

**COMPLICATIONS AIGUES  
DES DIABETES**

**A IMBARD**

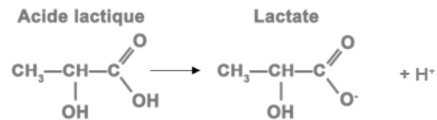


université  
PARIS-SACLAY



### I- Acidose lactique :

- Complication rare mais sévère : † dans 30-50% des cas
- Complication du DT2 insuffisant rénal traité par Metformine
- Hyperlactatémie → Acidose métabolique sévère



Valeur usuelle lactate : 0,5 – 2,0 mmol/L

2

Cette complication est rare mais sévère avec 30 à 50 % de mortalité chez les patients.

Cette complication est spécifique des patients atteints par un DT2 ET insuffisants rénaux traités par Metformine (biguanide).

L'hyperlactatémie entraîne une acidose métabolique avec accumulation d'acide lactique dont les H<sup>+</sup> sont libérés par dissociation d'où la baisse du pH.

L'hyperlactatémie est définie par une valeur supérieure à la valeur usuelle (à connaître) qui est : 0,5-2 mmol/L

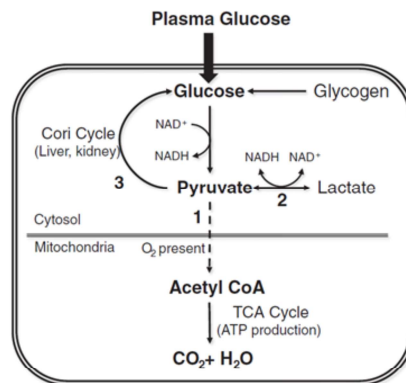
## 1- Physiopathologie :

### Origine de l'acide lactique

= catabolisme anaérobie du glucose

Physiologiquement : le lactate → NGG hépatique

↑ Lactatémie si hyperproduction et/ou blocage de son utilisation hépatique



DeFronzo et al.  
Metabolism clinical and experimental, 2016

3

Pour comprendre l'origine de cette complication, il faut déjà se souvenir d'où vient physiologiquement l'acide lactique.

Rappel: L'acide lactique est le terme ultime du catabolisme anaérobie du glucose.

Le pyruvate, précurseur du lactate, est produit dans le cytoplasme à partir du métabolisme du glucose via la glycolyse.

- (1) Lorsque l'oxygène est disponible (conditions aérobies), le pyruvate pénètre dans les mitochondries et est oxydé en CO<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O dans le cycle de Krebs.
- (2) Dans des conditions anaérobies, le pyruvate ne peut pas entrer dans les mitochondries pour être oxydé et est réduit en lactate.
- (3) le lactate produit par les cellules en périphérie (muscle ++) diffuse dans le sang et gagne le foie (et le rein) où il est utilisé pour la néo-glucogenèse (NGG) (= cycle des Cori).

Ce catabolisme se produit chez tous les individus : il est donc normal d'avoir du lactate dans la circulation

Physiologiquement, la lactatémie normale résulte donc d'un équilibre entre la libération périphérique et la captation hépatique.

**DONC** une ↑ de la lactatémie peut résulter d'une hyperproduction d'acide lactique ET/OU d'un blocage de son utilisation par le foie.

**Hyperproduction ?** → En cas de mauvaise oxygénation tissulaire :

- Etats de choc +++ : cardiogénique, hémorragique, septique
- Anémie sévère, intoxication au CO

**MAIS**

Un foie normal peut cataboliser de fortes quantités d'acide lactique

**DONC**

L'hyperlactatémie n'apparaît que s'il existe un blocage de la NGG hépatique

**QUAND ?**

- Cirrhose alcoolique au stade terminal
- Etats de choc
- La prise de **biguanides**

4

Les causes d'hyperproduction sont faciles à trouver : ce sont par exemple toutes les causes de mauvaise oxygénation des tissus (métabolisme anaérobie entraînant la formation de lactate), les causes les + fréquentes étant indiquées sur la diapo.

MAIS ces causes ne sont pas toujours suffisantes à elles seules pour faire ↑ la lactatémie CAR un foie normal est capable d'utiliser de fortes quantités d'acide lactique.

DONC en fait, une ↑ de lactatémie n'apparaît que s'il existe en plus un blocage de la NGG hépatique.

