Université de POITIERS
Faculté de Médecine et Pharmacie

2022

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 25 novembre 2016)

Présentée et soutenue publiquement
Le 13/05/2022 à POITIERS
par Madame DIERAERT Ségolène

Syndrome de renutrition inappropriée et insulinothérapie à la découverte d'un diabète de type 2 : impact sur les électrolytes.
Revue systématique de la littérature et étude pilote.

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur le Professeur Pierre-Jean SAULNIER

Membres : Monsieur le Professeur Pierre-Jean SAULNIER
Monsieur le Professeur Pierre JESUS
Madame le Docteur Mathilde FRATY
Monsieur le Docteur Xavier PIGUEL

Directeurs de thèse : Monsieur le Professeur Pierre JESUS
Madame le Docteur Mathilde FRATY

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le Doyen,

Année universitaire 2021 - 2022

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation **(en disponibilité)**
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive **(retraite au 01/01/2022)**
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail **(en détachement)**
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie **(en mission 1an a/c du 12/07/2021)**
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (**en dispo 3 ans à/c du 01/07/2020**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France
☎05.49.45.43.43 - 🖷 05.49.45.43.05

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Maître de Conférences associé des universités des disciplines médicales

- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

Enseignant d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2022)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2023)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOTCatherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES 7
GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS 9
LISTE DES FIGURES 10
LISTE DES TABLEAUX 11
I) INTRODUCTION 12
A) Le diabète de type 2 12
1) Définition et épidémiologie 12
2) Physiopathologie 12
a) Défaut d'insulinosécrétion 13
b) Insulinorésistance 13
c) Lipotoxicité 13
d) Glucotoxicité 13
3) Symptomatologie 14
a) Généralités 14
b) Perte de poids initiale 14
4) Diagnostic. 14
5) Prise en charge initiale du diabète de type 2 15
a) Cas général 15
b) Insulinothérapie dans le diabète de type 2 15
B) Le syndrome de renutrition inappropriée 16
1) Définition 16
2) Epidémiologie 16
3) Physiopathologie et symptomatologie 17
a) Déséquilibres électrolytiques 17
b) Métabolisme du glucose 20
c) Carence en thiamine 20
d) Complications hématologiques 21
4) Facteurs de risque de SRI 21
5) Diagnostic 22
6) PEC du SRI 22
a) Prévention chez les patients à risque 22
b) Correction des troubles électrolytiques et de l'équilibre acido-basique. 24
C) Les similitudes métaboliques du SRI et du diabète traité par insuline 24
1) Catabolisme 24
a) Dans la dénutrition 24
b) Dans le diabète 25
2) Anabolisme 25
a) L'insuline 25
b) Dans le syndrome de renutrition inapproprié 26
c) Dans la prise en charge du diabète 26
D) Hypothèse et objectif 27

II) INSERTION DE L'ARTICLE 28
A) Résumé 28
B) Introduction 29
C) Matériel et méthode 30
1) Méthodologie de la revue de la littérature 30
2) Méthodologie de l'étude pilote 30
a) Design de l'étude et Patients 30
b) Données recueillies 31
c) Analyses statistiques 33
D) Résultats 34
1) Revue de la littérature 34
a) Phosphore 34
b) Potassium 35
c) Magnésium 36
d) Vitamine B1 37
e) Perte de poids au diagnostic 37
2) Etude pilote 38
a) Population de l'étude 38
b) Caractéristiques biologiques 39
E) Discussion 43
F) Conclusion 45
G) Financement 45
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES – ARTICLE 46
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES – INTRODUCTION 50
RESUME 54
SERMENT 55

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS

ADA : American Diabetes Association
ADN : Acide désoxyribonucléique
ACC : Acétyl-coenzyme A carboxylase
ATP : Adénosine-triphosphate
ARN : Acide ribonucléique
Acyl-CoA : Acyl-coenzyme A
Acétyl-CoA : Acétyl-coenzyme A
AGL : Acides gras libres
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DM : Données manquantes
ERO : Espèces réactives de l'oxygène
FAS : Fatty acid-synthase
HbA1c : Hémoglobine glyquée
IAAP : Islet amyloid polypeptides
IL : Interleukine
IV : Intraveineux(se)
IMC : Indice de masse corporelle
NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NICE : National Institute of Health and Clinical Excellence
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
SC : Sous-cutané(e)
SRI : Syndrome de renutrition inappropriée
PEPCK : Phosphoénolpyruvate carboxykinase
PDH : Pyruvate deshydrogénase
TPP : Pyrophosphate de thiamine
2-3DPG : 2-3 diphosphoglycérate

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Physiopathologie du diabète de type 2 …… 12
Figure 2 : Conduite à tenir en cas de renutrition chez un patient à risque de syndrome de renutrition inappropriée …… 23
Figure 3 : Echelle visuelle analogique SEFI® : Score d'Evaluation Facile des Ingesta ……32
Figure 4 : Protocole de recueil des données biologiques …… 32

