tenu de la déplétion des stocks de glycogène et de l'inhibition de la néoglucogénèse. Généralement, les normalisations cliniques et biologiques sont plus rapides dans la CDAA que dans la CDA diabétique [43].

Cétoacidose de jeûne

Une cétose modérée apparaît en cas de jeûne. Elle est la conséquence du déficit en glucose et de la mobilisation des

acides gras libres. Sa survenue nécessite un jeûne d'au moins deux à trois semaines. La cétonémie est en général modérément élevée et le pH supérieur à 7,3 [44]. Elle peut engager le pronostic vital si elle survient au cours de la grossesse, d'un exercice physique intense, d'une hyperthyroïdie non diagnostiquée, d'une période de jeûne très prolongée ou d'une pancréatite [45-49]. Au cours de la grossesse, une période même courte de jeûne peut favoriser le développement d'une CDA de jeûne en l'absence de diabète (cf. chapitre dédié) [50]. Le traitement repose sur la réhydratation et l'apport de soluté glucosé, la correction des troubles électrolytiques, l'apport vitaminique (thiamine), sans administration d'insuline [44,51].

Cétoacidose diabétique sans hyperglycémie

C'est une entité moins connue de la CDA diabétique et qui peut passer inaperçue lors de la présentation initiale. Elle a été décrite pour la première fois chez les adultes par Munro et al. en 1973, après analyse de 211 épisodes de CDA diabétiques. Parmi ceux-ci, 37 étaient décrits comme euglycémiques (glycémie inférieure ou égale à 3 g/l) [52]. Son incidence est estimée entre 0,8 et 1,1 % de toutes les CDA diabétiques [53]. Elle existe surtout chez les diabétiques de type 1, mais peut se rencontrer au cours du diabète de type 2 et du diabète gestationnel. Les facteurs déclenchants sont une diminution des apports caloriques, comme au cours des syndromes dépressifs sévères, du jeûne, des vomissements persistants et de la grossesse. La présence d'une hypertriglycéridémie marquée peut être responsable de pseudonormoglycémie à la phase initiale [54]. Le traitement est fondé sur l'insulinothérapie, la réhydratation et la correction des troubles électrolytiques.

Nouveaux antidiabétiques oraux (inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2, SGLT2i)

De nouveaux antidiabétiques oraux sont disponibles, inhibant le cotransporteur sodium-glucose de type 2 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin), utilisés principalement chez les diabétiques de type 2, plus rarement chez ceux de type 1. Ils ont été rapportés comme responsables de CDA, et ce non exceptionnellement [55]. Une alerte de la Food and Drug Administration a été publiée en mai 2015 pour souligner les facteurs de risque et les règles de prescription, principalement la non-prescription chez les diabétiques de type 1 [56].

Autres

On évoquera enfin les fausses CDA, observées chez des patients qui s'appliquent des crèmes éclaircissantes, dont un composant interfère avec le dosage de la glycémie et du

3-β-hydroxybutyrate (β-OHB), les valeurs plasmatiques et urinaires étant alors normales [57].

Facteurs déclenchants à ne pas manquer

La cause la plus fréquente est l'arrêt de l'insulinothérapie, que celui-ci soit lié à un oubli, à une mauvaise compréhension du traitement ou à une pathologie intercurrente [58] (Tableau 2). Les infections sont la seconde cause, parfois difficiles à mettre en évidence, d'autant que l'existence d'une hyperleucocytose, habituellement inférieure à 15 g/l, est fréquente [59,60]. Lorsque celle-ci dépasse 25 g/l, elle en est très évocatrice [61]. Dans l'étude d'Azoulay et al., trois facteurs étaient associés en analyse multivariée à l'existence d'une infection évolutive chez 113 patients hospitalisés en réanimation pour CDA diabétique (123 hospitalisations) : sexe féminin (odds ratio [OR] : 2,31 ; intervalle de confiance

à 95 % [IC 95 %] : 1,05–5,35), existence de signes neurologiques à l'admission (OR : 2,83 ; IC 95 % : 1,18–6,8) et absence de disparition de la cétonurie dans les 12 heures suivant la prise en charge (OR : 3,73 ; IC 95 % : 1,58–9,09) [59]. Une pancréatite aiguë, une ischémie myocardique, généralement silencieuse chez le diabétique, ainsi qu'un accident vasculaire cérébral peuvent être des facteurs déclenchants. L'instauration d'une corticothérapie ou l'introduction récente d'un traitement par thiazidiques, dobutamine, β₂ mimétiques ou d'antipsychotiques de deuxième génération – dits atypiques, principalement l'olanzapine et la clozapine – peuvent aussi augmenter les besoins en insuline et précipiter le passage vers la CDA diabétique [8,62,63]. Il faut souligner le caractère extrêmement grave, souvent de pronostic fatal, des CDA diabétiques déclenchées par ces antipsychotiques [63-66]. La prise de cocaïne a été associée à des CDA diabétiques répétées [67].

Tableau 2 Facteurs déclenchants de CDA diabétiques

Références	Pays	Publication	n ^a	Infection (%)	Erreur ou arrêt de traitement hypoglycémiant (%)	Pathologie cardiovasculaire (%)	Diabète inaugural (%)	Non déterminé (%)	Autres (%)
[171] ^b	Arabie Saoudite	2000	167	43,1	52,7	1,8	20,9	14,4	7,8
[59] ^{b,c}	France	2001	123	41,5	24,3	5,7	?	15,5	133
[172] ^b	Arabie Saoudite	2002	78	28	54,4	1,5	17,7	5,9	0
[173]	États-Unis	2003	219	25,1 %	41,1 %	3,2 %	16,9 %	10,0	3,7
[174] ^e	Corée du Sud	2005	123	23,6	32,5	0	33,6	2,3	84
[175] ^f	Chine	2005	148	31,7	27,7	0	18,2	16,1	6
[176] ^g	États-Unis	2007	219	26	53,5	2,3	0	0	18,2
[2] ^f	Taïwan	2010	148	31,7	27,7	0,7	0	16,2	23,7
[177]	Brésil	2012	80	25	39	0	20	8,8	7,2
[20] ^g	Chine	2012	263	39,2	25,5	0	0	25,9	9,4
[178]	Israël	2012	220	32,7	39,1	0	0	21,8	6,4
[179]	Liban	2015	115	48	24	0	0	21	8
[180] ^{b,h}	Mexique	2015	18	38,8	44,4	0	0	0	16,6

^a Nombre d'hospitalisations, plusieurs hospitalisations possibles pour un patient.

^b Plusieurs possibles ; somme > 100 %.

^c Patients tous hospitalisés en réanimation.

^d Ivresse aiguë : 1,6 %.

^e Ivresse aiguë : 5,7 %.

^f Diabète de type 1 : 100 %.

^g 97 % Afro-Américains ou Hispaniques ; Diabète de type 2 : 32 %.

^f Diabète de type 2 : 79,5 %.

^g Diabète de type 2 : 67,7 %.

^h Diabète de type 2 : 100 % ; pH admission < 6,9.

L'enquête étiologique anamnestique, clinique et paraclinique devra ainsi être extrêmement rigoureuse (Tableau 3). Il faut toujours considérer et prendre en charge l'existence d'une affection causale, indépendamment d'un arrêt de l'insuline ou d'un diabète inaugural. L'existence de douleurs abdominales, nausées, vomissements chez le patient diabétique doit faire rechercher une CDA. Ces symptômes sont corrélés à la sévérité de l'acidose, mais pas au degré d'hyperglycémie ou de déshydratation [68]. Il faut cependant être vigilant à ne pas les rapporter trop hâtivement à l'acidose, particulièrement chez les patients les plus jeunes ou n'ayant qu'une acidose modérée [68]. Des élévations non spécifiques de l'amylase et de la lipase se produisent dans 16 à 25 % des cas avec un pic à la 12^e-24^e heure [69,70]. L'élévation de l'amylase est corrélée avec le pH et l'osmolalité plasmatique, celle de la lipase uniquement avec l'osmolalité. Ainsi, le diagnostic de pancréatite aiguë ne peut être retenu sur la seule augmentation de ces enzymes, même lorsque trois fois supérieurs à la normale.

Tableau 3 Facteurs déclenchants à rechercher systématiquement (adapté de [121])

Manque d'insuline	Erreur de dosage, saut d'injection, oubli... Interruption intentionnelle de l'insuline chez des patients souffrant de troubles alimentaires, l'insuline entraînant un gain de poids Dysfonctionnement de pompe à insuline
Pathologie intercurrente	Infection, quels que soient le site et la sévérité Ischémie myocardique Accident vasculaire cérébral Pancréatite aiguë Traumatisme
Grossesse	
Médicaments	Corticostéroïdes β-2 mimétiques : dobutamine, salbutamol, terbutaline Antipsychotiques atypiques : clozapine, olanzapine, rispéridone, quétiapine, zotépine, amisulpride, ziprasidone, aripiprazole Thiazidiques Pentamidine
Intoxications	Ivresse aiguë Cocaïne Amphétamines
CDA inaugurale	Diabète (types 1 et 2 +++) Acromégalie Phéochromocytome Syndrome de Cushing

Traitement

Plusieurs étapes importantes doivent être respectées dans les premiers stades de la prise en charge (le plus souvent aux urgences) des patients souffrant de CDA diabétique :

- réaliser les prélèvements biologiques avant l'initiation de la réhydratation ;
- perfuser un litre de soluté salé isotonique de 0,9 % en une heure après le prélèvement d'échantillons sanguins initiaux ;
- s'assurer d'une kaliémie supérieure à 3,5 mmol/l avant l'initiation de l'insulinothérapie, élément souvent négligé ;
- initier le traitement par l'insuline seulement lorsque les étapes 1-3 sont exécutées. De fait, dans les premières heures, le plus important est la réhydratation. Il a été démontré qu'au début de la prise en charge, la simple perfusion de sérum salé isotonique, sans insuline, est capable d'améliorer la glycémie et le pH (amélioration de la perfusion tissulaire, diminution de l'hyperlactacidémie, amélioration de la perfusion rénale favorisant l'excrétion de glucose, de corps cétoniques et diminution de l'osmolalité plasmatique par baisse de la glycémie) [9,71,72]. L'insulinothérapie ne fait donc pas partie des thérapeutiques à mettre en œuvre en urgence.

Les grands principes sont résumés dans le Tableau 4.

Lieu d'hospitalisation ?