Et quand est-ce que l'on a un blocage de la NGG hépatique ?

- Dans la cirrhose alcoolique au stade terminal
- Dans les états de choc : on voit donc que l'on a dans ces cas-là les 2 éléments négatifs en même temps : hyperproduction et blocage de la ré-utilisation du lactate par le foie
- Lors de la prise de biguanides cad de la Metformine qui est utilisée en première ligne dans le traitement du DT2 !

### Pourquoi les biguanides ????

#### Mécanisme d'action des biguanides (metformine):

##### **Blocage de la neoglucogénèse hépatique** via:

- Inhibition modérée des complexes I et IV de la chaîne respiratoire mitochondriale  
→ ↑AMP/↓ATP modérée  
→ inhibition activité enzymatique des enzymes de la neoglucogénèse

### **MAIS**

Ils ne sont responsables d'une acidose lactique que s'ils s'accumulent dans l'organisme

### **QUAND ?**

S'il existe une insuffisance rénale

### **OR**

L'IRC est une des complications chroniques importantes du diabète

**Doivent attirer l'attention** : douleurs diffuses, crampes musculaires, douleurs abdominales et thoraciques  
**Souvent** : troubles digestifs associés

Pour comprendre comment et pourquoi la Metformine peut être la cause d'une acidose lactique il faut déjà savoir comment elle agit pour traiter l'hyperglycémie du DT2.

Les biguanides sont **normoglycémiantes** et ils agissent en bloquant la NGG hépatique (et rénale).

La metformine est éliminée par le rein.

En cas d'insuffisance rénale, la metformine va donc s'accumuler dans l'organisme entraînant un blocage de la neoglucogénèse hépatique et une accumulation d'acide lactique.

**OR** : nous avons vu que l'IRC est une des complications fréquentes et importantes dans le diabète !

C'est la raison pour laquelle vous verrez dans le cadre des cours sur la prise en charge médicamenteuse du DT2 que la Metformine est CI quand le DFG est < 30 mL/min !

Si vous connaissez des personnes DT2 traitées par Metformine, votre attention doit être attirée par les signes cliniques indiqués ci-dessus.

## 2- Tableau biochimique :

dominé par celui de l'acidose métabolique avec TA

-Acidose métabolique : pH ↓↓, CO<sub>2</sub>t ↓↓ avec PCO<sub>2</sub>↓

-TA +++ : lactate + sulfates et phosphates (IR)

-Hyperkaliémie

-IRC

-Hyperglycémie modérée

-Pas de troubles de l'hydratation

-Glucose urinaire : 0 ; cétonurie : 0

**Cercle vicieux :**

-Acidose ⇒ ↓ DC → aggrave l'hypoxie ⇒ ↑ la production de lactate

-Le choc ⇒ ↑ catécholamines → ↑ glycolyse ⇒ production de lactate

-Acidose + choc : bloquent la NGG hépatique

**Urgence thérapeutique**

6

Le tableau biochimique est simple à trouver mais nécessite de jeter un coup d'œil sur les cours de 3<sup>e</sup>A de l'UE23B !

Il y a une acidose métabolique donc pH ↓ (car libération des H<sup>+</sup> de l'acide lactique) avec CO<sub>2</sub>t (ou HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) ↓ (car les bicarbonates sont consommés par les H<sup>+</sup> libérés) et la PCO<sub>2</sub> est ↓ car une compensation respiratoire se met en route (polypnée de Küssmaul).

Devant toute acidose métabolique vous devez calculer le TA. Ce dernier sera ↑ et les anions qui le composent sont, bien entendu, les lactates mais s'ajoutent aussi les sulfates et les phosphates puisque l'on a une IR (défaut de leur élimination).

Acidose métabolique = hyperkaliémie (cf cours acido-basique)

IRC qui est à l'origine de l'accumulation du biguanide (donc DFG ↓).

L'hyperglycémie est modérée.

Il n'y a AUCUN trouble de l'hydratation.

On ne trouve ni glucose ni corps cétoniques dans les urines (bandelette).

C'est une urgence thérapeutique car il se crée un cercle vicieux qui aggrave très vite le tableau clinique car :

- l'acidose métabolique ↓ le débit cardiaque ce qui aggrave l'hypoxie donc cela ↑ la production de lactate par les tissus,
- Le choc (=coma) provoque la libération de catécholamines connues pour stimuler la glycolyse donc en final la production de glucose et donc de lactate dans cette situation,
- L'association acidose + choc bloque la NGG hépatique qui est déjà bloquée par l'accumulation du biguanide !

