

Diagnostic visuel d’une affection rare

Acidocétose diabétique

Dr méd. univ. (A) Elisabeth Krischer^a; Petra Schnyder^a, médecin diplômée; Dr méd. Katrin Frauenknecht^b; Dr méd. Regina Streuli^a

^a Innere Medizin, Spital Lachen AG, Lachen; ^b Institut für Neuropathologie, Universitätsspital Zürich, Zürich

Contexte

Nous rapportons un cas inhabituel d’acidocétose diabétique sévère d’étiologie rare. La pathophysiognomie nous a conduits à un diagnostic surprenant et a entraîné des investigations supplémentaires. Finalement, une opération a permis de guérir le diabète sucré.

Présentation du cas

Anamnèse

Un patient de 37 ans nous a été adressé par le médecin urgentiste pour une hyperglycémie non mesurable et une dyspnée rapidement progressive depuis une semaine. Le patient a fait état d’une sensation de soif prononcée, de vomissements postprandiaux récurrents au cours des derniers jours et d’une constipation depuis trois semaines. L’anamnèse personnelle était sans particularité, il n’y avait pas de prise de médicaments.

Statut et premiers résultats

Le patient obèse (185 cm, 125 kg, indice de masse corporelle 36,5 kg/m²) s’est présenté dans un état général très diminué avec une tachypnée marquée (fréquence respiratoire 35/min), une pression artérielle élevée (160/100 mm Hg), une tachycardie sinusale (122/min) et une sécheresse prononcée des muqueuses buccales. Les analyses de laboratoire ont révélé une hyperglycémie avec une acidose métabolique sévère, une cétonurie et une osmolalité sérique fortement augmentée (tab. 1).

En raison de l’acidose métabolique sévère avec hyperglycémie, une acidocétose diabétique (ACD) dans le cadre d’un diabète sucré de type 1 avec carence absolue en insuline a été initialement suspectée. Il n’y avait pas d’indices d’une consommation excessive de boissons sucrées, de la prise de médicaments diabétoènes ou d’un excès d’alcool comme facteurs prédisposant à l’osmolalité plasmatique très élevée ou au développement d’une acidocétose. Une réhydratation intraveineuse d’urgence, une administration d’insuline intraveineuse et une substitution de potassium ont été mises en place et le patient a été admis en unité de soins intensifs.

Résultats supplémentaires

A l’examen clinique, des caractéristiques morphologiques inhabituelles ont été observées. Le patient présentait des traits du visage grossiers, une macroglossie, ainsi que des mains et des pieds de grande taille et grossiers. Il a indiqué que ses chaussures militaires ne lui allaient plus. Il souffrait également d’hyperhidrose et d’hypertension artérielle non traitée. Les analyses de laboratoire ont mis en évidence des taux très élevés d’hormone de croissance humaine (hGH; 1274,1 pmol/l, norme <182 pmol/l), d’«insulin-like growth factor 1» (IGF-1; 133,7 nmol/l, norme 10,7–31,3 nmol/l) et de prolactine (156,7 ng/ml, norme 3,4–19,4 ng/ml). Un contrôle supplémentaire des axes hypophysaires a révélé un hypogonadisme hypogonadotrope. Face à un taux de cortisol à jeun plutôt bas, une insuffisance surrénalienne

Tableau 1: Résultats de laboratoire à l’admission.

Paramètre de laboratoire	Résultat	Norme
Glucose sérique	41,9 mmol/l	3,9–6,1 mmol/l
pH	7,0	7,35–7,45
Bicarbonate	2 mmol/l	22–26 mmol/l
pCO ₂	6 mm Hg	35–45 mm Hg
pO ₂	86 mm Hg	80–100 mm Hg
Trou anionique	20 mEq/l	8–16 mEq/l
Lactate sérique	4,51 mmol/l	0,5–2,2 mmol/l
Corps cétoniques dans l’urine	4+	0+
Osmolalité sérique	343 mosmol/kg	275–300 mosmol/kg

pCO₂: pression partielle de dioxyde de carbone; pO₂: pression partielle d’oxygène.

Tableau 2: Statut hormonal.