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Conséquences de l'hypophosphorémie aigue…… 18
Tableau 2 : Conséquences de l'hypokaliémie aigue …….. 19
Tableau 3 : Conséquences de l'hypomagnésémie aigue …… 19
Tableau 4 : Facteurs de risque de SRI selon le NICE…… 22

I) Introduction

A) Le diabète de type 2

1) Définition et épidémiologie

Le diabète sucré correspond à une élévation chronique de la glycémie circulante. En France, en 2020, la prévalence du diabète pris en charge pharmacologiquement était de 5,3% soit plus de 3,5 millions de sujets traités pour un diabète (1). L'étiologie principale est le diabète de type 2 qui correspond à 90 % des cas.
Cette prévalence a augmenté de 20 % entre 2010 et 2020 (2).
Cette augmentation de prévalence est expliquée par deux facteurs : l'allongement de l'espérance de vie des patients diabétiques et l'augmentation de l'incidence du diabète de type 2.
La prévalence est plus élevée chez l'homme, avec un sex-ratio de 1,5. Elle augmente également avec l'âge avec un pic entre 65 et 80 ans (3).

2) Physiopathologie

La physiopathologie du diabète de type 2 repose sur deux mécanismes principaux : l'altération des capacités d'insulinosécrétion, dont le déterminisme est génétique et l'insulinorésistance, influencée par des facteurs environnementaux comme la sédentarité, une alimentation excessive et de mauvaise qualité nutritionnelle (4). La physiopathologie est résumée dans la **figure 1**.

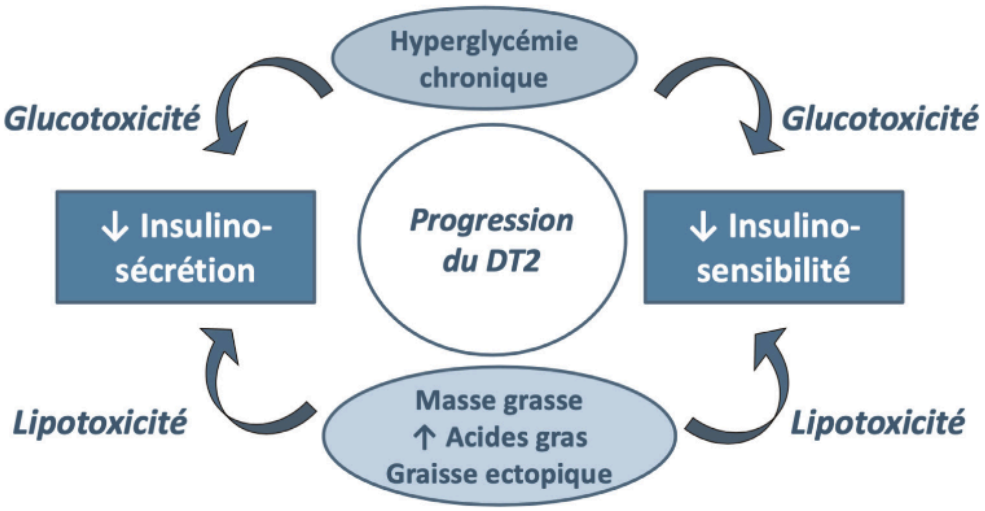

Figure 1 : Physiopathologie du diabète de type 2 (5).

a) Défaut d'insulinosécrétion

L'altération de l'insulinosécrétion est un mécanisme central de l'apparition du diabète de type 2 (6). Pour maintenir une glycémie normale dans un contexte d'insulinorésistance, la sécrétion d'insuline augmente permettant un maintien de l'euglycémie. Dans un second temps, l'insulinosécrétion est dépassée par l'insulinorésistance et ne permet plus le contrôle de la glycémie, conduisant à l'apparition du diabète. A terme, il existe une détérioration fonctionnelle des ilots bêta pancréatiques, expliquant l'évolution progressive du diabète de type 2.

b) Insulinorésistance

L'insulinorésistance correspond à la nécessité d'augmentation de la concentration d'insuline pour obtenir une réponse de ses organes cibles, à savoir (7):

- les muscles, avec une diminution de captation et de l'utilisation du glucose,
- le foie, avec une perte de l'inhibition de la production hépatique de glucose, à l'origine de l'hyperglycémie à jeun,
- les adipocytes, entrainant une lipolyse excessive avec élévation des acides gras libres circulants.

c) Lipotoxicité

L'élévation des acides gras libres circulants entraine une potentialisation des effets délétères de l'insulinorésistance et favorise la progression du diabète de type 2 (8).
Elle diminue notamment l'utilisation musculaire du glucose, principalement par atténuation de la transmission du signal insulinique et stimule la néoglucogenèse par l'apport de co-facteurs tels que l'acétyl-CoA, l'ATP et la NADPH.
L'exposition chronique à des concentrations élevées d'acides gras circulants entraine une accumulation d'acyl-CoA dans les cellules bêta du pancréas, responsable de la disparition de ces cellules par apoptose, phénomène communément appelé lipotoxicité (9).