La question essentielle est : quel patient souffrant de CDA diabétique doit être hospitalisé en réanimation ou en USC ? Elle n'a que peu reçu de réponses dans les rares séries publiées [3,73-76]. Il est « classique » de classer les CDA diabétiques en minime, modérée ou sévère en fonction du pH, des bicarbonates et de l'état de conscience (Tableau 5). Cependant, à notre connaissance, cette classification n'a jamais été utilisée dans une étude prospective pour définir le lieu d'hospitalisation de ces patients. L'admission en soins intensifs des patients souffrant de CDA diabétique varie considérablement selon les hôpitaux (2,1 à 87,7 %, médiane : 54,8 % dans une étude observationnelle rétrospective conduite aux États-Unis dans l'État de New York, entre 2005 et 2007) [75]. Elle ne semble cependant pas associée à des différences en termes de durée d'hospitalisation ou de mortalité. Dans cette étude, après ajustement sur plusieurs facteurs confondants, les hôpitaux avec un volume élevé d'admission de CDA diabétiques aux urgences avaient un taux moins élevé de recours aux soins intensifs (odds ratio : 0,40 ; $p = 0,002$). Des recommandations d'hospitalisation en soins intensifs ont été établies par la Société britannique de diabétologie en 2011 (Tableau 6). Celles-ci n'ont cependant jamais été évaluées prospectivement. Schématiquement, l'hospitalisation en unité de soins intensifs (sans qu'il soit fait de différence entre réanimation et USC) semble s'imposer

Tableau 4 Recommandations de traitement et niveaux de preuve (adapté de Nyenwe et al. [10])			
	Recommandation	Niveau de preuve	Références
Déshydratation	Traitement initial par NaCl 0,9 %, 15–20 ml/kg par heure, soit 1–1,5 l la première heure Par la suite, selon l'état clinique, NaCl 0,45 %, 250–500 ml/h chez les patients eu- ou hypernatrémiques, NaCl 0,9 % au même rythme chez les patients hyponatrémiques	1+	[8]
	Lorsque la glycémie est \leq 200 mg/dl (11 mmol/l), ajouter du glucosé 5 % jusqu'à disparition de la cétonémie	1+	[8,30]
Hyperglycémie/ cétonémie	Insuline ordinaire intraveineuse, 0,14 U/kg par heure ou bolus de 0,1 U/kg, puis 0,1 U/kg par heure Si la glycémie ne diminue pas d'au moins 10 % pendant la première heure, faire un bolus de 0,14 U/kg et continuer la perfusion intraveineuse au même rythme	1+	[8,181]
	Lorsque la glycémie est \leq 200 mg/dl (11 mmol/l), diminuer la perfusion d'insuline à 0,02–0,05 U/kg par heure, ajouter une perfusion de glucosé 5 % Les analogues administrés par voie sous-cutanée sont envisageables chez les patients ayant une CDA minime à modérée	1+	[8,30]
	Lorsque la CDA est résolue et que les patients peuvent reprendre une alimentation orale, le relais peut être pris par des injections multiples	1++	[182]
Acidose	Les adultes dont le pH est $<$ 6,9 peuvent recevoir 500 ml de bicarbonates à 1,4 % (environ 82 mEq)	4	[8,183]
	Les patients dont le pH est \geq 6,9 n'ont pas besoin de bicarbonates	1++	
Kaliémie	Voir Tableau 7		
	En cas d'hypophosphatémie associée, l'apport de potassium peut se faire sous forme de 2/3 de KCl et 1/3 de phosphate dipotassique		
Hypophosphatémie	Il n'y a pas d'indication à l'administration systématique de phosphore chez la plupart des patients Les patients qui ont des complications d'une hypophosphatémie profonde (0,3 mmol/l ou cliniquement symptomatique) peuvent recevoir du phosphore (20–30 mEq/l de phosphate dipotassique)	2++	
	En cas d'hypokaliémie associée, l'apport de phosphore peut se faire sous forme de 2/3 de KCl et 1/3 de phosphate dipotassique	2++	[8,30,58]
Hypercoagulabilité	Un traitement anticoagulant prophylactique peut être proposé en l'absence d'hémorragie	4	[30]

1 : soluté peu disponible en France : possibilité d'utiliser du NaCl 0,9 %.

Niveaux de preuve :

1++ : méta-analyses de haute qualité, critiques systématiques d'essais contrôlés randomisés (ECR) ou ECR avec un faible risque de biais.

1+ : méta-analyses bien menées, revues systématiques d'ECR ou ECR avec un faible risque de biais.

1– : méta-analyses, revues systématiques d'ECR ou ECR avec un risque élevé de biais.

2++ : études cas-témoins ou de cohortes de haute qualité à très faible risque de biais de confusion.

2+ : études cas-témoins ou de cohortes bien menées, à faible risque de biais de confusion ou de hasard et une probabilité modérée que la relation soit causale.

2– : études cas-témoins ou de cohorte avec un risque élevé de biais de confusion ou un risque important que la relation ne soit pas causale.

3 : études non analytiques (par exemple : séries de cas, cas rapportés).

4 : avis d'expert.

Tableau 5 Sévérité des CDA diabétiques (adapté de Kitabchi et al. [8], et de May [184])			
	Minime	Modérée	Sévère
Glycémie	> 2,5 g/l	> 2,5 g/l	> 2,5 g/l
pH	7,25–7,30	7,0–7,40	< 7,0
Bicarbonates	15– 18 mmol/l	10–< 15 mmol/l	< 10
Cétonurie	+	+	+
Cétonémie	+	+	+
Osmolarité	Variable	Variable	Variable
Trou anionique	> 10 mEq/l	> 12 mEq/l	> 12 mEq/l
État de vigilance	Normal	Normal, agitation	Somnolence, coma
Trou anionique : $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$			

Tableau 6 Indications formelles d'hospitalisation en réanimation chez l'adulte suivant le consensus britannique de 2011 [11]
Données cliniques
Glasgow < 12
Pression artérielle systolique < 90 mmHg
SpO ₂ < 92 %
Données biologiques
Cétonémie > 6 mmol/l
Bicarbonates (ionogramme plasmatique) < 5 mmol/l
pH artériel ou veineux < 7,10
Kaliémie à l'admission < 3,5 mmol/l
Trou anionique > 16 mmol/l

chez l'enfant, au cours des CDA diabétiques modérées à sévères ou lorsque l'affection causale la justifie. Il n'y est pas fait mention des femmes enceintes. L'admission en salle des patients souffrant de CDA diabétiques minimales et minimales à modérées nécessite qu'on se soit assuré de la présence sur place d'un personnel entraîné et habitué. Sinon, le maintien aux urgences jusqu'à résolution de la CDA semble préférable. Bien entendu, la surveillance continue de l'ECG doit être possible dans le lieu où les patients sont pris en charge en cas de dyskaliémie associée.

Quel soluté de remplissage à la phase aiguë ?

Chez l'adulte, le déficit volémique est en général de l'ordre de six à neuf litres. Le but est de le compenser en 24 à 36 heures, dont 50 % dans les 8 à 12 premières heures. Le soluté de choix est initialement le sérum salé isotonique à la posologie initiale de 1 à 1,5 l/h (15–20 ml/kg par heure), à moduler en fonction de l'hémodynamique, de l'âge et d'éventuels antécédents cardiologiques ou de l'existence d'une insuffisance

rénale chronique. Pour la suite, Kitabchi et al. et Nyenwe et al. recommandent le sérum salé à 0,45 % chez les patients eu- ou hypernatrémiques et le sérum salé à 0,9 % chez les patients hyponatrémiques, pour compenser les pertes estimées dans les 24 premières heures (natrémie à toujours corriger en fonction de la glycémie suivant la formule de Katz : Na^+ corrigée = Na^+ mesurée + $0,3 \times (\text{glycémie} - 5)$; si glycémie en mmol/l ; Na^+ corrigée = Na^+ mesurée + $1,6 \times (\text{glycémie} - 1)$ si glycémie en g/l) [10,77]. Lorsque la glycémie devient inférieure à 2 g/l (11 mmol/l), il est de règle d'ajouter une perfusion de glucosé à 5 %, au rythme de 2 à 4 l/24 h. Cela permet de maintenir des débits élevés de perfusion d'insuline tant que la cétonémie est détectable. À la phase initiale, en vue de corriger le pH plus rapidement en évitant l'acidose hyperchlorémique induite par la perfusion de grands volumes de sérum salé isotonique, certains auteurs ont proposé l'utilisation de solutés « balancés » de type Ringer lactate [78-81]. Les résultats de ces études sont contradictoires. Cependant, une telle approche n'est peut-être pas à abandonner chez des patients à haut risque d'insuffisance rénale aiguë (le plus souvent transitoire) potentiellement aggravée par une hyperchlorémie [82-84]. À ce jour, le NaCl 0,9 % reste recommandé.

Alcalinisation ? Si oui, pour qui ?

L'utilisation de bicarbonate de sodium pour traiter l'acidose métabolique aiguë causée par la production d'acides organiques est controversée [85-86]. Une acidose sévère peut être associée à une diminution de la contractilité cardiaque, à la réponse aux catécholamines endogènes ou administrées, ainsi qu'à une prédisposition aux arythmies cardiaques, tous ces éléments pouvant contribuer à une instabilité hémodynamique. En outre, elle peut interférer avec la liaison de l'insuline à son récepteur, ralentissant ainsi la correction de la CDA diabétique [87]. Une méta-analyse de 44 études disponibles, très hétérogènes dans leurs schémas, a été publiée en 2011 [88]. Quel que soit le critère de jugement retenu, clinique (instabilité hémodynamique, posologies d'insuline administrées, durée d'hospitalisation, mortalité) ou biologique (vitesse de correction de l'acidose, de l'hyperlactacidémie, de la cétose, de la glycémie), l'alcalinisation n'apportait aucun bénéfice. La plupart des études prospectives excluaient cependant les patients atteints de pathologies concomitantes graves, chez qui l'acidose pourrait avoir des conséquences plus marquées. De même, aucune n'incluait de patient ayant un pH inférieur à 6,85 au moment du diagnostic. En revanche, trois études menées en pédiatrie soulignaient le risque accru d'œdème cérébral en rapport avec l'administration de bicarbonates [89-91]. Les divers consensus actuels recommandent, sans niveau de preuve fort, l'alcalinisation chez les patients dont le pH initial est inférieur à 6,9 [8,11]. La revue récemment publiée dans *The New England Journal of Medicine* suggère

cependant des exceptions [92]. L'utilisation de bicarbonates pourrait ainsi être utile pour les patients chez qui :

- une composante importante de l'acidose est due à une acidose métabolique hyperchlorémique en rapport avec l'administration de grands volumes de sérum salé isotonique ;
- la vitesse de correction de la cétonémie est faible (diminution marquée de l'état de conscience ou dysfonction rénale avancée préexistante [débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 30 ml par minute]).

Il est cependant bien précisé que les données sur l'avantage de cette approche font défaut en l'absence d'essai clinique bien conduit. Il est surtout souligné que cela n'est pas vrai au cours des CDA diabétiques en pédiatrie, du fait du risque accru d'œdème cérébral (cf. chapitre dédié). Dans l'attente d'études incluant les patients les plus graves avec des comorbidités associées, il semble raisonnable de respecter les recommandations actuelles (Tableau 4).

Électrolytes à ne pas oublier ou à oublier ?