## II- Acido-cétose diabétique :

↑ des corps cétoniques (cc) dans le sang (cétonémie)

Incidence : 4 ‰ des diabétiques par an

### 1- Etiologie :

L'acido-cétose est la conséquence d'un déficit absolu ou relatif en **insuline**

- **Déficit absolu** : révélation du DT1 (coma inaugural), arrêt de l'insulinothérapie volontaire ou non (panne de pompe...)
- **Déficit relatif** : DT1 ou DT2 en situation d'agression : IDM, infection sévère, chirurgie lourde etc...

### 2- Diagnostic clinique :

→ Phase de cétose sans acidose : installation progressive

Nausées, douleurs abdominales, polydipsie, polyurie, perte de poids

→ Phase d'acido-cétose :

- **Polypnée** (dyspnée de Küssmaul) avec ± odeur **acétonique** de l'haleine
- **Déshydratation globale** (DIC + DEC)
- **Troubles de la conscience**

7

L'acido-cétose (ou céto-acidose) diabétique est une acidose métabolique correspondant à l'augmentation dans la circulation des corps cétoniques (cc).

C'est une urgence thérapeutique.

L'acido-cétose est due à un déficit absolu ou relatif en insuline.

Déficit absolu veut dire qu'il n'y a pas (ou plus) d'insuline. C'est typiquement le cas :

- Lors de la révélation du DT1 qui n'était pas connu jusque-là : on parle de coma acido-cétosique inaugural car il révèle l'existence d'un DT1.
- Lors du traitement par insuline, traitement qui est arrêté volontairement ou pas (panne d'une pompe à insuline par exemple).

Déficit relatif signifie que la production d'insuline du patient (DT1 ou DT2 dans 15% des cas) n'est pas en adéquation avec ses besoins. Cela arrive dans les situations les besoins de l'organisme en sont augmentés par exemple : infarctus du myocarde, infection sévère, chirurgie lourde etc...

Cliniquement, il existe le plus souvent une phase de cétose qui s'installe progressivement sans acidose : cela se traduit par des nausées, des douleurs abdominales (qui sont une source d'erreur de diagnostic), polydipsie, polyurie, perte de poids. L'éducation thérapeutique permet aux patients diabétiques d'apprendre à reconnaître ces signes et à intervenir avant que l'acidose s'installe.

La présence de corps cétoniques dans les urines peut également être recherchée grâce à des bandelettes urinaires.



Survient ensuite la phase d'acido-cétose avec :

- Une polypnée (de Kussmaul) (qui traduit la compensation respiratoire de l'acidose métabolique).
- Une odeur acétonique de l'haleine caractéristique mais qui n'est pas toujours présente. Les corps cétoniques sont l'acide  $\beta$ -hydroxy-butyrique et l'acide acéto-acétique. Ce dernier subit une décarboxylation spontanée qui donne naissance à l'acétone qui est volatile et exhalée par le patient. Cela donne une odeur « de pomme pourrie » à l'haleine.
- Une déshydratation globale (DIC + DEC : cf cours UE23B pour les signes cliniques)
- Des troubles de la conscience (le + souvent des signes de confusion, + rarement le coma calme hypotonique).

### 3- Physiopathologie :

#### Hyperglycémie : pourquoi ?

Déficit en insuline  $\Rightarrow$   $\downarrow$  de l'entrée du glucose dans les cellules.  $\uparrow$  de la glycogénolyse et de la NGG hépatique

#### Des CC : pourquoi ?

Déficit en insuline  $\Rightarrow$  la lipolyse n'est plus bloquée  $\Rightarrow$  le tissu adipeux libère des AG  $\rightarrow$  foie  $\rightarrow$  acétylCoA  $\rightarrow$  formation de cc

Corps cétoniques ?  $\rightarrow$  acides acétoacétique et  $\beta$  hydroxybutyrique

Acétone : décarboxylation de l'acide acétoacétique

8

Pour comprendre l'effet d'une carence relative ou absolue il faut se souvenir des actions de l'insuline:

Actions de l'insuline :