Hormone	Résultat	Norme
Cortisol	179,5 nmol/l	100–540 nmol/l
Prolactine	156,7 ng/ml	3,4–19,4 ng/ml
hGH	1274,1 pmol/l	<182 pmol/l
IGF-1 (somatomédine C)	133,7 nmol/l	10,7–31,3 nmol/l
FSH, follitropine	3,6 U/l	1,0–12,0 U/l
Lutropine	2,5 U/l	1,1–8,8 U/l
Testostérone (totale)	4,75 nmol/l	8,33–30,19 nmol/l
SHBG	12,1 nmol/l	17,1–77,6 nmol/l

hGH: «human growth hormone»; IGF-1: «insulin-like growth factor 1»; FSH: hormone folliculostimulante; SHBG: globuline liant les hormones sexuelles.



Elisabeth Krischer

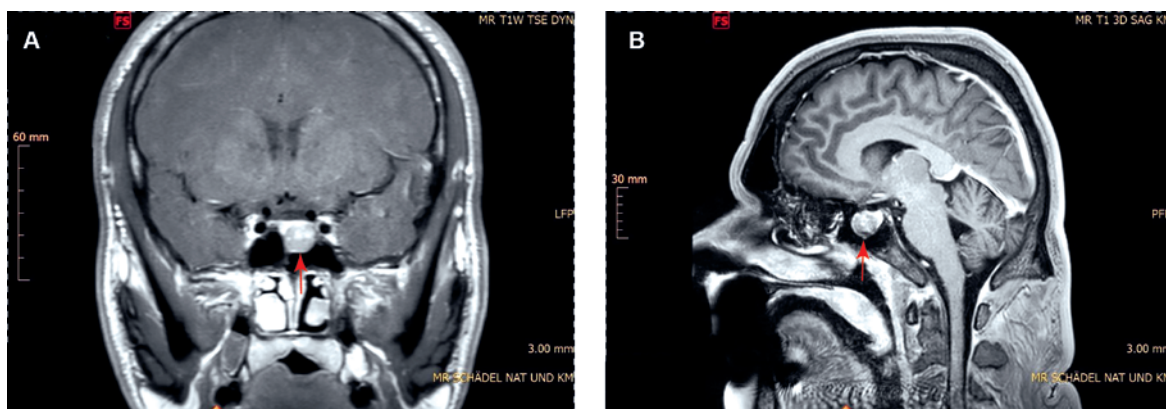


Figure 1: Imagerie par résonance magnétique de l'hypophyse, coupes frontale (A) et sagittale (B): masse sellaire de $1,8 \times 1,5$ cm (têtes de flèches rouges), déplacement du pédicule hypophysaire en direction paramédiane gauche, extension jusqu'au sinus caverneux gauche. Pas de contact avec l'artère carotide interne, pas de compression du chiasma optique. © Institut Radiologie, Spital Lachen AG.

pertinente a pu être exclue au moyen du test au Synacthène (tab. 2). Des taux élevés d'anticorps anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-tyrosine phosphatase (IA2) et anti-îlots de Langerhans, qui auraient indiqué un diabète sucré de type 1, n'ont pas été détectés.

Diagnostic

En présence de traits faciaux acromégaliques, de grandes mains et de grands pieds, d'une anamnèse suggestive et d'un taux d'hGH et d'IGF-1 nettement élevé, le diagnostic de suspicion d'acromégalie avec déséquilibre glycémique acidocétosique hyperosmolaire a été posé. Un test de tolérance au glucose oral n'a pas été réalisé pour confirmer le diagnostic, compte tenu de la situation métabolique déséquilibrée. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) sellaire/hypophysaire a révélé une masse de $1,8 \text{ cm} \times 1,5 \text{ cm}$, correspondant à un macroadénome hypophysaire (fig. 1A–B).

Traitement et évolution

Par la suite, l'administration d'insuline par voie intraveineuse a été remplacée par une insulinothérapie intensifiée selon un schéma basal-bolus avec de l'insuline dégludec et asparte; en présence d'une insulinoresis-

tance, de la metformine a été initiée en plus. La surveillance du glucose a été effectuée à l'aide d'un système de mesure du glucose Flash. La glycémie a pu être contrôlée sans problème.

Le patient a été transféré dans un hôpital central pour l'exérèse de l'adénome. L'adénomectomie endoscopique transnasale et transsphénoïdale avec IRM 3 Tesla peropératoire s'est déroulée sans complication, et rien ne suggérait la présence de tissu tumoral résiduel.

L'histologie a révélé un adénome hypophysaire positif pour le «pituitary-specific positive transcription factor 1» (PIT-1) avec expression d'hGH et de prolactine, ce qui a confirmé le diagnostic de suspicion initial d'acromégalie (fig. 2A–B).