Les réserves en potassium sont généralement basses, mais la kaliémie peut être augmentée à l'admission, du fait de l'acidose et de la carence en insuline. C'est surtout l'hypokaliémie en cours de traitement qui est redoutée. Parfois, la kaliémie est basse à l'admission. Il ne faut pas débiter la perfusion d'insuline tant qu'elle est inférieure ou égale à 3,5 mmol/l. Le potassium est administré d'emblée chez tous les patients dont la kaliémie est inférieure à 5,3 mmol/l, après avoir vérifié la diurèse et l'absence d'insuffisance rénale sévère, au rythme de 20 à 30 mEq/l de perfusion (1 mEq/l = 0,039 g/l). Le Tableau 7, extrait du protocole de traite-

Tableau 7 Débits de perfusion de potassium en fonction de la kaliémie initiale (protocole du Joslin Diabetes Center : www.joslin.org/info/joslin-clinical-guidelines.html ; 1 mEq/l = 0,039 g/l)	
Kaliémie (mmol/l)	Quantité de KCl par litre de perfusion
< 3,5	40 mEq/l ^a
3,5–4,4	20 mEq/l
4,5–5,5	10 mEq/l
> 5,5	0 mEq/l

En cas d'acidose persistante par hyperchlorémie, on peut envisager de remplacer le KCl par du phosphate dipotassique ou de l'acétate de potassium oral si besoin lorsque les apports oraux peuvent être repris.

^a Attendre une kaliémie supérieure à 3,5 mmol/l avant de débiter l'apport d'insuline.

ment de la CDA diabétique du Joslin Diabetes Center, propose des débits de perfusion de KCl en fonction de la kaliémie. Il faut cependant tempérer ces recommandations, notamment concernant l'utilisation de solutés contenant plus de 6 g de KCl par litre, soit 154 mEq/l. Le déficit phosphaté est en général profond au cours des CDA diabétiques et peut être aggravé par le traitement. Une hypophosphatémie est observée chez 90 % des patients, soit lors du diagnostic, soit, plus fréquemment, lors du traitement [93]. Les transferts des phosphates vers le milieu intracellulaire, pour faire face à des besoins accrus du métabolisme énergétique, peuvent exercer une influence importante sur la phosphatémie. Ils sont favorisés par l'insulinothérapie et l'alcalose respiratoire. Le déficit est en général de 1 mmol/kg de poids. Cependant, il n'y a pas d'évidence de bénéfice clinique de la surveillance systématique de la phosphatémie, sauf dans les formes sévères [94-96]. L'administration de phosphore n'affecte pas la durée de la CDA diabétique ni la morbidité ni la mortalité, mais expose les patients à un risque accru de développer une hypomagnésémie et une hypocalcémie [94]. Ainsi, il n'y a plus d'indication à perfuser systématiquement du phosphore dans la prise en charge de la CDA diabétique, l'apport reste cependant recommandé en cas d'hypophosphatémie symptomatique et/ou inférieure à 0,3 mmol/l (Tableau 8) [97-98]. Nyenwe et al. et Kitabchi et al. suggèrent, pour prévenir l'acidose hyperchlorémique, qu'un tiers des apports de potassium soit réalisé sous forme de phosphate dipotassique et deux tiers sous forme de KCl [10] (Tableau 6). Les patients qui souffrent d'insuffisance rénale chronique et/ou d'hypocalcémie doivent avoir un apport en phosphore réfléchi et souvent limité [99].

Vitamines à ne pas oublier

La carence en insuline conduit à une mauvaise absorption entérale ainsi qu'à une diminution de la recapture tubulaire proximale rénale de la thiamine, cofacteur essentiel de la carboxylation oxydative mitochondriale. La carence en thiamine (définie par des taux plasmatiques inférieurs à 9 nmol/l) va contribuer à l'installation et/ou à la majoration d'une acidose lactique. En plus d'une hyperlactacidémie, les patients déficitaires en thiamine ont plus de douleurs abdominales et des vomissements [100,101]. L'encéphalopathie de Wernicke peut, dans certains cas, être précipitée par la CDA diabétique [102]. Celle-ci est potentiellement réversible après correction du déficit vitaminique [100].

Cétonurie ou cétonémie ?

Au cours de la CDA diabétique, trois types de corps cétoniques sont métabolisés avec des voies d'élimination différentes (Fig. 1). La détection de la cétonurie est fondée sur l'utilisation d'une réaction de nitroprussiate et donne une mesure

Neurologiques	Encéphalopathie hypophosphatémique (état confusionnel, irritabilité, dysarthrie, troubles visuels, paresthésies, convulsions, voire coma)
Cardiaques	Diminution de la contractilité myocardique, cardiomyopathie congestive, arythmies
Respiratoires	Diminution de la contractilité diaphragmatique avec insuffisance respiratoire aiguë, retard du sevrage de la ventilation mécanique
Musculosquelettiques	Myopathie proximale avec myalgies, fatigue musculaire et rhabdomyolyse Paralysie ascendante mimant un syndrome de Guillain-Barré Dysphagie, iléus par atteinte des muscles lisses Ostéomalacie avec douleurs osseuses et articulaires Rachitisme chez l'enfant
Hématologiques	Diminution des taux de 2,3-DPG et d'ATP responsables d'une hémolyse intravasculaire, dysfonction leucocytaire, thrombopathie
Rénales	Tubulopathie aiguë, acidose métabolique, hypercalcémie
Endocriniennes	Résistance à l'insuline, hyperparathyroïdie

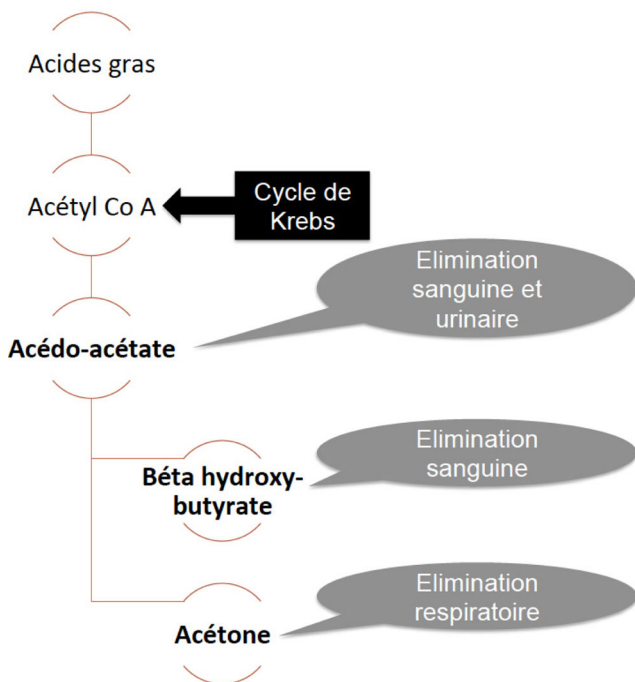


Fig. 1 Production des corps cétoniques et voies d'élimination

semi-quantitative d'acétoacétate, réagissant faiblement avec l'acétoacétate, mais ne détectant pas la présence de β -OHB. Des faux-positifs peuvent se produire lors de la prise de divers médicaments (captopril, N-acétylcystéine, pénicillamine par exemple) ou même au moment de la correction de la CDA par l'insulinothérapie, par conversion de β -OHB en acétoacétate [103-105]. De tels résultats peuvent conduire à une insulinothérapie inutile [103,105]. Les faux-négatifs sont également fréquents (bandelettes mal entreposées, périmées ou urines très acides) [103,105]. L'obtention d'échantillons d'urines à la demande peut être problématique, en particulier

chez les jeunes enfants. Les tests réalisés sur échantillon capillaire détectent le β -OHB. Plusieurs lecteurs de glycémie capillaire permettent sa mesure en quelques secondes avec des bandelettes spécifiques, reflétant ainsi l'état métabolique en temps réel [105]. Il existe une excellente corrélation entre la cétonémie mesurée sur ces appareils et celle mesurée au laboratoire de biochimie [106]. Ces bandelettes sont remboursées chez certains patients (porteurs de pompe à insuline, femmes enceintes, enfants et adolescents) mais, à notre connaissance, pas dans la prise en charge de la CDA diabétique, malgré des avantages évidents tant en termes diagnostiques que thérapeutiques. Une revue ayant inclus deux essais randomisés et deux études de cohorte concluaient que, dans le contexte des services d'urgence, le dosage du β -OHB capillaire est plus efficace que l'évaluation de l'acétoacétate urinaire, car permettant un diagnostic plus rapide, une réduction du temps de résolution de la CDA et de la durée d'hospitalisation (Tableau 9) [107]. Il est cependant important de souligner que ces études n'incluaient que des enfants, des adolescents ou de très jeunes adultes. Au cours du traitement, lorsque le pH veineux est supérieur ou égal à 7,3 et le dosage capillaire de β -OHB est inférieur à 1 mmol/l, on peut conclure en toute confiance que la CDA diabétique est résolue [108]. L'American Diabetes Association de même que les recommandations britanniques préconisent la mesure du β -OHB au cours de la CDA diabétique [9,11]. La mesure du β -OHB chez les enfants souffrant de CDA diabétique réduit la durée du séjour en unité de soins intensifs ainsi que le coût hospitalier, avec une économie moyenne de 184 € par patient [109]. Les données françaises, concernant une population adulte aux urgences, indiquent qu'un seuil de β -OHB supérieur à 3 mmol/l a une sensibilité de 100 % et une spécificité de 94 %, supérieures à celles de l'acétoacétate urinaire [110,111]. Le dosage du β -OHB semble même supérieur à celui des bicarbonates dans le diagnostic de CDA

Tableau 9 Cétonémie, cétonurie ? (adapté de [107])						
Références	Type d'étude	Population étudiée	n	Critère(s) d'inclusion	Critère(s) de jugement	Résultats
[186]	Contrôlée, randomisée	Âge : 3–22 ans	123	Diabétiques « ambulatoires » se « sentant déséquilibrés »	Fréquence d'hospitalisation ou de consultation aux urgences	Toutes conséquences diminuées dans le groupe cétonémie
[187]	Observationnelle, de cohorte	Enfants (médiane : 11 ans ; 1–14)	25	CDA avérée	Durée de guérison de la CDA	Diminution significative dans le groupe cétonémie
[188]	Observationnelle, de cohorte	Enfants (médiane : 8,9 ans ; 1,3–18,3)	118	–	Durée de guérison de la CDA	Diminution significative dans le groupe cétonémie ($p < 0,004$)
[109]	Contrôlée, randomisée	Enfants (médiane : 9,2 ans)	33	CDA avérée	Durée de guérison de la CDA Coût par épisode	Diminution significative dans le groupe cétonémie ($p = 0,001$) Diminution significative dans le groupe cétonémie

CDA : cétoacidose.

diabétique. Il a été proposé qu'une concentration supérieure ou égale à 3 mmol/l chez l'enfant et supérieure ou égale à 3,8 mmol/l chez l'adulte soit considérée comme diagnostic de CDA diabétique [112]. C'est la position prise par les recommandations britanniques de 2011 dans lesquelles le diagnostic de CDA diabétique est porté sur trois critères : cétonémie supérieure à 3 mmol/l (ou cétonurie > ++), glycémie supérieure à 11 mmol/l ou diabète connu, bicarbonates veineux inférieurs à 15 mmol/l et/ou pH veineux inférieur à 7,3 [11]. Il faut donc recommander l'utilisation de la cétonémie et non de la cétonurie tant comme critère diagnostique que dans le suivi thérapeutique des CDA diabétiques.