- augmentation de la pénétration du glucose dans tous les tissus insulinosensibles (sauf le foie);
- diminution de la libération du glucose par le foie;
- inhibition de la glycogénolyse (foie, muscle);
- stimulation de la glycogénogenèse (foie, muscle);
- stimulation de la glycolyse (foie, muscle);
- inhibition de la gluconéogenèse (foie);
- augmentation de la pénétration des acides aminés (muscle);
- augmentation de la synthèse des protéines (muscle);
- stimulation de la synthèse des acides gras (adipocytes);
- inhibition de la lipolyse (adipocytes)

le déficit (absolu ou relatif) en insuline diminue donc l'entrée du glucose dans les cellules d'où l'hyperglycémie.

L'organisme puise dans ses réserves, il y a une stimulation de la glycogénolyse et la néoglucogenèse (NGG) hépatique mais tant qu'il n'y a pas suffisamment d'insuline, le glucose n'entre toujours pas normalement.

En cas de déficit en insuline, la lipolyse n'est plus bloquée et le tissu adipeux libère des

acides gras (AG) dans la circulation (ils sont transportés par l'albumine et portent alors le nom d'AG « libres ») qui gagnent le foie.

Le foie « transforme » les AG en acétyl-CoA via la beta-oxydation. C'est principalement l'acétyl-CoA issu de la b-oxydation des AG qui régule l'afflux de substrat entrant dans la cétogénèse.

L'acétyl-CoA est alors utilisé avant tout pour former des corps cétoniques (cc) (cf cours de Biochimie Générale de 2<sup>o</sup>A sur le jeûne !).

Le foie libère les cc dans la circulation pour que les tissus périphériques les captent : ils redonnent alors de l'acétylCoA qui entre dans le cycle de Krebs pour donner de l'énergie aux tissus. Ceci permet aux tissus périphériques d'avoir une source d'énergie.

Comme nous l'avons vu dans la diapo précédente, il existe 2 cc : l'acide  $\beta$ -hydroxybutyrique et l'acide acétoacétique. L'acétone est issue de la décarboxylation de l'acide acétoacétique.

#### 4- Conséquences et tableau biochimiques :

**Hyperglycémie** (> 16-17 mmol/L) ⇒ ↑ osmolalité ⇒ **DIC**

**Glucose urinaire +++** ⇒ diurèse osmotique ⇒ perte d'eau + électrolytes (Na,K) : **DEC**  
(Hématocrite et protéines ↑).

**Déshydratation globale** = hypovolémie ⇒ **IRAF avec hyperaldostérisme II** (cf cours rein)

**Cétonémie** : acides forts ⇒ libération de H<sup>+</sup> ⇒ **acidose métabolique avec TA** (cc+IR)

**Cétonurie +++** : cc éliminés sous forme d'**anions** donc avec des cations : Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>

**Bilan pour le Na :**

**Pertes** car polyurie osmotique et cétonurie **mais** hyperaldo II ( donc réabsorption tubulaire)

**Bilan : natrémie ≈ N**

**Bilan pour le K :**

**Acidose métabolique** ⇒ passage IC → EC : donc hyperkaliémie **mais**

**Pertes urinaires** : polyurie osmotique + cétonurie + hyperaldo II

**Bilan : kaliémie ↑ ou N ou ↓** (dans tous les cas, déplétion potassique intracellulaire ++)

**NB** : en urgence au lit du malade : recherche de glucose et cc dans les urines (bandelettes)  
et glycémie capillaire

**Urgence thérapeutique**

9

On observe donc :

- Une hyperglycémie (> 16 mmol/L) donc augmentation de l'osmolalité donc DIC.
- Passage ++ de glucose dans les urines (bandelette positive) : cela crée une diurèse osmotique donc perte d'eau (polyurie) et pertes d'électrolytes (notamment Na et K) donc DEC (on aura donc hématocrite et protéines ↑).
- DIC + DEC = déshydratation globale donc hypovolémie donc hypoperfusion rénale donc le rein ne peut pas fonctionner correctement : IRAF (créat ↑, DFG ↓) avec un hyperaldostérisme secondaire (stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone : SRAA)(Na/K urinaire <1).
- Présence cc dans le sang (cétonémie) : ce sont des acides forts qui sont totalement ionisés au pH du plasma donc ils libèrent des H<sup>+</sup> d'où la diminution du pH d'où l'acidose métabolique (pH ↓, HCO<sub>3</sub> et/ou CO<sub>2</sub>t ↓). Il s'agit d'une acidose métabolique avec TA : les anions qui s'accumulent sont les cc auxquels s'ajoutent les sulfates et phosphates puisqu'il y a une IR. Une compensation respiratoire se met en route d'où la polypnée (Küssmaul) (PCO<sub>2</sub> ↓).
- Les cc sont éliminés dans les urines (cétonurie : bandelette positive) sous forme d'anions. Ceci veut dire qu'ils seront accompagnés de cations tout particulièrement Na et K.