Des examens complémentaires ont été réalisés dans le cadre du bilan de l'acromégalie. L'échocardiographie a permis d'objectiver une cardiomégalie avec un ventricule gauche légèrement dilaté et excentriquement hypertrophique; la fonction systolique était normale et il n'y avait pas de troubles de la motilité régionale. L'endoscopie a permis de visualiser et d'enlever plusieurs polypes dans le côlon. Histologiquement, il s'agissait d'adénomes tubulaires et de polypes hyperplasiques. Une oxymétrie du sommeil a révélé un syndrome d'apnée obstructive du sommeil sévère.

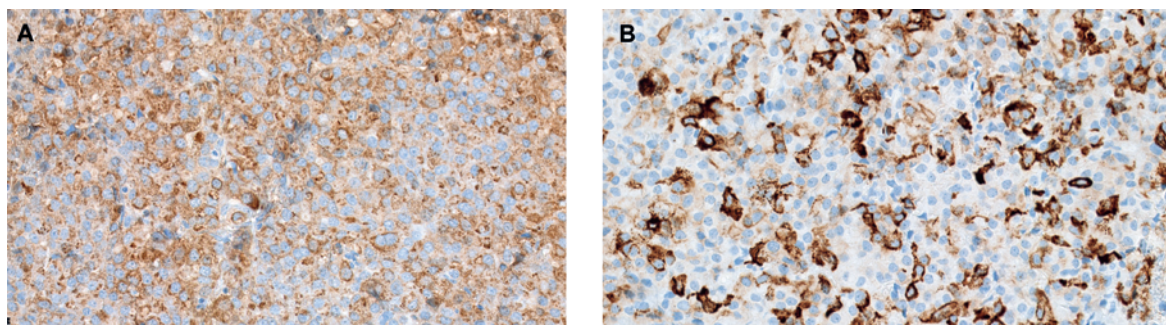


Figure 2: Histopathologie: images représentatives des cellules tumorales avec immunoréactivité cytoplasmique pour la «human growth hormone» (hGH; A) et la prolactine (PRL; B). Barre d'échelle: $50 \mu\text{m}$.

En l'espace d'un mois après l'opération, l'insulinothérapie et la metformine ont pu être totalement arrêtées. Six mois après l'opération, la glycémie était normale et l'HbA1c était de 5,3%. L'hGH s'était normalisée, s'élevant à 0,4 mg/l (cible <1 mg/l), ce qui rendait une rémission complète très probable, même si l'IGF-1 était encore légèrement augmenté, s'élevant à 55,9 nmol/l (norme 10,7–31,3 nmol/l). La baisse postopératoire retardée de l'IGF-1 par rapport à l'hGH peut être due, entre autres, à une demi-vie prolongée de l'«IGF-binding protein». De plus, la mesure de l'IGF-1 est sujette à des facteurs perturbateurs pré-analytiques et analytiques et est influencée par différents paramètres tels que le sexe, le métabolisme du glucose ou le polymorphisme du récepteur de l'hormone de croissance (GH) [1]. L'hypogonadisme hypogonadotrope préopératoire causé par l'hyperprolactinémie et l'effet de masse tumorale s'est normalisé en postopératoire, tout comme le taux de prolactine. Une IRM de suivi de la région sellaire/hypophysaire n'a révélé aucun signe de tumeur résiduelle ou de récurrence. L'hypertension artérielle était encore insuffisamment contrôlée sous périndopril 5 mg, le suivi échocardiographique s'est révélé inchangé par rapport aux résultats précédents.

Discussion

Selon une base de données francophone sur l'acromégalie comprenant des données provenant de France, de Liège (Belgique) et de Lausanne (Suisse) pour la période 1999–2004 et incluant 519 patientes et patients, la prévalence du diabète sucré spécifique secondaire dans l'acromégalie est de 22,3%. Dans cette cohorte, le diagnostic initial de diabète sucré avait été posé avant le diagnostic d'acromégalie chez 9,6% des personnes concernées [2].

L'ACD, l'affection principale qui a conduit dans notre cas à la première présentation et finalement au diagnostic de l'acromégalie, est très rare, survenant chez environ 1% de toutes les personnes atteintes d'acromégalie selon une cohorte japonaise de 860 patientes et patients (1980–2011) [3]. Lors d'une recherche bibliographique sur Pubmed («{Acromegaly AND Ketoacidosis}»), peu de cas ont été identifiés dans la littérature.

