

LE DOSAGE DES CORPS CÉTONIQUES AVEC LE NITROPRUSSIATE DE SODIUM A-T-IL ENCORE SA PLACE DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DE L'ACIDOCÉTOSE DIABÉTIQUE?

Dominique Guérette¹, Lyne Labrecque²

¹Résidente en biochimie clinique

²Biochimiste clinique

Département de biochimie

CHUM – Hôpital Saint-Luc

INTRODUCTION

Le 20 décembre 2006, l'Assemblée générale des Nations Unies adoptait la Résolution 61/225 dans laquelle le 14 novembre était désigné annuellement comme la Journée mondiale du diabète (1). Par son implication, l'Organisation des Nations Unies désire sensibiliser l'opinion publique à l'impact du diabète, une maladie chronique, invalidante et coûteuse, associée à des complications lourdes de conséquences pour le diabétique et sa famille, ainsi que pour l'ensemble de la communauté. À l'échelle mondiale, plus de 230 millions de personnes seraient aujourd'hui affectées par cette maladie (2). Au Québec, on dénombre plus de 550 000 diabétiques, dont 10 % de type 1. Selon l'Agence de la santé et des services sociaux de Montréal, en 2003-2004, un lit sur cinq dans les hôpitaux montréalais était occupé par un diabétique, 13,2 % des diabétiques de plus de 20 ans s'étaient présentés à l'urgence et 18,7 % ont été hospitalisés pour des causes reliées au diabète. Selon cette même étude, 4,3 % des diabétiques seraient décédés de causes directes ou indirectes à leur maladie (3). Les complications associées au diabète peuvent être chroniques telles que néphropathies, rétinopathies et maladies cardiovasculaires, ou aiguës comme l'acidocétose. Elles peuvent être évitées, ou du moins retardées, par l'enseignement et le suivi auprès des personnes atteintes. Cette surveillance est facilitée par des outils diagnostiques toujours plus performants dont la mesure des corps cétoniques pour la prévention, le diagnostic et le traitement de l'acidocétose diabétique.

Dans les années '70, le suivi du diabète consistait en la surveillance par le patient du glucose et des corps cétoniques dans les urines, combinée à une mesure occasionnelle du glucose sanguin au laboratoire. L'avancement technologique dans la mesure du glucose, en association avec les études démontrant l'importance d'un contrôle agressif de la glycémie dans la réduction de l'incidence des complications, a mené à des changements majeurs dans le domaine de l'autosurveillance du diabète. Ainsi, le dosage du glucose sanguin a non seulement remplacé la mesure urinaire, mais de plus, les lecteurs de glycémie capillaire disponibles sont toujours plus performants. Parallèlement, les procédés de mesure des corps cétoniques ont très peu évolué. Dans les laboratoires du Québec, le dosage des corps cétoniques, pour le diagnostic et le traitement de l'acidocétose diabétique, est généralement réalisé à l'aide de méthodes utilisant le nitroprussiate de sodium. La *National Academy of Clinical Biochemistry* et l'*American Diabetes Association* recommandent pourtant de ne plus utiliser ces méthodes de dosages et de privilégier la mesure du 3 β -hydroxybutyrate sanguin, maintenant disponible sur un lecteur portable.

CORPS CÉTONIQUES

Les corps cétoniques sont une source alternative d'énergie dérivée du métabolisme des acides gras. Ils sont générés dans le foie dans des conditions où le sucre est insuffisant. Plus spécifiquement, la formation des corps cétoniques est induite en réponse à un déficit relatif ou absolu en insuline, en combinaison avec une augmentation des niveaux d'hormones de régulation négative du glucose, soit principalement le glucagon, mais aussi le cortisol, les catécholamines et l'hormone de croissance (4). Cette variation hormonale stimule la lipolyse, via la lipase sensible aux hormones, résultant en la production d'acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA) à partir des acides gras (5). L'insuffisance en insuline entraîne également une faible utilisation du glucose et, par conséquent, une diminution de la formation d'oxaloacétate nécessaire pour la condensation avec l'acétyl-CoA dans le cycle de Krebs. L'acétyl-CoA, plutôt que d'entrer dans le cycle de Krebs, peut alternativement se condenser pour former l'acétoacétyl-CoA, puis en corps cétoniques que sont l'acétoacétate, le 3 β -hydroxybutyrate et l'acétone.