Insuline intraveineuse ou sous-cutanée ?

La perfusion intraveineuse à la seringue électrique (IVSE) d'insuline rapide humaine constitue l'approche thérapeutique la plus classique pour traiter rapidement et efficacement la CDA diabétique [74]. Quatre études prospectives randomisées (156 patients au total ; trois chez l'adulte et une chez l'enfant) ont comparé l'injection sous-cutanée d'insuline lispro toutes les une à deux heures à la perfusion d'insuline rapide humaine IVSE [113]. Après administration sous-cutanée, elle commence à agir dans les 10–20 minutes, atteint une concentration maximale entre 30 et 90 minutes et a une durée d'action d'environ trois à quatre heures [114]. Dans toutes les études, le temps de résolution de la CDA diabétique était similaire dans les deux groupes. La durée de la période d'hyperglycémie, la dose totale d'insuline, la

durée d'hospitalisation et le nombre d'hypoglycémies étaient également identiques. Aucune complication sévère ou récidive de CDA diabétique n'a été rapportée. Les injections sous-cutanées d'insuline lispro toutes les une à deux heures semblent pouvoir constituer une alternative à la perfusion d'insuline rapide humaine IVSE [115]. Toutefois, ces études ont exclu les patients souffrant des formes les plus graves de CDA diabétique et donc susceptibles d'être hospitalisés en réanimation ou en USC (hypotension, anasarque, pathologie aiguë concomitante). Ceux-ci doivent probablement continuer à être traités par une perfusion intraveineuse d'insuline rapide [8]. La question du rapport coût/efficacité dans le traitement de la CDA diabétique est également très importante dans le choix de la voie d'administration. L'insuline IVSE continue est souvent plus coûteuse par rapport à l'insuline sous-cutanée horaire en raison de la nécessité d'un traitement en unité de soins intensifs. Une des études montrait une réduction des coûts de 39 % pour le groupe traité par insuline lispro [116]. Par conséquent, le choix de la voie d'administration semble dépendre non seulement de la gravité de la CDA, mais aussi de la volonté de réduire le coût du traitement [74].

Insuline IVSE : bolus initial ? Vitesse de perfusion ?

Dans les années 1970, lorsqu'il est apparu que la CDA diabétique était principalement due à une résistance à l'action de l'insuline, on administrait l'insuline à des doses de 100 U/h, posologies qui ont été progressivement diminuées

à 10 U/h, puis 0,1 U/kg par heure chez l'adulte, après qu'on eut démontré que les posologies les plus élevées étaient associées à davantage d'hypoglycémie et d'hypokaliémie que les doses plus faibles. Des doses moindres de 0,025 U/kg par heure ont aussi été étudiées, principalement chez l'enfant. Elles sont associées à une faible différence de vitesse de baisse de glycémie et de remontée du pH. Des doses de 3 à 5 U/h sont en général efficaces, probablement à diminuer chez l'enfant [108,117,118]. Il faut rappeler qu'il n'est pas recommandé de débiter l'insuline chez les patients qui ont une hypokaliémie à l'admission (ce sont en général des patients qui ont beaucoup vomi, pouvant même être en alcalose), et ce tant qu'elle est inférieure à 3,5 mmol/l [10]. Les recommandations actuelles ne retiennent pas l'administration d'un bolus d'insuline rapide par voie intraveineuse à la phase initiale, que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte, ce principalement du fait du risque accru d'œdème cérébral [11,21,92,119].

Relais insuline intraveineuse sous-cutanée

Une enquête nationale danoise a mis en évidence la diversité des protocoles d'insulinothérapie dans la CDA diabétique [120]. L'arrêt de la perfusion d'insuline peut être délicat. En raison de la courte demi-vie de l'insuline rapide, son arrêt brusque expose au risque de rebond d'hyperglycémie et d'acidose métabolique, et donc de pérennisation de la CDA. Les recommandations britanniques préconisent la poursuite des insulines ou des analogues de longue durée d'action lors de la prise en charge initiale de la CDA diabétique, évitant ainsi ce risque, élément souvent négligé en réanimation [11]. Le maintien de la perfusion intraveineuse continue d'insuline rapide est habituellement proposé jusqu'à ce que la glycémie soit inférieure à 2 g/l (11 mmol/l), les bicarbonates supérieurs à 15 mEq/l, le pH supérieur à 7,3 et le trou anionique normalisé chez un patient capable de se réalimenter [8,10,121]. Le relais est alors pris :

- avec le schéma habituel chez les patients déjà traités par insuline ;
- avec un schéma assurant une couverture des 24 heures (une injection d'insuline glargine ou deux d'insuline intermédiaire) ainsi que des repas (en général une injection d'un analogue rapide avant chaque repas) chez les patients non traités par insuline auparavant. On débute, selon la corpulence (résistance à l'action de l'insuline chez l'obèse) et l'existence ou non d'une pathologie intercurrente, avec 0,5 à 0,8 U/kg par jour, dont la moitié pour la base et la moitié avant les repas.

La perfusion intraveineuse d'insuline est prolongée d'une heure après la première injection d'insuline sous-cutanée.

Quels critères de sortie de réanimation ou d'unité de surveillance continue ?

Les recommandations sur l'admission en réanimation ou USC sont rares [11]. Il n'en existe aucune sur les critères de sortie. Le plus souvent, celle-ci est proposée après résolution de l'acidose, de la cétonémie et le retour à une administration d'insuline par voie sous-cutanée (pH veineux supérieur ou égal à 7,3 et dosage capillaire de β -OHB inférieur ou égal à 1 mmol/l [108]) chez un patient dont les éventuelle(s) comorbidité(s) ou facteurs déclenchants ont été contrôlé(s) et ayant repris une alimentation orale.

Particularités pédiatriques

La CDA diabétique est la principale cause de morbidité et mortalité chez les enfants diabétiques de type 1 [122]. Celle-ci est révélatrice de la maladie chez 16 à 67 % des enfants, avec des taux inversement associés à un faible produit intérieur brut et une incidence basse de diabète de type 1 [123]. Le diagnostic est souvent fait avec retard [124]. Elle est également révélatrice de diabète de type 2 chez 5 à 20 % des enfants atteints [125]. Les critères cliniques et biologiques ne sont pas différents de ceux retenus chez l'adulte [21,119]. Il faut encore souligner la nécessité de l'utilisation de la cétonémie et non de la cétonurie et des gaz du sang veineux et non artériels [108]. Des recommandations de prise en charge thérapeutique existent [119]. Des recommandations sur l'admission en réanimation pédiatrique ont été formulées en 2006 (Tableau 10) [21]. Celles-ci sont régulièrement revues et critiquées pour ce qui concerne notamment les critères diagnostiques, les posologies d'insuline à administrer (plutôt inférieures à 0,1 U/kg par heure) et les solutés de réhydratation [70,108]. Les questions concernant ce dernier point sont liées à la survenue d'œdème cérébral, particularité pédiatrique dont l'incidence clinique reste très élevée (0,5–1,5 %), avec des conséquences le plus

Tableau 10 Indications d'hospitalisation en réanimation chez l'enfant suivant le consensus nord-américain de 2006 [21]

Données cliniques

- Durée des symptômes prolongée^a avant le diagnostic
- Âge < 5 ans
- Anomalies hémodynamiques^a
- Troubles de la vigilance^a

Données biologiques

- Diminution de la PaCO₂ au diagnostic
- Élévation de l'urée plasmatique au diagnostic

^a Non détaillés.

souvent graves, environ un quart à la moitié des enfants gardant des séquelles neurologiques sévères [92,119,126]. Il est responsable de 57 à 87 % des décès au cours des CDA diabétiques de l'enfant [119]. Son incidence est probablement plus élevée si des signes radiologiques sont associés [127]. Il survient habituellement dans les 4 à 12 heures après l'initiation du traitement [92]. Pour faciliter sa détection précoce, des critères diagnostiques cliniques ont été proposés avec une sensibilité de 92 % et un taux de faux-positifs de 4 % (Tableau 11) [128]. Sa physiopathologie n'est pas élucidée, deux théories s'opposant, l'une « vasogénique », l'autre « cytotoxique » [129]. Les facteurs de risque retrouvés dans les trois plus grandes études sur le sujet sont résumés dans le Tableau 12. Certains sont accessibles à un traitement préventif [130]. Le premier est la vitesse de réhydratation. Celle-ci est conditionnée par l'appréciation de la déshydratation, très délicate chez l'enfant. Dans une étude rétrospective, 70 % des enfants ont eu leur état d'hydratation évalué de manière incorrecte (24 % surestimée et 46 % sous-estimée) [131]. Le degré médian de déshydratation était d'environ 8 % du poids du corps. Aucune variable clinique ou biologique n'était pertinente pour l'évaluer. Plusieurs études ont suggéré que la survenue d'œdème cérébral est due à des variations osmotiques

Tableau 11 Critères diagnostiques d'œdème cérébral au cours du traitement de la CDA diabétique chez l'enfant (adapté de [128])

Critère diagnostique

Réponse verbale ou motrice inadaptée à la douleur
Mouvements de décérébration
Paralysie de paire(s) crânienne(s) (principalement III, IV et VI)
Respiration « neurologique » (Cheyne-Stokes, apnée, tachypnée, grognement...)

Critères majeurs

Altération et/ou fluctuation de l'état de conscience
Bradycardie soutenue (< 20/minute par rapport à la fréquence cardiaque de base) non expliquée par la correction de l'hypovolémie ou le sommeil
Incontinence inhabituelle

Critères mineurs

Vomissements
Céphalée
Endormissement
Pression artérielle systolique > 90 mmHg
Âge < 5 ans

L'apparition d'un critère diagnostique, de deux critères majeurs, ou d'un critère majeur + deux critères mineurs a une sensibilité de 92 % et un taux de faux-positifs de 4 %.

CDA : cétocidose.