L'ACD est le plus souvent la conséquence d'une carence absolue en insuline, mais aussi, dans certaines circonstances, d'une carence relative. L'insuline favorise l'absorption du glucose dans les tissus. En l'absence d'insuline, les hormones de contre-régulation (cortisol, GH, catécholamines et glucagon) entraînent la mise à disposition d'énergie par lipolyse et stimulation de la gluconéogenèse et glycogénolyse. L'augmentation de la production endogène de glucose et la diminution de

l'absorption du glucose par les tissus entraînent une hyperglycémie. La lipolyse accrue avec libération d'acides gras libres entraîne la formation de corps cétoniques dans le foie et donc le développement d'une acidocétose. La glycosurie provoque une diurèse osmotique avec polyurie et hypovolémie consécutive, qui aboutit à une acidose lactique. La concentration d'insuline nécessaire pour empêcher la lipolyse est inférieure à celle nécessaire à l'absorption du glucose dans les tissus. Ce n'est que lorsque la concentration d'insuline tombe en dessous de ce seuil, notamment en raison de l'augmentation de la glucotoxicité avec dysfonctionnement des cellules bêta et diminution de la sécrétion d'insuline, qu'une acidocétose se produit en cas de carence relative en insuline.

En cas d'ACD, il convient de penser non seulement à un diabète de type 1 avec carence absolue en insuline, mais aussi à des formes de «ketosis-prone diabetes» (KPD) dans le cadre du diagnostic différentiel. La classification Aβ permet de distinguer quatre formes de diabète, en fonction de la présence d'auto-anticorps (A+ ou A-) et de la réserve fonctionnelle des cellules bêta (β+ ou β-; mesurée à l'aide du peptide C comme indicateur de la production d'insuline par les cellules bêta. Les diabétiques «A-β+» présentent la constellation typique d'un diabète de type 2 et représentaient environ 50% des patientes et patients atteints de KPD dans une population multiethnique des Etats-Unis. Ils peuvent se présenter avec une ACD suite à une glucotoxicité prolongée, mais présentent une indépendance vis-à-vis de l'insuline à long terme après amélioration du métabolisme glycémique. Le diabète pancréatoprive, désigné par «A-β-» dans la classification Ab, représente environ 20% des cas de KPD [4]. Les déclencheurs sont le plus souvent des infections, des traumatismes, des opérations, des administrations d'insuline manquantes ou insuffisantes, des inhibiteurs du «sodium glucose linked transporter 2» (SGLT-2) et des médicaments diabétogènes. Dans de rares cas, d'autres formes spécifiques de diabète peuvent également entraîner des déséquilibres acidocétosiques (maladie de Cushing, phéochromocytome, hyperthyroïdie).

La pathogenèse du diabète et de l'ACD rare en cas d'acromégalie s'explique comme suit: l'acromégalie est due à une surproduction autonome d'hGH, qui est le plus souvent produite par un adénome hypophysaire et qui induit la formation d'IGF-1 en premier lieu dans le foie. L'hGH stimule la production hépatique de glucose par gluconéogenèse et glycogénolyse. L'hGH stimule également la lipolyse, en particulier dans le tissu adipeux viscéral et sous-cutané. La lipolyse accrue se traduit alors par une production hépatique de cétones. Dans les muscles squelettiques, l'hGH

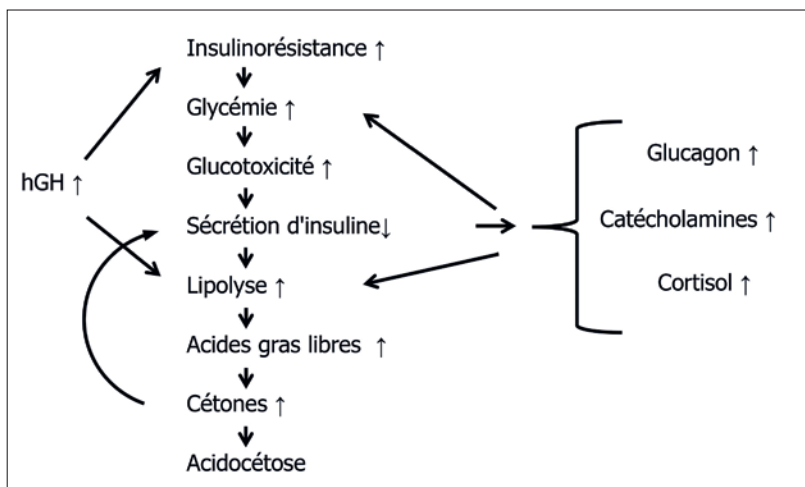


Figure 3: Pathogenèse de l'acidocétose diabétique en cas d'acromégalie.