La première molécule produite parmi les corps cétoniques est l'acétoacétate, dont une certaine portion est ensuite réduite par la 3 β -hydroxybutyrate déshydrogénase dans les mitochondries des cellules du foie pour donner le 3 β -hydroxybutyrate. En conditions physiologiques, l'acétoacétate et le 3 β -hydroxybutyrate sont présents en quantités équimolaires. Cet équilibre peut cependant être déplacé en faveur du 3 β -hydroxybutyrate dans les conditions qui altèrent l'état d'oxydoréduction de la mitochondrie hépatique et qui favorisent une augmentation des concentrations du NADH. L'acétoacétate et le 3 β -hydroxybutyrate sont ensuite transportés dans le sang vers des tissus extrahépatiques où ils sont oxydés en acétyl-CoA et entrent dans le cycle de Krebs afin de fournir l'énergie nécessaire aux tissus. L'acétone, quant à elle, est obtenue suite à la décarboxylation spontanée de l'acétoacétate et est éliminée par les poumons.

ACIDOCÉTOSE DIABÉTIQUE

En conditions physiologiques, la cétogenèse peut être induite par le jeûne, l'exercice prolongé, la grossesse ou une diète riche en gras telle que le régime Atkins pour la perte de poids ou la diète cétogène pour le traitement de l'épilepsie (6). Une cétose plus sévère peut être observée dans le cadre du diabète de type 1, ainsi que dans certains cas d'intoxications et d'erreurs innées du métabolisme (5,7).

L'acidocétose diabétique touche de 2 à 5 % des diabétiques de type 1 et nécessite une intervention médicale urgente. Le taux de mortalité est de l'ordre de 4 à 5 %. Chez les patients diabétiques, les causes les plus fréquentes d'acidocétose sont les infections et l'injection d'une quantité insuffisante d'insuline. Lors d'une infection, l'augmentation des hormones de stress favorise la cétogenèse *via* un déséquilibre entre l'insuline et les hormones de régulation négative du glucose. Un ajustement à la hausse de la dose d'insuline est alors requis. Typiquement, les patients se présentent avec des signes de déshydratation et une combinaison polyurie/polydipsie due à l'hyperglycémie. Ils peuvent également se plaindre de douleurs abdominales et de nausées/vomissements, et présentent une respiration rapide et profonde (respiration de Kussmaul) résultant de l'acidose métabolique (4). On note également une haleine caractéristique de l'acidocétose, dite fruitée, due à l'élimination pulmonaire de l'acétone. Une augmentation des corps cétoniques est observée dans l'urine et le sang.

À pH physiologique, l'acétoacétate et le 3β -hydroxybutyrate se dissocient complètement et l'excès d'ions hydrogène se lie aux bicarbonates, résultant en une diminution des niveaux de bicarbonates sériques. Les corps cétoniques circulent alors sous forme anionique menant au développement de l'acidose avec trou anionique qui caractérise l'acidocétose. L'hyperglycémie, quant à elle, va induire une diurèse osmotique associée à une perte sévère en fluides et électrolytes. La hausse de la glycémie force l'eau à sortir des cellules induisant une dilution du plasma. Par la suite, la hausse constante de la glycémie va mener à la diurèse osmotique avec pertes d'eau, de sodium, de chlore et de potassium, mais également de phosphore, de calcium et de magnésium dans les urines. L'insulinopénie va également favoriser la sortie du potassium de la cellule. Les concentrations plasmatiques de potassium peuvent ainsi être normales ou augmentées alors que les concentrations plasmatiques de sodium peuvent être normales ou diminuées.