Tableau 12 Facteurs de risque d'œdème cérébral au cours de la CDA diabétique chez l'enfant (adapté de [89-91])

Facteur de risque	Références
Jeune âge	[89-91]
CDA inaugurale du diagnostic de diabète	[89-91]
Profondeur de l'acidose (pH ou bicarbonates) au diagnostic	[89-91]
PaCO ₂ plus basse au diagnostic	[89]
Élévation de l'urée plasmatique au diagnostic	[89]
Hyponatrémie au diagnostic	[89]
Administration de bicarbonates	[89-91]
Réhydratation importante dans les quatre premières heures de prise en charge	[91]
Administration d'insuline dans la première heure de prise en charge	[91]

CDA : cétocidose.

trop rapides induites par une réhydratation trop rapide [92]. Elles sont cependant toutes critiquables [108]. Il a par ailleurs été démontré que l'hypoperfusion cérébrale induite par une déshydratation prolongée était tout aussi délétère et avait un rôle dans sa survenue [132,133,134]. Une large étude randomisée est en cours, qui devrait permettre de répondre à la question de la vitesse de réhydratation [135]. Elle permettra de déterminer son influence sur la fréquence d'œdème cérébral cliniquement patent et sur les séquelles neurocognitives à long terme. Les dernières recommandations de 2004 restent évasives sur l'expansion volémique à la phase initiale : « l'expansion volémique dépend de l'état circulatoire. Elle est typiquement de 10 à 20 ml/kg en une à deux heures, répétée si besoin » [119]. Cette recommandation est classée avec un grade E (consensus d'experts). Le second est le délai entre diagnostic de CDA diabétique et administration de l'insuline. Dans l'étude cas-témoins britannique, où 50 % des enfants recevaient de l'insuline durant la première heure de traitement, le risque relatif d'œdème cérébral était dans ce groupe de 4,7 (IC 95 % : 1,5–13,9 ; $p < 0,007$) après ajustement sur les variables de base et l'acidose [91]. La dose d'insuline administrée au cours des deux premières heures était également significativement associée au risque d'œdème cérébral. Il existe enfin un lien fort entre l'administration de bicarbonates et la survenue d'œdème cérébral [92,130]. Leur utilisation doit être encore plus prudente que chez l'adulte et discutée au cas par cas, uniquement lorsque le pH est inférieur à 6,9, des bicarbonates (ionogramme plasmatique) inférieurs à 5 mmol/l et l'existence d'anomalies hémodynamiques non corrigées par l'expansion volémique seule [92,119,136]. La meilleure solution reste la prévention de la survenue de CDA chez les enfants diabétiques connus [130]. Une fois constituées, en plus des moyens de suppléance d'organes, comprenant

essentiellement la ventilation mécanique invasive, les deux options thérapeutiques le plus souvent proposées sont le mannitol à la posologie de 1 g/kg administré en 15 minutes ou le sérum salé hypertonique à 3 % à la posologie de 5 ml/kg en cinq à dix minutes [119,130,192]. Il est important de souligner qu'une hyperventilation « agressive » au cours de la ventilation mécanique a été associée à un plus mauvais pronostic neurologique et est donc contre-indiquée [137]. D'autres complications, telles que la thrombose veineuse profonde, principalement en présence de cathéter veineux central (CVC), la thrombophlébite cérébrale ou la présence d'un œdème pulmonaire aigu au moment du diagnostic semblent être plus fréquentes chez l'enfant [138].

Particularités chez la femme enceinte

La CDA diabétique est une complication peu fréquente du diabète prégestationnel ou gestationnel, ce malgré l'augmentation de femmes obèses souffrant essentiellement de diabète de type 2 [139]. L'incidence rapportée, dans des séries anciennes, varie entre 0,5 et 3 % de toutes les grossesses diabétiques [140,141]. Une revue plus récente, menée uniquement chez des femmes souffrant de diabète de type 1, rapporte une incidence de 2 à 3 % [142]. En l'absence d'un diagnostic rapide et d'un traitement approprié, elle peut être mortelle pour la mère et le fœtus. Au cours des dernières années, la mortalité maternelle au cours de la CDA diabétique est inférieure à 1 %, avec cependant une mortalité fœtale de 9 à 36 % [142-145]. La morbidité périnatale, essentiellement d'ordre neurologique, est probablement encore plus importante [146-148]. Il faut souligner que les mécanismes conduisant à la mort ou aux séquelles fœtales restent non précisés [146-148]. Que ce soit l'acidose, l'hyperglycémie, la déshydratation sévère (entraînant une diminution de la perfusion utéroplacentaire) ou les désordres électrolytiques maternels, l'élément d'effet le plus néfaste n'est pas déterminé avec certitude. Certaines particularités physiopathologiques sont à connaître. La grossesse se caractérise par une résistance à l'insuline associée à une lipolyse et à une cétogenèse accrue, en particulier en fin de deuxième et au cours du troisième trimestre [148-151]. La sensibilité à l'insuline peut ainsi être diminuée de 56 % à la 36^e semaine de grossesse [152]. Plusieurs hormones, comme la prolactine, antagonisent ses effets au niveau cellulaire. Tôt dans la grossesse, des taux élevés de β -HCG sont associés à une augmentation des nausées et des vomissements et peuvent déclencher la cascade faim, déshydratation et finalement CDA. En outre, la ventilation alvéolaire minute augmentée est responsable d'une alcalose respiratoire, augmentée par la contre-régulation rénale d'excrétion de bicarbonates. Il en résulte des capacités de tamponnement inférieures contribuant à la survenue de CDA diabétique pour des glycémies

inférieures à celles observées chez les patientes non enceintes. La progestérone diminue la mobilité gastrique et favorise l'absorption d'hydrates de carbone et donc l'hyperglycémie. Les femmes enceintes de plus de 20 semaines développent une CDA diabétique plus sévère et plus rapide et pour des niveaux glycémiques inférieurs (moins de 3 g/l ; 17 mmol/l). Ainsi, une des particularités est le développement de CDA euglycémiques pouvant être soit de véritables CDA de jeûne chez des patientes non diabétiques, soit des présentations atypiques de CDA diabétiques [50,153,154]. Pendant la grossesse, il existe un état de « famine accélérée » dans laquelle le jeûne de courte durée (inférieur à deux-trois semaines) est associé au développement d'hypoglycémie, à une augmentation de l'excrétion urinaire d'azote, à des taux plasmatiques élevés d'acides gras libres et à une apparition de cétonurie et de cétonémie associées à une acidose. Cela permettrait de fournir du glucose et des acides aminés pour la croissance fœtale, tout en adaptant rapidement le métabolisme des graisses chez la mère. Les signes cliniques et biologiques de CDA diabétique pendant la grossesse ne sont pas spécifiques, mais ont tendance à se développer plus rapidement. Certains facteurs déclenchants sont spécifiques (Tableau 13) [148]. La seule particularité sémiologique à souligner est l'existence fréquente de contractions utérines. Si l'utilisation de tocolytiques est nécessaire, il est important de prendre en considération l'état de la mère avant de faire le choix de l'agent à utiliser [151]. Les β -adrénergiques doivent être évités, compte tenu de leur propension à majorer l'hyperglycémie. L'indométacine doit être utilisée avec grande prudence chez des patientes dont la fonction rénale peut être altérée. L'utilisation de nifédipine n'est probablement pas optimale du fait de l'hypovolémie constante. Le sulfate de magnésium reste le tocolytique de choix, mais doit être utilisé avec prudence compte tenu de sa clairance rénale souvent diminuée et des risques accrus de toxicité par surdosage. Le diabète de type 1 fulminant survient parfois en fin de grossesse ou juste après l'accouchement [155,156]. Les principes de traitement ne diffèrent pas de ceux recommandés chez les femmes non enceintes. Ils associent réhydratation par sérum salé isotonique, insulinothérapie par voie intraveineuse, correction des anomalies électrolytiques et prise en charge des facteurs déclenchants, ainsi que le suivi de la réponse materno-fœtale au traitement [148,150,151]. Lorsque la CDA diabétique survient après 24 semaines de gestation, le fœtus doit être surveillé en permanence compte tenu des risques d'hypoxémie et d'acidose [148]. Cela souligne, probablement encore plus que dans la population générale, la nécessité d'une approche multidisciplinaire associant obstétricien, endocrinologue familial avec les changements physiologiques liés à la grossesse, anesthésiste ou réanimateur et équipe infirmière expérimentée [148]. Du fait de la gravité de cette pathologie, les critères d'admission en réanimation ou en USC doivent être extrêmement larges,

Tableau 13 Facteurs déclenchants de CDA diabétique spécifiques aux femmes enceintes (adapté de Sibai et Viteri [148])
Nausées, vomissements, ralentissement de la vidange gastrique, augmentation de l'absorption des hydrates de carbone
Résistance à l'insuline
Infections (pyélonéphrite, chorioamniotite, infections « banales »)
Diabète gestationnel méconnu
Utilisation de bêtamimétiques pour la tocolyse
Utilisation de corticoïdes pour maturation pulmonaire fœtale
CDA : cétoacidose.

et ce quelle que soit la sévérité du tableau clinique et/ou biologique, même si cela n'apparaît pas dans les recommandations britanniques (Tableau 6) [148].

Particularités chez l'hémodialysé chronique

Hormis en l'absence d'une fonction rénale et d'une diurèse résiduelles, ces patients n'auront pas de signe clinique de déshydratation, même pour des glycémies extrêmement élevées. En revanche, le transfert osmotique de liquides vers le milieu intracellulaire explique l'existence plus fréquente de troubles neurologiques (essentiellement coma sans autre anomalie), voire d'œdème pulmonaire que chez les non-dialysés [99,157-159]. L'hyperkaliémie est plus fréquente et plus sévère. Il est important de noter qu'aucune étude prospective n'a été réalisée concernant le traitement de ces patients. L'insulinothérapie est probablement la seule thérapeutique à proposer [99,160]. Il faudra être vigilant à ne pas faire baisser trop rapidement la glycémie.

