



État d'hyperglycémie hyperosmolaire



Investigateurs principaux

Paul MacDaragh Ryan, MB, BCh, BAO, Ph. D., résident en pédiatrie, département de pédiatrie, Université de Toronto, The Hospital for Sick Children

Jill Hamilton, MD, M. Sc., FRCPC, chef de l'unité d'endocrinologie, département de pédiatrie, Université de Toronto, The Hospital for Sick Children

Co-investigateurs

Shazhan Ahmed, MD, M. Sc., FRCPC, chef de l'unité de pédiatrie, endocrinologie, Université de la Colombie-Britannique, BC Children's Hospital

Elizabeth Sellers, MD, M. Sc., FRCPC, endocrinologue pédiatre, Université du Manitoba, Hôpital pour enfants de Winnipeg

Collaborateurs

Ereny Bassilious, MD, FRCPC, M. Éd. Sc. S., endocrinologue pédiatre, McMaster Children's Hospital

Tracey Bridger, MD, FRCPC, endocrinologue pédiatre, Eastern Health Newfoundland and Labrador

Stasia Hadjiyannakis, MD, FRCPC, endocrinologue pédiatre, Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario

Andrea M. Haqq, MD, M. Sc. S., FRCPC, FAAP, endocrinologue pédiatre, Walter C. Mackenzie Health Sciences Centre

Andrew Helmers, MDCS, M. Sc., FRCPC, département de soins intensifs, Université de Toronto, The Hospital for Sick Children

Josephine Ho, MD, M. Sc., FRCPC, endocrinologue pédiatre, Alberta Children's Hospital

Mona Jabbour, MD, M. Éd., FRCPC, urgentologue pédiatre, professeure agrégée et directrice/chef adjointe, département de pédiatrie. Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario

Munier Nour, MD, M. Sc., FRCPC, chef, unité d'endocrinologie pédiatrique, Jim Pattison Children's Hospital

Mona Patel, MD, département de soins intensifs, Université de la Colombie-Britannique, BC Children's Hospital

Teresa Pinto, MD, endocrinologue pédiatre, IWK Health Centre

PROTOCOLE



Historique

Les taux d'obésité continuent d'augmenter chez les enfants et les adolescents dans le monde¹, et malgré des tendances encourageantes, plus du quart des enfants du Canada étaient en surpoids ou obèses en 2013². Parallèlement, les pédiatres continuent de traiter de plus en plus d'adolescents qui consultent à cause d'un diabète de type 2 (DT2) lié à l'obésité³. En effet, la *SEARCH for Diabetes in Youth Study* a révélé une augmentation inquiétante de l'incidence de DT2 pédiatrique, s'élevant à 4,8 %, entre 2002 et 2015. De même, un récent rapport provincial du Manitoba a constaté une augmentation de l'incidence de DT2 chez les enfants de plus de 20 % entre 2009-2010 et 2017-2018⁴. Par conséquent, les pédiatres doivent de plus en plus composer avec les complications aiguës et les séquelles chroniques de l'obésité tout autant que du DT2.

L'état d'hyperglycémie hyperosmolaire (ÉHH) est une complication aiguë majeure du DT2, dont le nom officiel est coma hyperosmolaire non cétosique. L'ÉHH découle d'une carence relative en insuline, que ce soit à cause d'une insuffisance en insuline ou d'un déclencheur physiologique (p. ex., infection, traumatisme), et d'une augmentation des hormones contre-régulatrices, comme le glucagon, les catécholamines et le cortisol. Malgré une profonde déshydratation, une glycémie sérique excessivement élevée crée un gradient osmotique qui déplace les molécules d'eau des compartiments intracellulaires afin de maintenir le volume intravasculaire, jusqu'à une décompensation ultime qui, si elle n'est pas traitée, peut avoir des résultats rapides et dramatiques. Le taux de mortalité découlant de l'ÉHH est impressionnant. En effet, une analyse bibliographique de 2006 a permis d'extraire 18 rapports de cas, dont 13 (72 %) étaient fatals⁵. Même si l'on tient compte des substantiels biais de publication, lorsqu'on se limite aux plus petites estimations de mortalité déclarées (2,7 %)⁶, l'ÉHH est de cinq à dix fois plus fatal que l'acidocétose diabétique chez les enfants (0,38 %)⁷.