Le traitement de l'acidocétose diabétique nécessite la correction de la déshydratation, de l'hyperglycémie, du déficit en électrolytes et de l'acidocétose (4). Dès son arrivée à l'urgence, le patient reçoit une infusion de saline isotonique, à laquelle viendra s'ajouter l'insuline afin de normaliser le glucose sanguin. L'administration d'insuline ayant pour conséquence une entrée du potassium dans le compartiment intracellulaire conjointement avec le glucose, une thérapie de remplacement peut être prescrite dans le cas d'une baisse importante de potassium. Un traitement aux bicarbonates est recommandé seulement dans les cas d'acidose sévère quand le pH demeure inférieur à 7,0 malgré les autres traitements (4).

RÔLE DU LABORATOIRE DE BIOCHIMIE

Le diagnostic différentiel de l'acidocétose diabétique est effectué sur la base des signes cliniques et des résultats de laboratoire : glucose, pH et bicarbonates sanguins, calcul du trou anionique, osmolalité sérique, corps cétoniques urinaires ou sanguins. L'acidocétose diabétique est définie biochimiquement par une hyperglycémie (glucose $\geq 14,0$ mmol/L), un pH $\leq 7,3$ et des bicarbonates ≤ 15 mmol/L, ainsi que la présence de corps cétoniques dans le sang ou les urines (4). Comparativement, une glycémie $\geq 34,0$ mmol/L, un pH $> 7,3$, des bicarbonates > 15 mmol/L, une osmolalité > 320 mosmol/kg et des corps cétoniques normaux caractérisent l'hyperglycémie hyperosmolaire.

Différentes techniques pour le dosage des corps cétoniques sont disponibles. Au laboratoire, la mesure des corps cétoniques est généralement effectuée avec les bandelettes urinaires ou les comprimés *Acetest* (Siemens) dans l'urine, le plasma, le sérum ou le sang total. Les deux méthodes permettent la mesure semi-quantitative de l'acétoacétate, et à un moindre niveau de l'acétone, selon une réaction impliquant le nitroprussiate de sodium en conditions alcalines, en présence de glycine, menant à la formation d'un complexe coloré. Différentes interférences ont été rapportées avec la mesure des corps cétoniques par cette méthode comme celle des médicaments contenant des groupements sulfhydryles tels que le captopril, le N-acétylcystéine et la pénicillamine qui peuvent induire de faux positifs (8). À l'opposé, l'acide ascorbique, l'exposition à l'air ambiant ou des bandelettes expirées peuvent causer de faux négatifs (9). Il est extrêmement important de noter que le 3β -hydroxybutyrate n'est pas mesuré par les méthodes de dosage utilisant le nitroprussiate de sodium. Le 3β -hydroxybutyrate étant le principal corps cétonique augmenté lors de l'acidocétose diabétique, les deux méthodes couramment utilisées pour la détermination des corps cétoniques apparaissent donc non optimales. Il est possible de mesurer quantitativement le 3β -hydroxybutyrate selon une réaction enzymatique impliquant la 3β -hydroxybutyrate déshydrogénase. C'est ce principe analytique qu'utilise le lecteur Precision Xtra (Abbott/MediSense).

La *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB) recommande, dans ses lignes directrices sur les analyses hors laboratoire, d'éviter les méthodes utilisant le nitroprussiate de sodium pour la mesure des corps cétoniques dans le suivi du traitement de l'acidocétose diabétique et préconise plutôt le dosage du 3β -hydroxybutyrate sanguin pour le diagnostic et le suivi de l'acidocétose (10). L'*American Diabetes Association* avance également que les méthodes de dosage actuellement utilisées ne sont pas appropriées pour le diagnostic et le suivi de l'acidocétose diabétique et que le dosage quantitatif du 3β -hydroxybutyrate dans le sang serait préférable (11).