Cela donne comme bilan pour le Na :

- On perd du Na : à cause de la polyurie osmotique, à cause de la cétonurie et

éventuellement quelques pertes digestives. MAIS il existe un hyperaldo secondaire qui tend à épargner le Na. En final, la natrémie est le plus souvent normale.

Bilan pour le K : l'acidose métabolique provoque le passage du K du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire DONC il y a une hyperkaliémie. MAIS il existe des pertes de K. On perd du K à cause de la polyurie, à cause de la cétonurie et à cause de l'hyperaldostéronisme secondaire. Résultat : selon le moment où est mesurée la kaliémie, celle-ci peut être ↑ ou N ou ↓. Quelle que soit la valeur de la kaliémie, il faut bien comprendre que le patient présente une vraie déplétion potassique (il est sorti des cellules au tout début) : il ne sera pas étonnant de voir l'administration de K dans la thérapeutique (en plus de la réhydratation et de l'insuline).

### **III- Coma hyperosmolaire :**

- 5 à 10% des comas diabétiques
- **Mauvais pronostic († 20-40 %) car survient chez des DT2 âgés**  
mortalité est liée à la gravité de l'hypertonicité, et aux comorbidités souvent importantes.
- **Tableau dominé par une déshydratation massive avec hyperglycémie +++ sans cétose**

#### **1- Etiologies :**

- **Patient âgé, DT2 (95%) « léger » traité par régime seul ou associé à des antidiabétiques oraux**
- **Association d'un ou plusieurs facteurs déclenchants :**
  - causes de déficit en insuline: découverte de diabète, inobservance, pancréatite
  - toute cause de déshydratation: vomissements, diarrhées, diurétiques...
  - tout facteur hyperglycémiant (infection, AVC, médicaments...)
- Exemple type : personne âgée avec HTA traitée par diurétiques faisant un AVC**
  - Dans tous les cas : défaut de surveillance du bilan hydrique

#### **2- Signes cliniques :**

- **Début très progressif : polyurie, adynamie**
- **Coma : signes cliniques de DEC et DIC et signes neurologiques avec troubles de la conscience**

10

Il s'agit d'un coma assez fréquent et de mauvais pronostic car il touche des sujets âgés DT2.

Il faut avant tout retenir qu'il s'agit d'une déshydratation massive avec une hyperglycémie très importante (c'est dans ce type de complication aiguë que l'on voit les chiffres de glycémie les plus élevés) sans cétose donc sans acidose.

Dans tous les cas est constaté un défaut de surveillance du bilan hydrique (deshydratation) + 1 ou plusieurs facteurs déclenchants (diurétique, infection, médicaments hyperglycémiant etc..).

Ce coma débute progressivement et des signes cliniques simples devraient alerter comme l'apparition d'une polyurie et la survenue d'une adynamie cad une grande fatigue musculaire et une asthénie.

La différence entre le coma-acidocétosique et le coma hyperosmolaire s'explique par la sévérité de la carence en insuline. Dans le coma hyperosmolaire, il y a suffisamment d'insuline pour empêcher la cétogenèse, mais pas suffisamment pour prévenir l'hyperglycémie, en raison de l'augmentation de la production hépatique de glucose et de la diminution de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques.

### 3- Tableau biochimique :

- **Hyperglycémie +++ : > 30 mmol/L ⇒ DIC + DEC**
- **Hyperosmolalité : Ht et Prot ↑**
- **Absence de cétonurie/cétonémie**
- **Equilibre acido-basique ≈ N**
- **Natrémie : N ou ± ↑ (pertes d'eau > pertes de Na)**
- **Kaliémie : N ou ± ↓ (pertes urinaires)**
- **IRAF**
- **Urines : glucose +++, Na/K < 1**

} Critères diagnostiques

11

Le tableau biochimique n'est pas très « riche » et totalement dominé par l'hyperglycémie massive (> 30 mmol/L) qui est donc responsable d'une DIC et d'une polyurie osmotique (perte d'eau et d'électrolytes) donnant une DEC donc une déshydratation globale (Osmolalité, Ht et protides totaux sont ↑).