Complications du traitement

L'hypoglycémie, définie par une glycémie inférieure à 0,7 g/l (4 mmol/l), est la complication la plus fréquente de la CDA diabétique et peut être prévenue par l'ajustement en temps opportun de la posologie d'insuline [99]. La seconde est l'hypokaliémie. Chez l'enfant, il n'existe aucune corrélation entre les posologies d'insuline administrées et la survenue d'hypokaliémie ou d'hypoglycémie. Dans une étude prospective comparant une dose faible (0,05 U/kg par heure) à une dose standard (0,1 U/kg par heure), l'hypokaliémie était observée chez 48 % des enfants recevant la dose standard vs 20 % de ceux recevant une dose faible ($p = 0,07$), et une hypoglycémie chez 20 et 4 % respectivement ($p = 0,17$) [161]. La survenue d'hypokaliémie ou d'hypoglycémie en

cours de traitement est corrélée chez l'enfant au statut nutritionnel [161,162]. Cela n'a pas été observé chez l'adulte. Si la CDA diabétique n'est pas résolue et si la glycémie est inférieure à 2–2,5 g/l (11,5–14 mmol/l), la diminution de l'insulinothérapie et l'addition de glucosé à 5 ou 10 % sont conseillées. Lorsque la CDA diabétique est résolue, les stratégies pour gérer l'hypoglycémie dépendront de la capacité du patient à tolérer des apports oraux. Pour les patients capables de boire ou de manger, l'ingestion de 15–20 g de glucides (par exemple, quatre sucres, deux verres de jus de fruit) est conseillée. Chez les patients incapables d'avaler ou qui ont un niveau de conscience altéré, l'administration de 30 ml de glucosé 30 % par voie intraveineuse ou, si aucun accès intraveineux n'est disponible, l'injection intramusculaire de 1 mg de glucagon sont recommandées. Si la glycémie reste inférieure à 0,7 g/l, il convient de reconduire le même traitement. La glycémie doit être contrôlée après 15 minutes. Une acidose métabolique, hyperchlorémique et à trou anionique augmenté se développe fréquemment au cours du traitement des CDA diabétiques. Celle-ci est multifactorielle : fuite urinaire d'anions cétoacides, nécessaires pour la régénération de bicarbonates et réabsorption préférentielle de chlore au niveau du tubule proximal secondaire à l'administration intensive de solutés riches en chlorures. Cette acidose disparaît spontanément en quelques heures ou jours et ne doit pas faire modifier le traitement [99]. Certaines complications sont essentiellement observées chez l'enfant et sont actuellement relativement rares [138]. Les complications neurologiques ont été détaillées dans les particularités pédiatriques. L'existence d'œdème pulmonaire chez l'adulte a été rapportée dans d'anciennes publications, mais ne l'est plus actuellement que sous forme de cas clinique isolé ou d'erreur d'appréciation du déficit hydrosodé chez des patients âgés et/ou ayant des comorbidités cardiaques et/ou rénales [163-167]. Il est considéré comme secondaire à une diminution de la pression osmotique capillaire au cours de l'expansion volumique, essentiellement avec du NaCl 0,45 %. Enfin, il existe au cours de la CDA diabétique et de son traitement des changements transitoires de facteurs de coagulation, tels que l'augmentation de l'activation plaquettaire et endothéliale, de l'activité fibrinolytique, une baisse du taux de la protéine S libre, ce qui facilite la protéine C activée en inactivant le facteur von Willebrand. Elle est également caractérisée par une augmentation des marqueurs inflammatoires (CRP), de certaines cytokines (IL6, IL1 β , TNF α) et l'activation du complément [168]. Cet état inflammatoire, combiné avec l'interruption de la cascade de coagulation normale, peut accentuer le risque de thrombose, notamment sur CVC, et d'accident vasculaire cérébral [169]. Même si non retenue dans les divers consensus ou avis d'experts (Tableau 4), l'anticoagulation prophylactique doit probablement être largement prescrite chez les patients les plus graves hospitalisés en réanimation ou en USC. De même, la mise en place d'un

CVC doit rester une exception réservée soit à la prise en charge de pathologies associées (sepsis principalement), soit aux patients souffrant d'hypokaliémie profonde. Une publication ancienne retrouvait une incidence de 9 % d'hémorragie digestive à la présentation ou au cours du traitement des CDA diabétiques [170]. Elle est actuellement exceptionnelle. Les autres complications ont été décrites dans les autres chapitres.

Conclusion

Les urgentistes et les réanimateurs doivent être avertis des nouvelles formes de CDA : diabète fulminant chez les sujets originaires d'Extrême-Orient, dont la prise en charge est une urgence, en particulier au cours de la grossesse, diabète de type 2 cétosique chez les patients originaires d'Afrique, chez qui on peut souvent arrêter l'insuline secondairement. Des modifications doivent être apportées dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de cette urgence métabolique. Les deux principales sont l'abandon d'une part, la mesure de la cétonurie sur bandelettes urinaires au profit de la mesure de la cétonémie sur sang capillaire, permettant le dosage rapide du β -OHB sur les mêmes appareils que la glycémie, d'autre part l'abandon du prélèvement artériel pour la mesure du pH, celle réalisée sur sang veineux étant suffi-

sante. Il existe une très grande disparité dans les critères d'admission de ces patients en réanimation ou en USC [75]. Ceux-ci dépendent du nombre de lits disponibles, des habitudes locales, de l'expérience des praticiens. Les recommandations internationales, qu'elles soient nord-américaines ou britanniques, sont le plus souvent peu respectées. Il semble fondamental que chaque hôpital soit doté d'un protocole standardisé de prise en charge élaboré en concertation par les diabétologues, les urgentistes et les réanimateurs [3-6].

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt avec le sujet de cet article.

Références

- Wallace TM, Matthews DR (2004) Recent advances in the monitoring and management of diabetic ketoacidosis. *QJM* 97:773-80
- Chen HF, Wang CY, Lee HY, et al (2010) Short-term case fatality rate and associated factors among inpatients with diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state: a hospital-based analysis over a 15-year period. *Intern Med* 49:729-37
- Bull SV, Douglas IS, Foster M, et al (2007) Mandatory protocol for treating adult patients with diabetic ketoacidosis decreases intensive care unit and hospital lengths of stay: results of a non-randomized trial. *Crit Care Med* 35:41-6
- Hara JS, Rahbar AJ, Jeffres MN, et al (2013) Impact of a hyperglycemic crises protocol. *Endoc Pract* 19:953-62
- Koves IH, Leu MG, Spencer S, et al (2014) Improving care for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatrics* 134:e848-e56
- Thuzar M, Malabu UH, Tisdell B, et al (2014) Use of a standardised diabetic ketoacidosis management protocol improved clinical outcomes. *Diabetes Res Clin Pract* 104:e8-e11
- Malone ML, Gennis V, Goodwin JS (1992) Characteristics of diabetic ketoacidosis in older versus younger adults. *J Am Geriatr Soc* 40:1100-4
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al (2009) Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 32:1335-43
- American Diabetes A (2011) Standards of medical care in diabetes — 2011. *Diabetes Care* 34:S11-S61
- Nyenwe EA, Kitabchi AE (2011) Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 94:340-51
- Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, et al (2011) Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med* 28:508-15
- Henriksen OM, Prahl JB, Roder ME, et al (2007) Treatment of diabetic ketoacidosis in adults in Denmark: a national survey. *Diabetes Res Clin Pract* 77:113-9
- Maletkovic J, Drexler A (2013) Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 42:677-95
- Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, et al (2000) A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *Osaka IDDM Study Group. New Eng J Med* 342:301-7
- Hanafusa T, Imagawa A (2007) Fulminant type 1 diabetes: a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:36-45; quiz 32p following 69

Points essentiels

- Un tiers des cétoacidoses (CDA) diabétiques concerne des diabétiques de type 2.
- Le diabète fulminant peut s'observer en Occident.
- L'utilisation de la cétonurie ne doit plus être de mise tant dans le diagnostic que dans la prise en charge thérapeutique. Le dosage sur sang capillaire est le moyen privilégié pour l'évaluation des corps cétoniques.
- pH et bicarbonates peuvent être dosés sur sang veineux : il n'y a donc aucune indication aux prélèvements artériels (les bicarbonates des gaz du sang sont calculés et non mesurés).
- L'insulinothérapie n'est pas une urgence, contrairement à la réhydratation, au mieux par sérum salé isotonique (pouvant à elle seule corriger une partie de l'acidose). Il faut s'assurer d'une kaliémie supérieure à 3,5 mmol/l avant de la débiter.
- Dans les formes modérées, les analogues rapides de l'insuline peuvent probablement être utilisés en sous-cutané.
- Toute femme enceinte souffrant de CDA diabétique doit être admise en réanimation.
- Chaque hôpital doit élaborer des protocoles de prise en charge standardisés élaborés en association par les endocrinologues, urgentistes, réanimateurs et si besoin pédiatres et obstétriciens.