DOSAGE QUANTITATIF DU 3β -HYDROXYBUTYRATE : UN TEST D'AVENIR

Le Precision Xtra est le seul appareil portable présentement disponible sur le marché permettant l'analyse hors laboratoire des taux de 3β -hydroxybutyrate dans le sang. Il est simple d'utilisation et, selon la bandelette utilisée, permet également la mesure de la glycémie capillaire. D'ailleurs, un résultat de glycémie capillaire supérieur à 16,7 mmol/L entraînera automatiquement l'affichage d'un message suggérant le dosage du 3β -hydroxybutyrate. Le résultat du 3β -hydroxybutyrate est affiché dans les 30 secondes suivant le dépôt de la goutte de sang sur la bandelette et permet la mesure dans une plage de 0,0 à 6,0 mmol/L. En conditions normales, le taux sanguin de 3β -hydroxybutyrate est inférieur à 0,6 mmol/L. Bien qu'aucune ligne directrice précise ne soit encore établie, le consensus actuel suggère qu'un taux inférieur ou égal à 1,0 mmol/L exclut l'acidocétose diabétique. Pour des valeurs entre 1,0 et 3,0 mmol/L, on parle d'hypercétonémie et une surveillance accrue est suggérée. Au-delà de 3,0 mmol/L, le diagnostic d'acidocétose doit être fortement envisagé (12,13).

Comparativement au dosage semi-quantitatif des corps cétoniques urinaires à l'aide d'une méthode utilisant le nitroprussiate

de sodium, la mesure du 3-hydroxybutyrate sanguin présente plusieurs avantages :

- Elle permet une meilleure sensibilité comparativement au dosage de l'acétoacétate puisque 75-85 % des corps cétoniques présents lors de l'acidocétose diabétique consistent en 3 β -hydroxybutyrate (5). En conditions normales, les concentrations de 3 β -hydroxybutyrate et d'acétoacétate sont présentes dans un ratio de 1:1 alors que ce ratio peut atteindre 6:1 lors d'une acidocétose sévère (5). Dans ces conditions, la mesure de l'acétoacétate seule peut mener à une sous-estimation de la cétose.
- Il peut s'avérer difficile d'obtenir un échantillon d'urine, particulièrement en présence de patients déshydratés, confus ou comateux.
- La mesure dans le sang est plus représentative de l'état du patient en temps réel puisque l'apparition des corps cétoniques dans l'urine est retardée de quelques heures par rapport aux taux sanguins.
- Lors du traitement de l'acidocétose diabétique, le taux de 3 β -hydroxybutyrate sanguin baisse de façon proportionnelle à l'efficacité de ce traitement, suggérant qu'il serait un meilleur marqueur pour le suivi des patients (5). Une étude comparative pour le suivi du traitement de l'acidocétose diabétique a observé que l'ajustement de l'insuline en fonction de la concentration du 3 β -hydroxybutyrate sanguin au lieu de la glycémie permettait une résolution plus rapide de la cétose (14).

Dans une étude de compilation des différentes études réalisées sur l'intérêt de la mesure des concentrations capillaires du 3 β -hydroxybutyrate, les auteurs concluent que cette mesure serait supérieure à la détermination dans l'urine pour le suivi des patients diabétiques traités par pompe sous-cutanée d'insuline, pour prévenir une hospitalisation en cas d'affection concomitante chez les patients diabétiques de type 1, notamment les enfants, et pour le diagnostic et le traitement de l'acidocétose diabétique à l'urgence (15). Un avantage est postulé pour le suivi du diabète en cours de grossesse et chez les diabétiques de type 2, mais des études supplémentaires sont requises (15).

Des études plus récentes proposent un algorithme décisionnel reposant sur la mesure du 3 β -hydroxybutyrate lors du triage des patients à l'urgence (16,17). En accord avec le consensus actuel, un taux supérieur à 3,0 mmol/L nécessite une intervention médicale immédiate alors qu'un taux inférieur à 1,0 mmol/L implique une réévaluation du diagnostic d'acidocétose diabétique. Un taux normal de 3 β -hydroxybutyrate mesuré en analyse hors laboratoire permet ainsi d'exclure rapidement la possibilité d'une acidocétose alors que la présence d'un taux anormal dans le sang est une indication précoce, comparativement aux dosages effectués au laboratoire, pour établir un diagnostic d'acidocétose et ainsi initier le traitement plus rapidement (19). La pertinence de la mesure du 3 β -hydroxybutyrate capillaire au triage de l'urgence est également appuyée par une bonne corrélation entre les taux de 3 β -hydroxybutyrate capillaire et les autres marqueurs de l'acidocétose comme le calcul du trou anionique et la concentration des bicarbonates (16,17). Le dosage du 3 β -hydroxybutyrate peut également être utile dans le diagnostic différentiel d'une acidose métabolique de cause inconnue chez un patient non diabétique. Ce test peut être effectué au chevet du patient durant toute la durée du traitement.