Urines : glucose +++ (bandelette positive) sans cc.

Il y aura une hypovolémie donc hypoperfusion rénale donc toujours le même raisonnement avec IRAF et hyperaldostérionisme secondaire (Créat ↑, DFG ↓, Na/K urinaire <1).

Pas de trouble acido-basique (l'IRAF peut toutefois être responsable d'une acidose métabolique).

#### IV- Hypoglycémie :

survient

- Chez le DT1 traité par **insuline**
- Chez le DT2 traité par **sulfamides hypoglycémiantes ou insuline**
- Peut être grave sur certains terrains : alcooliques, insuffisant rénal, insuffisant hépatocellulaire...
- Hypoglycémies modérées : **fréquentes** chez le DT1

#### 1- Facteurs déclenchants :

- Erreur thérapeutique : insuline mal gérée, posologie du sulfamide mal adaptée
- Erreur diététique : ↓ des apports glucidiques
- Activité physique inhabituellement importante
- IR, alcool, prise d'un médicament hypoglycémiant

#### 2- Signes cliniques et biochimiques :

- **Glycémie ≈ 3,30 mmol/L (0,60 g/L)** : mains moites, sueurs froides, pâleur du visage, tachycardie...
- **Glycémie < 2,75 mmol/L (0,50 g/L)** : souffrance du SNC : troubles de la concentration, sensation de malaise, troubles de la coordination motrice → coma qui peut survenir brutalement sans prodrome : coma agité avec sueurs et convulsions

12

L'hypoglycémie est fréquente pour les patients traités par insuline et qu'elles sont souvent mal vécues par le patient et/ou son entourage. Ceci peut donc poser un problème d'observance.

Le diabétique traité par insuline est « entraîné » à reconnaître les prodromes et sait intervenir avant que l'hypoglycémie ne s'aggrave (cf cours de Pharmacie clinique).

En raison des conséquences potentiellement grave (SNC) de l'hypoglycémie, on doit toujours transmettre le résultat d'une hypoglycémie par téléphone au médecin ayant en charge le patient : il s'agit (au même titre qu'une hypo ou une hyper-kaliémie) d'une urgence thérapeutique.



### Synthèse : complications aiguës des diabètes

	Acido-cétose	Acidose lactique	Coma hyperosmolaire	Coma hypoglycémique
<b>Signes cliniques</b>				
Installation	Progressive-coma calme (heures à jours)	Brutale	Progressive (jours à semaines)	Brutale. Coma agité, sueurs abondantes, signes neurologiques.
Haleine acétonique	+	non	non	non
Signes de déshydratation	++	non	+++	Non
<b>Facteurs déclenchants</b>	↓ ou arrêt de l'insuline ou toute cause qui ↑ transitoirement les besoins en insuline	Toute situation créant une hypoxie tissulaire + biguanides avec IR	Toute situation créant une grande déshydratation+ facteur hyperglycémiant : DT2 âgés (++)	Insuline, sulfamides hypoglycémiant

13

Les diapos 13 et 14 vous proposent un résumé sous forme de tableau des points principaux à connaître sur les 4 complications aiguës des diabètes.

### Synthèse (suite) : complications aiguës des diabètes

	Acido-cétose	Acidose lactique	Coma hyperosmolaire	Coma hypoglycémique
<b>Paramètres sanguins</b>				
Glycémie	> 16-17 mmol/L	±↑	> 30 mmol/L	< 3,30 mmol/L
Corps cétoniques	+++	N	N	N
Acidose métabolique	Oui	Oui	Non	Non
TA	Oui (cc + anions IR)	Oui (lactate+ anions IR)	Non	Non
Déshydratation	DIC + DEC	Non	DIC + DEC	Non
Kaliémie	↑ N ↓	↑	N ou ± ↓	N
Natrémie	≈ N	N	N ou ± ↑	N
<b>Paramètres urinaires</b>				
Glucose	++	0	+++	0
Corps cétoniques	++	0	0	0