hGH: «human growth hormone».

entraîne l'absorption d'acides gras libres et la production de triglycérides. Il en résulte une résistance à l'insuline induite par l'hGH au niveau des myocytes, avec un passage de l'absorption et de l'utilisation du glucose à l'absorption et à l'utilisation accrues d'acides gras libres. L'hGH et l'IGF-1 engendrent donc une résistance à l'insuline au niveau des hépatocytes, des myocytes et des adipocytes, ce qui peut entraîner un diabète. L'augmentation de la production hépatique de glucose et la diminution de l'absorption du glucose par les muscles conduisent à une augmentation supplémentaire du glucose sérique. Des taux de glucose élevés persistants entraînent une glucotoxicité avec dysfonctionnement

Correspondance:

Dr méd. univ.
Elisabeth Krischer
Spital Lachen AG
Oberdorfstrasse 41
CH-8853 Lachen
elisabeth.krischer[at]
spital-lachen.ch

L'essentiel pour la pratique

- En cas de diabète sucré nouvellement diagnostiqué, les étiologies secondaires (diabète de type 3) doivent également être prises en considération, comme le montre le cas présent.
- Les déclencheurs possibles d'une acidocétose diabétique sont le diabète de type 1, le diabète pancréatoprive ou le «ketosis-prone diabetes», les administrations d'insuline manquantes ou insuffisantes, les infections, les traumatismes, les événements cardiovasculaires, les opérations, les inhibiteurs du SGLT-2, les médicaments diabétogènes, une glucotoxicité prolongée ou une exacerbation de la glucotoxicité due à une consommation excessive de boissons sucrées en cas de carence relative en insuline, les excès d'alcool ainsi que l'arrêt d'un traitement par des analogues de la somatostatine.
- Des caractéristiques morphologiques singulières peuvent servir à identifier des pathologies.
- Après une opération réussie d'un adénome hypophysaire avec normalisation de l'hGH, on assiste à une amélioration de l'insulino-résistance et, dans le meilleur des cas, à une normalisation du métabolisme du glucose – même en cas de première manifestation avec une acidocétose sévère.

des cellules bêta, ce qui mène à une perte de la sécrétion d'insuline et aggrave encore l'hyperglycémie. En plus de la carence relative en insuline, il y a un excès d'hormones de contre-régulation (cortisol, catécholamines, glucagon) et il se produit une activation supplémentaire de la lipolyse et une augmentation de la céto-genèse par l'intermédiaire de l'effet de ces hormones de contre-régulation [5] (fig. 3).

L'ACD dans le cadre de l'acromégalie peut être déclenchée par certains facteurs tels que les infections, les opérations, les événements cardiovasculaires ou la consommation excessive de boissons sucrées, mais aussi par la restriction des glucides, les excès d'alcool, la prise de médicaments diabétogènes (tels que les glucocorticoïdes ou les psychotropes), les inhibiteurs du SGLT-2 ou l'arrêt d'un traitement par analogues de la somatostatine [3]. Dans notre cas, il n'a toutefois pas été possible d'identifier un déclencheur prédisposant au développement d'une ACD.

Le traitement de choix de l'acromégalie devrait être la résection chirurgicale de l'adénome, mais seuls 65% des patientes et patients obtiennent une rémission biochimique à long terme. Si une telle rémission n'est pas obtenue, il est possible de recourir à la radiochirurgie stéréotaxique ou à une nouvelle intervention chirurgicale, ainsi qu'à un traitement médicamenteux, en tenant compte de l'influence sur le métabolisme diabétique [1]. Les ligands des récepteurs de la somatostatine (LRS) octréotide et lanréotide n'ont pas d'influence pertinente sur le métabolisme du glucose, l'agoniste dopaminergique cabergoline peut entraîner une amélioration du diabète, tandis que le pasiréotide (LRS) n'est pas recommandé chez les patientes et patients dont le métabolisme diabétique n'est pas contrôlé en raison du risque de déséquilibre glycémique. Le pegvisomant, un antagoniste des récepteurs de l'hormone de croissance, montre un bon contrôle de l'IGF-1 et a une influence positive sur la glycémie. Un traitement combiné, en particulier associant un LRS et le pegvisomant, peut conduire dans la plupart des cas à une rémission durable en cas de succès thérapeutique insuffisant sous monothérapie [6].

Par ailleurs, la prévention et le contrôle des symptômes et comorbidités associés à l'acromégalie sont également très importants pour améliorer le résultat clinique.

Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2022.08921>.