16. Moreau C, Drui D, Arnault-Ouary G, et al (2008) Fulminant type 1 diabetes in Caucasians: a report of three cases. *Diabetes Metab* 34:529-32
17. Winter WE, Maclaren NK, Riley WJ, et al (1987) Maturity-onset diabetes of youth in black Americans. *New Engl J Med* 316:285-91
18. Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, et al (2004) Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: clinical pathophysiology and natural history of beta-cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes* 53:645-53
19. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, et al (2014) The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet* 383:1084-94
20. Tan H, Zhou Y, Yu Y (2012) Characteristics of diabetic ketoacidosis in Chinese adults and adolescents: a teaching hospital-based analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 97:306-12
21. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA, et al (2006) Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 29:1150-9
22. Savage MW (2011) Management of diabetic ketoacidosis. *Clin Med* 11:154-6
23. Gokel Y, Paydas S, Koseoglu Z, et al (2000) Comparison of blood gas and acid-base measurements in arterial and venous blood samples in patients with uremic acidosis and diabetic ketoacidosis in the emergency room. *Am J Nephrol* 20:319-23
24. Kelly AM (2006) The case for venous rather than arterial blood gases in diabetic ketoacidosis. *Emerg Med Australas* 18:64-7
25. Herrington WG, Nye HJ, Hammersley MS, et al (2012) Are arterial and venous samples clinically equivalent for the estimation of pH, serum bicarbonate and potassium concentration in critically ill patients? *Diabet Med* 29:32-5
26. Nyenwe EA, Wan JY, Kitabchi AE (2014) Venous serum bicarbonate concentration predicts arterial PH in adults with diabetic ketoacidosis. *Endocr Pract* 20:201-6
27. Cox K, Cocchi MN, Saliccioli JD, et al (2012) Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care* 27:132-7
28. Bo J, Li W, Chen Z, et al (2013) D-lactate: a novel contributor to metabolic acidosis and high anion gap in diabetic ketoacidosis. *Clin Chem* 59:1406-7
29. Suwanto S, Sutrisna B, Waspadji S, et al (2014) Predictors of five days mortality in diabetic ketoacidosis patients: a prospective cohort study. *Acta Med Indones* 46:18-23
30. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al (2001) Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 24:131-53
31. Marliss EB, Ohman JL Jr, Aoki TT, et al (1970) Altered redox state obscuring ketoacidosis in diabetic patients with lactic acidosis. *New Engl J Med* 283:978-80
32. McGuire LC, Cruickshank AM, Munro PT (2006) Alcoholic ketoacidosis. *Emerg Med J* 23:417-20
33. Thompson CJ, Johnston DG, Baylis PH, et al (1986) Alcoholic ketoacidosis: an underdiagnosed condition? *Br Med J* 292:463-5
34. Cooperman MT, Davidoff F, Spark R, et al (1974) Clinical studies of alcoholic ketoacidosis. *Diabetes* 23:433-9
35. De Marchi S, Cecchin E (1986) Alcoholic ketoacidosis. *Br Med J* 292:960
36. Yokoyama A, Yokoyama T, Mizukami T, et al (2014) Alcoholic Ketosis: Prevalence, Determinants, and Ketohepatitis in Japanese Alcoholic Men. *Alcohol Alcohol* (in press)
37. Umpierrez GE, DiGirolamo M, Tuvlin JA, et al (2000) Differences in metabolic and hormonal milieu in diabetic- and alcohol-induced ketoacidosis. *J Crit Care* 15:52-9
38. Fulop M (1993) Alcoholic ketoacidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22:209-19
39. Fulop M, Hoberman HD (1979) Diabetic ketoacidosis and alcoholic ketosis. *Ann Intern Med* 91:796-7
40. Wrenn KD, Slovis CM, Minion GE, et al (1991) The syndrome of alcoholic ketoacidosis. *Am J Med* 91:119-28
41. Allison MG, McCurdy MT (2014) Alcoholic metabolic emergencies. *Emerg Med Clin North Am* 32:293-301
42. Thomsen JL (2014) Alcoholic ketoacidosis as a cause of death, who came first? *Alcohol Alcohol* 49:687
43. Antri-Bouzar L, Lefevre G, Bonnard G, et al (2005) A case of alcohol-induced ketoacidosis?. *Ann Biol Clin* 63:335-8
44. Owen OE, Caprio S, Reichard GA, Jr et al (1983) Ketosis of starvation: a revisit and new perspectives. *Clin Endocrinol Metab* 12:359-79
45. Joseph F, Anderson L, Goenka N, et al (2009) Starvation-induced true diabetic euglycemic ketoacidosis in severe depression. *J Gen Inter Med* 24:129-31
46. Lee SH, Park JH, Hong MK, et al (2011) True euglycemic diabetic ketoacidosis in a person with type 2 diabetes and Duchenne muscular dystrophy. *Diabetes Res Clin Pract* 92:e7-e8
47. Cartwright MM, Hajja W, Al-Khatib S, et al (2012) Toxicogen and metabolic causes of ketosis and ketoacidotic syndromes. *Crit Care Clin* 28:601-31
48. Bas VN, Uytun S, Torun YA (2014) Diabetic euglycemic ketoacidosis in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus during Ramadan fasting. *J Pediatr Endocrinol Metab* 28:333-5
49. Prater J, Chaiban JT (2014) Euglycemic Diabetic Ketoacidosis with Acute Pancreatitis in a Patient Not Known to Have Diabetes. *Endocr Pract* 4:1-12
50. Karpate SJ, Morsi H, Shehmar M, et al (2013) Euglycemic ketoacidosis in pregnancy and its management: case report and review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 171:386-7
51. Owen D, Little S, Leach R, et al (2008) A patient with an unusual aetiology of a severe ketoacidosis. *Intensive Care Med* 34:971-2
52. Munro JF, Campbell IW, McCuish AC, et al (1973) Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Br Med J* 2:578-80
53. Jenkins D, Close CF, Krentz AJ, et al (1993) Euglycaemic diabetic ketoacidosis: does it exist? *Acta Diabetol* 30:251-3
54. Akbay S, Yel A, Yildirim U, et al (2013) Diabetic ketoacidosis presenting with pseudonormoglycemia in a 15-year-old girl with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 5:133-5
55. Taylor SI, Blau JE, Rother KI (2015) Perspective: SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 100:2849-52
56. Kalra S, Sahay R, Gupta Y (2015) Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition and ketogenesis. *Indian J Endocrinol Metab* 19:524-8
57. Bihan H, Fysekidis M, Harbuz V, et al (2011) False-positive blood glucose and ketone values with lightening cream. *Ann Intern Med* 155:649
58. Kitabchi AE, Nyenwe EA (2006) Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 35:725-51, viii
59. Azoulay E, Chevret S, Didier J, et al (2001) Infection as a trigger of diabetic ketoacidosis in intensive care-unit patients. *Clin Infect Dis* 32:30-5
60. Flood RG, Chiang VW (2001) Rate and prediction of infection in children with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med* 19:270-3
61. Slovis CM, Mork VG, Slovis RJ, et al (1987) Diabetic ketoacidosis and infection: leukocyte count and differential as early predictors of serious infection. *Am J Emerg Med* 5:1-5
62. Ramaswamy K, Kozma CM, Nasrallah H (2007) Risk of diabetic ketoacidosis after exposure to risperidone or olanzapine. *Drug safety* 30:589-99
63. Ely SF, Neitzel AR, Gill JR (2013) Fatal diabetic ketoacidosis and antipsychotic medication. *J Forensic Sci* 58:398-403
64. Torrey EF, Swallow CI (2003) Fatal olanzapine-induced ketoacidosis. *Am J Psychiatry* 160:2241

65. Avella J, Wetli CV, Wilson JC, et al (2004) Fatal olanzapine-induced hyperglycemic ketoacidosis. *American J Forensic Med Pathol* 25:172–5
66. House CJ (2007) Olanzapine-induced hyperglycemic ketoacidosis and corresponding acetone concentrations post-mortem: a forensic interpretation. *Forensic Sci Int* 171:22–6
67. Warner EA, Greene GS, Buchsbaum MS, et al (1998) Diabetic ketoacidosis associated with cocaine use. *Arch Intern Med* 158:1799–802
68. Umpierrez G, Freire AX (2002) Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. *J Crit Care* 17:63–7
69. Yadav D, Nair S, Norkus EP, et al (2000) Nonspecific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence and correlation with biochemical abnormalities. *Am J Gastroenterol* 95:3123–8
70. Quiros JA, Marcin JP, Kuppermann N, et al (2008) Elevated serum amylase and lipase in pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 9:418–22
71. Waldhausl W, Kleinberger G, Korn A, et al (1979) Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. *Diabetes* 28:577–84
72. Van Ness-Otunnu R, Hack JB (2013) Hyperglycemic crisis. *J Emerg Med* 45:797–805
73. Freire AX, Umpierrez GE, Afessa B, et al (2002) Predictors of intensive care unit and hospital length of stay in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care* 17:207–11
74. Haas RM, Hoffman AR (2004) Treatment of diabetic ketoacidosis: should mode of insulin administration dictate use of intensive care facilities? *Am J Med* 117:357–8
75. Gershengorn HB, Iwashyna TJ, Cooke CR, et al (2012) Variation in use of intensive care for adults with diabetic ketoacidosis*. *Crit Care Med* 40:2009–15
76. Azevedo LC, Choi H, Simmonds K, et al (2014) Incidence and long-term outcomes of critically ill adult patients with moderate-to-severe diabetic ketoacidosis: retrospective matched cohort study. *J Crit Care* 29:971–7
77. Katz MA (1973) Hyperglycemia-induced hyponatremia — calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med* 289:843–4
78. Mroziak LT, Yung M (2009) Hyperchloraemic metabolic acidosis slows recovery in children with diabetic ketoacidosis: a retrospective audit. *Aust Crit Care* 22:172–7
79. Chua HR, Venkatesh B, Stachowski E, et al (2012) Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care* 27:138–45
80. Van Zyl DG, Rheeder P, Delpont E (2012) Fluid management in diabetic-acidosis — Ringer’s lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. *QJM* 105: 337–43
81. Basnet S, Venepalli PK, Andoh J, et al (2014) Effect of normal saline and half normal saline on serum electrolytes during recovery phase of diabetic ketoacidosis. *J Intensive Care Med* 29:38–42
82. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al (2012) Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 308:1566–1572
83. Zhang Z, Xu X, Fan H, et al (2013) Higher serum chloride concentrations are associated with acute kidney injury in unselected critically ill patients. *BMC Nephrology* 14:235
84. Orban JC, Maiziere EM, Ghaddab A, et al (2014) Incidence and characteristics of acute kidney injury in severe diabetic ketoacidosis. *PLoS One* 9:e110925
85. Sabatini S, Kurtzman NA (2009) Bicarbonate therapy in severe metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol* 20:692–5
86. Kraut JA, Madias NE (2012) Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nat Rev Nephrol* 8:589–601
87. Sonne O, Gliemann J, Linde S (1981) Effect of pH on binding kinetics and biological effect of insulin in rat adipocytes. *J Biol Chem* 256:6250–4
88. Chua HR, Schneider A, Bellomo R (2011) Bicarbonate in diabetic ketoacidosis — a systematic review. *Ann Intensive Care* 1:23
89. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al (2001) Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 344:264–9
90. Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, et al (2005) Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 146:688–92
91. Edge JA, Jakes RW, Roy Y, et al (2006) The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* 49:2002–9
92. Kamel KS, Halperin ML (2015) Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. *New Engl J Med* 372:546–54
93. Ditzel J, Lervang HH (2010) Disturbance of inorganic phosphate metabolism in diabetes mellitus: clinical manifestations of phosphorus-depletion syndrome during recovery from diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Syndr* 3:319–24
94. Wilson HK, Keuer SP, Lea AS, et al (1982) Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 142:517–20
95. Fisher JN, Kitabchi AE (1983) A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 57:177–80
96. Shen T, Braude S (2012) Changes in serum phosphate during treatment of diabetic ketoacidosis: predictive significance of severity of acidosis on presentation. *Intern Med J* 42:1347–50
97. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al (2006) Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 29:2739–48
98. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, et al (2010) Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care* 14:R147
99. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Dillard-Cannon E (2014) Management of adult diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Syndr* 7:255–64
100. Clark JA, Burny I, Sarnaik AP, et al (2006) Acute thiamine deficiency in diabetic ketoacidosis: Diagnosis and management. *Pediatr Crit Care Med* 7:595–9
101. Moskowitz A, Graver A, Giberson T, et al (2014) The relationship between lactate and thiamine levels in patients with diabetic ketoacidosis. *J Crit Care* 29:182e5–e8
102. Chamorro AJ, Marcos-Martin M, Martin-Polo J, et al (2009) Wernicke encephalopathy in alcoholics with diabetic ketoacidosis. *Intern Med* 48:1187–9
103. Laffel L (1999) Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 15:412–26
104. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, et al (2004) Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 27:1761–73
105. Laffel LM (2004) Challenges and opportunities in diabetes care: improving outcomes with education, disease management, and new technologies. *Manag Care* 13:15–8; discussion 19–21
106. Armer J, Hunt N (2015) Use of point-of-care blood ketone testing to diagnose and monitor patients with diabetic ketoacidosis. *Ann Clin Biochem* 52:413–4
107. Klocker AA, Phelan H, Twigg SM, et al (2013) Blood beta-hydroxybutyrate vs. urine acetoacetate testing for the prevention and management of ketoacidosis in type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 30:818–24