CONCLUSION

L'augmentation rapide du nombre de cas rapportés chaque année fait du diabète le centre d'une épidémie silencieuse. Il en coûte deux milliards de dollars par année au Québec pour le traitement de la maladie et de ses complications. Des efforts constants doivent être faits pour favoriser la prévention et le dépistage précoce de ces complications. Le dosage du 3 β -hydroxybutyrate dans le sang est une alternative intéressante, tant pour la prévention, le diagnostic et le traitement de l'acidocétose diabétique. Son utilisation en analyse hors laboratoire, particulièrement au triage à l'urgence, pourrait favoriser un meilleur diagnostic, permettant de diminuer le temps d'attente pour le patient et d'initier un traitement plus rapidement.

RÉFÉRENCES

1. Assemblée générale des Nations Unies, Soixante et unième session, point 113. Journée mondiale du diabète. A/RES/61/225; 18 janvier 2007.
2. Diabetes Atlas (ed.): © International Diabetes Federation, third edition edn; 2006.
3. Banque de données médico-administratives jumelées. Dans : Données compilées par l'équipe conjointe INSPQ et DSP de Montréal (ESPSS); 2007.
4. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WR, et al. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2007;8:28-43.
5. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:412-26.
6. Serra D, Casals N, Asins G, Royo T, Ciudad CJ, Hegardt FG. Regulation of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A synthase protein by starvation, fat feeding, and diabetes. *Arch Biochem Biophys* 1993;307:40-5.
7. Bartels PD, Lund-Jacobsen H. Blood lactate and ketone body concentrations in salicylate intoxication. *Hum Toxicol* 1986;5:363-6.
8. Williamson J, Davidson DF, Boag DE. Contamination of a specimen with N-acetyl cysteine infusion: a cause of spurious ketonaemia and hyperglycaemia. *Ann Clin Biochem* 1989;26:207.
9. Rosenbloom AL, Malone JI. Recognition of impending ketoacidosis delayed by ketone reagent strip failure. *JAMA* 1978;240:2462-4.
10. <http://www.aacc.org/AACC/members/nacb/LMPG/OnlineGuide/PublishedGuidelines/poct/default.htm>
11. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002;48:436-72.
12. Taboulet P, Haas L, Porcher R, Manamani J, Fontaine JP, Feugeas JP, et al. Urinary acetoacetate or capillary beta-hydroxybutyrate for the diagnosis of ketoacidosis in the Emergency Department setting. *Eur J Emerg Med* 2004;11:251-8.
13. Wallace TM, Meston NM, Gardner SG, Matthews DR. The hospital and home use of a 30-second hand-held blood ketone meter: guidelines for clinical practice. *Diabet Med* 2001;18:640-5.

14. Wiggam MI, O'Kane MJ, Harper R, Atkinson AB, Hadden DR, Trimble ER, et al. Treatment of diabetic ketoacidosis using normalization of blood 3-hydroxybutyrate concentration as the endpoint of emergency management. A randomized controlled study. *Diabetes Care* 1997;20:1347-52.
15. Meas T, Taboulet P, Sobngwi E, Gautier JF. Is capillary ketone determination useful in clinical practice? In which circumstances? *Diabetes Metab* 2005;31:299-303.
16. Naunheim R, Jang TJ, Banet G, Richmond A, McGill J. Point-of-care test identifies diabetic ketoacidosis at triage. *Acad Emerg Med* 2006;13:683-5.
17. Charles RA, Bee YM, Eng PH, Goh SY. Point-of-care blood ketone testing: screening for diabetic ketoacidosis at the emergency department. *Singapore Med J* 2007;48:986-9.
18. Rewers A, McFann K, Chase HP. Bedside monitoring of blood beta-hydroxybutyrate levels in the management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Technol Ther* 2006;8:671-6.
19. Ham MR, Okada P, White PC. Bedside ketone determination in diabetic children with hyperglycemia and ketosis in the acute care setting. *Pediatr Diabetes* 2004;5:39-43.