Puisque les manifestations de l'ÉHH et de l'acidocétose diabétique partagent des similarités et que l'acidocétose diabétique peut souvent comporter un élément d'hyperosmolarité (acidocétose diabétique hyperosmolaire), l'ÉHH est souvent mal diagnostiqué en raison de sa rareté comparative et de son diagnostic relativement récent chez les enfants. La prise en charge thérapeutique de ces deux complications aiguës se chevauche considérablement, mais leur physiopathologie et leurs soins optimaux comportent des différences marquées, qui ont des conséquences importantes sur le plan clinique lorsqu'on présume le mauvais diagnostic. Plus particulièrement, les enfants en ÉHH ont besoin d'une réhydratation hydrique beaucoup plus imposante, sont beaucoup plus susceptibles de présenter des déficits neurologiques inquiétants et risquent davantage d'éprouver des complications au potentiel fatal, y compris la thrombose et l'insuffisance rénale.

Il existe peu de données de qualité pour déterminer l'incidence d'ÉHH chez les enfants. Les rapports et les séries de cas étaient les seules données publiées sur le sujet jusqu'à ce qu'en 2009, une analyse de la *Kids' Inpatient Database* (base de données des enfants hospitalisés) des États-Unis démontre une incidence estimative d'environ 3,2 cas par million enfants⁶. Selon des données probantes, certaines communautés minoritaires seraient plus à risque d'ÉHH que la



population générale des États-Unis⁸. Au Canada, le DT2 touche démesurément les enfants et adolescents autochtones, noirs, et sud-asiatiques⁹, mais on ne connaît pas encore l'incidence d'ÉHH. Il est important d'établir si certaines populations courent un risque élevé d'ÉHH afin de faire connaître cette affection aux praticiens et de les informer des approches thérapeutiques les plus sécuritaires et les plus efficaces.



Méthodologie

Au moyen de la méthodologie établie du Programme canadien de surveillance pédiatrique (PCSP), environ 2 800 pédiatres et surspécialistes en pédiatrie recevront un sondage mensuel et seront appelés à déclarer tous les nouveaux cas d'ÉHH chez les enfants et les adolescents de 18 ans et moins diagnostiqués au cours du mois précédent. Les pédiatres qui constatent des cas seront invités à remplir un questionnaire détaillé pour mieux comprendre la gravité des incapacités, de la morbidité et de la mortalité découlant de cette affection, ainsi que la nécessité d'obtenir le point de vue et la prise en charge des surspécialistes en pédiatrie.

Définition de cas

Déclarer tout patient de moins de 18 ans (jusqu'à son 18^e anniversaire) qui a obtenu ou non un diagnostic de diabète auparavant et qui consulte à l'hôpital en état d'hyperglycémie hyperosmolaire (ÉHH), défini comme :

- une glycémie sérique supérieure à 33 mmol/L;
- une osmolalité sérique supérieure à 320 mOsm/kg;
- l'absence d'acidose marquée :
 - une concentration de bicarbonate sérique supérieure à 15 mEq/L;
 - un pH artériel ou capillaire supérieur à 7,30 ou un pH veineux supérieur à 7,25.

Cette définition de cas respecte les critères diagnostiques d'ÉHH¹⁰ de Diabète Canada, sous réserve d'une modification importante : la cétose n'est PAS un facteur d'exclusion. L'inclusion de la cétose s'explique par le fait que la définition originale d'ÉHH repose sur les manifestations chez les adultes, et il est bien démontré que plus de 40 % des enfants et des adolescents atteints du diabète de type 2 ont des cétones à la consultation (même si elles ne sont pas acidotiques).