108. Wolfsdorf JI (2014) The International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes guidelines for management of diabetic ketoacidosis: do the guidelines need to be modified? *Pediatr Diabetes* 15:277–86
109. Vanelli M, Chiari G, Capuano C (2003) Cost effectiveness of the direct measurement of 3-beta-hydroxybutyrate in the management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Care* 26:959
110. Taboulet P, Haas L, Porcher R, et al (2004) Urinary acetoacetate or capillary beta-hydroxybutyrate for the diagnosis of ketoacidosis in the emergency department setting. *Eur J Emerg Med* 11:251–8
111. Taboulet P, Deconinck N, Thurel A, et al (2007) Correlation between urine ketones (acetoacetate) and capillary blood ketones (3-beta-hydroxybutyrate) in hyperglycaemic patients. *Diabetes Metab* 33:135–9
112. Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A, et al (2008) Can serum beta-hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 31:643–7
113. Vincent M, Nobecourt E (2013) Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin lispro: a review of the current evidence from clinical studies. *Diabetes Metab* 39:299–305
114. Holleman F, Hoekstra JB (1997) Insulin lispro. *N Engl J Med* 337:176–83
115. Barski L, Kezerle L, Zeller L, et al (2013) New approaches to the use of insulin in patients with diabetic ketoacidosis. *Eur J Intern Med* 24:213–6
116. Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J, et al (2004) Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 117:291–6
117. Wagner A, Risse A, Brill HL, et al (1999) Therapy of severe diabetic ketoacidosis. Zero-mortality under very-low-dose insulin application. *Diabetes Care* 22:674–7
118. Marcin JP, Kuppermann N, Tancredi DJ, et al (2011) Insulin administration for treatment of pediatric diabetic ketoacidosis: are lower rates of infusion beneficial? *Pediatr Crit Care Med* 12:217–9
119. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al (2004) European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 113:e133–e40
120. Henriksen OM, Roder ME, Svendsen OL (2007) Treatment of diabetic ketoacidosis in adults in Denmark — need for national guidelines. Secondary publication. *Ugeskr Laeger* 169:2332–5
121. Corwell B, Knight B, Olivieri L, et al (2014) Current diagnosis and treatment of hyperglycemic emergencies. *Emerg Med Clin North Am* 32:437–52
122. Cameron FJ, Wherrett DK (2015) Care of diabetes in children and adolescents: controversies, changes, and consensus. *Lancet* 385:2096–106
123. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, et al (2012) Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia* 55:2878–94
124. Lokulo-Sodipe K, Moon RJ, Edge JA, et al (2014) Identifying targets to reduce the incidence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in the UK. *Arch Dis Child* 99:438–42
125. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al (2014) Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 133:e938–e45
126. Sperling MA (2006) Cerebral edema in diabetic ketoacidosis: an underestimated complication? *Pediatr Diabetes* 7:73–4
127. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, et al (2006) Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 7:75–80
128. Muir AB, Quisling RG, Yang MC, et al (2004) Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care* 27:1541–6
129. Tasker RC, Acerini CL (2014) Cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: vasogenic rather than cellular? *Pediatr Diabetes* 15:261–70
130. Watts W, Edge JA (2014) How can cerebral edema during treatment of diabetic ketoacidosis be avoided? *Pediatr Diabetes* 15:271–6
131. Koves IH, Neutze J, Donath S, et al (2004) The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. *Diabetes Care* 27:2485–7
132. Glaser NS, Marcin JP, Wootton-Gorges SL, et al (2008) Correlation of clinical and biochemical findings with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Pediatr* 153:541–6
133. Yuen N, Anderson SE, Glaser N, et al (2008) Cerebral blood flow and cerebral edema in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 57:2588–94
134. Glaser N, Yuen N, Anderson SE, et al (2010) Cerebral metabolic alterations in rats with diabetic ketoacidosis: effects of treatment with insulin and intravenous fluids and effects of bumetanide. *Diabetes* 59:702–9
135. Glaser NS, Ghatti S, Casper TC, et al (2013) Pediatric diabetic ketoacidosis, fluid therapy, and cerebral injury: the design of a factorial randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes* 14:435–46
136. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, et al (2009) Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 10:118–33
137. Marcin JP, Glaser N, Kuppermann N (2005) Ventilation in pediatric diabetic ketoacidosis — not too much, but not too little. *Pediatr Crit Care Med* 6:489–90
138. Bialo SR, Agrawal S, Boney CM, et al (2015) Rare complications of pediatric diabetic ketoacidosis. *World J Diabetes* 6:167–74
139. Landon MB, Gabbe SG (2011) Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 118:1379–93
140. Montoro MN, Myers VP, Mestman JH, et al (1993) Outcome of pregnancy in diabetic ketoacidosis. *Am J Perinatol* 10:17–20
141. Ramin KD (1999) Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 26:481–8, viii
142. Bismuth E, Bouche C, Caliman C, et al (2012) Management of pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: guidelines of the French-Speaking Diabetes Society (Société francophone du diabète [SFD]). *Diabetes Metab* 38:205–16
143. Cullen MT, Reece EA, Homko CJ, et al (1996) The changing presentations of diabetic ketoacidosis during pregnancy. *American journal of perinatology* 13:449–451
144. Hod M, Simeoni U (2009) Maternal, fetal and neonatal complications of diabetic pregnancy-delivering optimal care while awaiting for cure. *Semin Fetal Neonatal Med* 14:63–5
145. Hawthorne G (2011) Maternal complications in diabetic pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 25:77–90
146. Parker JA, Conway DL (2007) Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 34:533–43, xii
147. Driscoll M, Alcantora IL, Hastings A, et al (2014) Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 123:1106
148. Sibai BM, Viteri OA (2014) Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 123:167–78
149. Kamalakannan D, Baskar V, Barton DM, et al (2003) Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Postgrad Med J* 79:454–7
150. Carroll MA, Yeomans ER (2005) Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Crit Care Med* 33:S347–53
151. de Veciana M (2013) Diabetes ketoacidosis in pregnancy. *Semin Perinatol* 37:267–73

152. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, et al (1991) Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 165:1667–72
153. Mahoney CA (1992) Extreme gestational starvation ketoacidosis: case report and review of pathophysiology. *Am J Kidney Dis* 20:276–80
154. Frise CJ, Mackillop L, Joash K, et al (2013) Starvation ketoacidosis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 167:1–7
155. Otsubo M, Shiozawa T, Kimura K, et al (2002) Nonimmune “Fulminant” type 1 diabetes presenting with diabetic ketoacidosis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 99:877–9
156. Liu L, Mao J, Lu Z, et al (2011) Clinical characteristics of fulminant type 1 diabetes associated with pregnancy in China. *Endocrine* 40:408–12
157. Kaldany A, Curt GA, Estes NM, et al (1982) Reversible acute pulmonary edema due to uncontrolled hyperglycemia in diabetic individuals with renal failure. *Diabetes Care* 5:506–11
158. Tzamaloukas AH, Ing TS, Siamopoulos KC, et al (2008) Pathophysiology and management of fluid and electrolyte disturbances in patients on chronic dialysis with severe hyperglycemia. *Semin Dial* 21:431–9
159. Popli S, Sun Y, Tang HL, et al (2013) Acidosis and coma in adult diabetic maintenance dialysis patients with extreme hyperglycemia. *Int Urol Nephrol* 45:1687–92
160. Tzamaloukas AH, Rohrscheib M, Ing TS, et al (2005) Serum potassium and acid-base parameters in severe dialysis-associated hyperglycemia treated with insulin therapy. *Int J Artif Organs* 28:229–36
161. Nallasamy K, Jayashree M, Singhi S, et al (2014) Low-dose vs standard-dose insulin in pediatric diabetic ketoacidosis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 168:999–1005
162. Moulik NR, Jayashree M, Singhi S, et al (2012) Nutritional status and complications in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 13:e227–e33
163. Sprung CL, Rackow EC, Fein IA (1980) Pulmonary edema; a complication of diabetic ketoacidosis. *Chest* 77:687–8
164. Hillman KM (1983) Acute respiratory distress in diabetic ketoacidosis. *Br Med J* 286:1145
165. Leonard RC, Asplin C, McCormick CV, et al (1983) Acute respiratory distress in diabetic ketoacidosis: possible contribution of low colloid osmotic pressure. *Br Med J* 286:760–2
166. Breidbart S, Singer L, St Louis Y, et al (1987) Adult respiratory distress syndrome in an adolescent with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 111:736–8
167. Mitsuishi S, Matoba K, Yamazaki H (2014) Acute respiratory distress syndrome in diabetic ketoacidosis. *Int Med* 53:1581
168. Carl GF, Hoffman WH, Passmore GG, et al (2003) Diabetic ketoacidosis promotes a prothrombotic state. *Endocr Res* 29:73–82
169. Gutierrez JA, Bagatell R, Samson MP, et al (2003) Femoral central venous catheter-associated deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med* 31:80–3
170. Faigel DO, Metz DC (1996) Prevalence, etiology, and prognostic significance of upper gastrointestinal hemorrhage in diabetic ketoacidosis. *Dig Dis Sci* 41:1–8
171. Tahboub I, Shalan JB (2000) Diabetic ketoacidosis in southern Jordan: five-year experience. *East Mediterr Health J* 6:1035–8
172. Qari FA (2002) Precipitating factors for diabetic ketoacidosis. *Saudi Med J* 23:173–6
173. Umpierrez GE, Kitabchi AE (2003) Diabetic ketoacidosis: risk factors and management strategies. *Treat Endocrinol* 2:95–108
174. Ko SH, Lee WY, Lee JH, et al (2005) Clinical characteristics of diabetic ketoacidosis in Korea over the past two decades. *Diabet Med* 22:466–9
175. Lin SF, Lin JD, Huang YY (2005) Diabetic ketoacidosis: comparisons of patient characteristics, clinical presentations and outcomes today and 20 years ago. *Chang Gung Med J* 28:24–30
176. Nyenwe E, Loganathan R, Blum S, et al (2007) Admissions for diabetic ketoacidosis in ethnic minority groups in a city hospital. *Metabolism* 56:172–8
177. Weinert LS, Scheffel RS, Severo MD, et al (2012) Precipitating factors of diabetic ketoacidosis at a public hospital in a middle-income country. *Diabetes Res Clin Pract* 96:29–34
178. Barski L, Nevzorov R, Rabaev E, et al (2012) Diabetic ketoacidosis: clinical characteristics, precipitating factors and outcomes of care. *Isr Med Assoc J* 14:299–303
179. Alourfi Z, Homsy H (2015) Precipitating factors, outcomes, and recurrence of diabetic ketoacidosis at a university hospital in Damascus. *Avicenna J Med* 5:11–5
180. Rodriguez-Gutierrez R, Camara-Lemarroy CR, Quintanilla-Flores DL, et al (2015) Severe ketoacidosis (pH ≤ 6.9) in type 2 diabetes: more frequent and less ominous than previously thought. *Biomed Res Int* 2015:134780
181. Krentz AJ, Hale PJ, Singh BM, et al (1989) The effect of glucose and insulin infusion on the fall of ketone bodies during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med* 6:31–6
182. Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE (1977) Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. *N Engl J Med* 297:238–41
183. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE (1986) Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Int Med* 105:836–40
184. May ME, Young C, King J (1993) Resource utilization in treatment of diabetic ketoacidosis in adults. *Am J Med Sci* 306:287–94
185. Miller DW, Slovis CM (2000) Hypophosphatemia in the emergency department therapeutics. *Am J Emerg Med* 18:457–61
186. Laffel LM, Wentzell K, Loughlin C, et al (2006) Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med* 23:278–84
187. Noyes KJ, Crofton P, Bath LE, et al (2007) Hydroxybutyrate near-patient testing to evaluate a new end-point for intravenous insulin therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Diabetes* 8:150–6
188. Prisco F, Picardi A, Iafusco D, et al (2006) Blood ketone bodies in patients with recent-onset type 1 diabetes (a multicenter study). *Pediatr Diabetes* 7:223–8