Objectifs

- 1) Évaluer l'incidence annuelle minimale d'ÉHH chez les enfants canadiens.
- 2) Déterminer les populations les plus à risque d'ÉHH pendant l'enfance et les facteurs précipitant cette affection.
- 3) Déterminer la morbidité et la mortalité associées à l'ÉHH chez les enfants canadiens.
- 4) Déterminer l'apport relatif des divers types de diabète aux cas d'ÉHH chez les enfants canadiens.
- 5) Évaluer les pratiques standards actuelles à l'égard de la prise en charge de l'ÉHH pédiatrique au Canada.
- 6) Déterminer la fréquence à laquelle l'ÉHH représente la première manifestation du DT1 et du DT2 chez les enfants canadiens.



Durée

Juin 2023 à mai 2025

Nombre prévu de cas

Compte tenu d'une population de huit millions d'enfants au Canada, environ 25 cas devraient être répertoriés en un an au pays si les estimations réalisées aux États-Unis en 2009 dont il est question plus haut sont applicables. L'analyse préliminaire de l'étude du PCSP, intitulée *Évolution de l'incidence du diabète de type 2, du diabète d'origine médicamenteuse et du diabète monogénique chez les enfants canadiens*, a recensé sept cas d'ÉHH non confirmés chez les enfants atteints d'un diabète non associé au type 1 (données non publiées; version antérieure disponible⁹). Cependant, compte tenu de la hausse du taux de diabète¹¹, ce nombre est probablement une estimation beaucoup trop modeste de la véritable incidence, et selon certaines données probantes, les enfants atteints du diabète de type 1 sont également vulnérables à l'ÉHH¹² et 70 % des cas se manifestent chez ces enfants dans certaines études⁶. De plus, en raison de sa rareté relative, l'ÉHH est considéré comme une urgence hyperglycémique sous-reconnue et sous-déclarée chez les enfants. Pour toutes ses raisons, on estime que de dix à 25 cas annuels d'ÉHH pédiatrique seront répertoriés dans les hôpitaux canadiens pendant la période proposée de l'étude.

Limites de l'étude

Comme dans tout système de surveillance volontaire, le PCSP se fie à ses participants pour déclarer des cas et obtenir des données. Les estimations des taux qui en découlent doivent donc être considérées comme des incidences minimales. De plus, il est probable que toutes les données ne soient pas disponibles pour tous les patients. Par conséquent, l'exploration de plusieurs facteurs prédisposants peut être limitée en fonction de l'exhaustivité des données et des taux de déclaration. Enfin, l'accès aux soins tertiaires constitue une limite importante, car une partie de la population ne pourra peut-être pas profiter de l'apport d'un pédiatre spécialisé, et il est donc peu probable de colliger ces cas. Cependant, étant donné la gravité de ces manifestations, il se peut que la plupart des cas, sinon tous, finissent par devoir être transférés dans un centre de soins tertiaires ou quaternaires.

Approbation éthique

- Comité d'éthique de la recherche de Santé Canada et de l'Agence de la santé publique du Canada
- Comité d'éthique de la recherche de The Hospital for Sick Children

Financement

Un financement partiel a été fourni par :

- les fonds de recherche internes de la docteure Jill Hamilton de l'unité d'endocrinologie de The Hospital for Sick Children,
- le fonds Elizabeth Arbuthnot Dyson de l'Université de Toronto, attribué au docteur Paul MacDaragh Ryan.



Analyse

Les chercheurs compileront et analyseront les données de l'étude tous les six mois. Ils les utiliseront pour estimer l'incidence minimale d'ÉHH chez les enfants du Canada et des diverses provinces (calculée d'après le nombre de cas sur 100 000 enfants de moins de 18 ans). De plus, ils analyseront les facteurs prédisposants et précipitants associés à cette affection. Enfin, ils exploreront et déclareront le taux de diverses complications connues de l'ÉHH chez les enfants. Fait important, puisque la cétose ne fait plus partie des facteurs d'exclusion dans cette définition de cas de l'ÉHH, ils examineront de façon indépendante chacun des paramètres précédents dans les cas d'ÉHH cétosiques et non cétosique.

Application du savoir

Les chercheurs soumettront un article de faits saillants du PCSP sur l'ÉHH à *Paediatrics & Child Health* afin de faire connaître cette affection et sa prise en charge chez les enfants. Ils diffuseront également les résultats de cette étude sur des plateformes institutionnelles, nationales (p. ex., congrès annuel de la Société canadienne de l'endocrinologie pédiatrique) et internationales (p. ex., congrès annuel de l'*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*). Enfin, ils soumettront un manuscrit à une revue révisée par un comité de lecture.

Les chercheurs diffuseront les données de l'étude tous les six mois aux intervenants, y compris des endocrinologues pédiatres, des infirmières spécialistes du diabète, des urgentologues pédiatres, des intensivistes pédiatres et des pédiatres généraux. Les résultats de cette étude contiendront des conseils sur l'incidence, les facteurs prédisposants et précipitants et les caractéristiques courantes de l'ÉHH chez les enfants. De plus, les données éclaireront les décideurs et les sociétés et associations cliniques professionnelles quant aux pratiques actuelles de prise en charge de l'ÉHH par les pédiatres canadiens et pourront peut-être déterminer les moyens d'améliorer les soins aux enfants sur la scène nationale.

On anticipe que les résultats de l'étude pourront éclairer les directives sur les manifestations, la prise en charge et le taux de complications de l'ÉHH chez les enfants. Par exemple, si la majorité des enfants vivent un événement thrombotique, une plus vaste application de la thromboprophylaxie peut être justifiée, et cette information orientera de futures recherches. De plus, s'il est établi que les taux d'ÉHH sont plus élevés dans certaines populations, des interventions ciblées pourront être élaborées, et les résultats de l'étude pourraient fournir des données probantes pour obtenir un financement à cet égard.

Références

1. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA et coll. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet* 2017;390(10113):2627-42. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3
2. Rodd C, Sharma AK. Prevalence of overweight and obesity in Canadian children, 2004 to 2013: Impact of socioeconomic determinants. *Paediatr Child Health* Juin 2017;22(3):153-8. doi: 10.1093/pch/pxx057



3. Nadeau K, Dabelea D. Epidemiology of type 2 diabetes in children and adolescents. *Endocr Res* 2008;33(1-2):35-58. doi : 10.1080/07435800802080138
4. Ruth C, Sellers E, Chartrand C et coll. *Type 2 Diabetes in Manitoba*. 2020. Automne 2020
5. Cochran JB, Walters S, Losek JD. Pediatric hyperglycemic hyperosmolar syndrome: diagnostic difficulties and high mortality rate. *Am J Emerg Med* Mai 2006;24(3):297-301. doi: 10.1016/j.ajem.2005.10.007
6. Bagdure D, Rewers A, Campagna E, Sills MR. Epidemiology of hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children hospitalized in USA. *Pediatr Diabetes* Février 2013;14(1):18-24. doi: 10.1111/j.1399-5448.2012.00897.x
7. Ramphul K, Joynauth J. An Update on the Incidence and Burden of Diabetic Ketoacidosis in the U.S. *Diabetes Care* Décembre 2020;43(12):e196-7. doi : 10.2337/dc20-1258
8. Adeyinka A, Kondamudi NP. Hyperosmolar Hyperglycemic Nonketotic Coma. *StatPearls*. 2021
9. Amed S, Dean HJ, Panagiotopoulos C et coll. Type 2 diabetes, medication-induced diabetes, and monogenic diabetes in Canadian children: a prospective national surveillance study. *Diabetes Care* Avril 2010;33(4):786-91. doi: 10.2337/dc09-1013
10. Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic Emergencies in Adults. *Can J Diabetes* Avril 2018;42 Suppl 1: S109-14. doi : 10.1016/j.jcjd.2017.10.013
11. Cohen A, Mok E, Simard M et coll. Increasing incidence of type 1 and 2 diabetes among Canadian children. *Can J Diabetes* 2021; ePubdoi : <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2021.08.006>
12. Rosenbloom AL. Hyperglycemic hyperosmolar state: an emerging pediatric problem. *J Pediatr* Février 2010;156(2):180-4. doi : 10.1016/j.jpeds.2009.11.057