d) Glucotoxicité

La glucotoxicité correspond aux effets délétères de l'hyperglycémie chronique sur la fonction et, à terme, la survie de la cellule bêta. En effet, l'élévation de la concentration en glucose à l'intérieur de la cellule bêta entraine une augmentation de la synthèse de la pro-insuline et de l'amyline (ou IAAP : islet amyloid polypeptides) et à l'accumulation d'insuline de conformation anormale à l'origine d'une augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ERO). Celles-ci entrainent un stress oxydatif au réticulum endoplasmique favorisant la production de signaux

pro-apoptotiques et pro-inflammatoires notamment d'interleukine (IL)-1ß qui recrute les macrophages et renforce l'inflammation locale (10).

3) Symptomatologie

a) Généralités

La symptomatologie du diabète de type 2 est principalement liée à la présence d'une hyperglycémie chronique. Les principaux symptômes, pour la plupart peu spécifiques, sont les suivants (11) :

- Asthénie,
- Perte de poids sans perte d'appétit,
- Baisse d'acuité visuelle,
- Syndrome polyuro-polydipsique,
- Retard de cicatrisation,
- Infections à répétition.

L'installation du diabète de type 2 étant progressive, les symptômes apparaissent tardivement, entrainant fréquemment un retard diagnostique. Par exemple, la glucosurie, en partie responsable du syndrome polyuro-polydipsique, n'apparaît que lorsque la glycémie dépasse le seuil de réabsorption rénale du glucose estimé à 1,80g/L (12).

b) Perte de poids initiale

La perte de poids précédant le diagnostic de diabète repose sur deux mécanismes (13) :

- la diurèse osmotique liée à l'hyperglycémie entrainant une déshydratation intra et extra-cellulaire.
- l'augmentation du catabolisme protéique par diminution de l'action de l'insuline au niveau musculaire et hépatique, responsable d'une dégradation protéique augmentée.

4) Diagnostic du diabète

Le diabète est défini par une hyperglycémie chronique. En France, le diagnostic de diabète est posé dans trois situations, selon les critères proposés en 2006 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (14) :

- lorsque la glycémie à jeun est ≥ 1,26g/l (7,0 mmol/l) sur deux dosages consécutifs,
- en présence de symptômes évocateurs (syndrome polyuro-polydipsique, amaigrissement) associés à une glycémie veineuse ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l),

- face à une glycémie sur plasma veineux ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) deux heures après une charge orale de 75 g de glucose.

5) Prise en charge initiale du diabète de type 2

a) Cas général

Le diagnostic de diabète de type 2 est le plus fréquemment posé en consultation de médecine générale. L'éducation du patient à sa pathologie et aux règles hygiéno-diététiques sont la pierre angulaire de la prise en charge.
En cas de non contrôle du diabète en dépit de cette éducation thérapeutique, un traitement oral en monothérapie doit être introduit après évaluation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Un objectif d'HbA1c ≤ 7% est recommandé pour la plupart des patients.
Les biguanides sont la classe thérapeutique de première ligne à introduire en l'absence de contre-indication (15).

b) Insulinothérapie dans le diabète de type 2

Indications
Un traitement par insulinothérapie sous-cutanée (SC) ou intraveineuse (IV) peut-être introduit en première intention face à un diabète de type 2 dans les circonstances suivantes (16) :

- diabète inaugural symptomatique (syndrome polyuro-polydipsique, asthénie, amaigrissement),
- hyperglycémie majeure associée à une hyperosmolarité,
- HbA1c > 10%,
- cétonurie ou d'une cétonémie anormale.

Modalités
Dans les situations précédemment citées, le patient sera hospitalisé dans une unité de soins intensifs ou en Endocrinologie en fonction de ses paramètres cliniques et biologiques. L'introduction de l'insulinothérapie reposera :

- soit sur une dose d'un analogue lent de l'insuline par voie sous cutanée à la posologie de 0,1-0,2 UI/kg/j,
- soit sur une insulinothérapie intraveineuse administrée à l'aide d'un pousse seringue électrique d'insuline rapide à des posologies adaptées au niveau d'hyperglycémie et à l'existence d'une acidocétose. L'administration initiale, pouvant aller jusque 0,1UI/kg/h, sera adaptée à la glycémie du patient puis relayée par un analogue lent de l'insuline par voie sous cutanée (17).

Lorsque le patient est capable de s'alimenter, la réalisation d'injection d'insuline rapide en « bolus » par voie sous-cutanée doit être réalisée avant chaque repas (18).

B) Le syndrome de renutrition inappropriée

1) Définition

Le syndrome de renutrition inappropriée (SRI) correspond à l'ensemble des conséquences métaboliques et hormonales délétères pouvant survenir lors d'une renutrition orale, entérale ou parentérale chez les patients dénutris ou ayant subi une restriction alimentaire prolongée. Elles comprennent notamment un déséquilibre électrolytique aigu, une surcharge hydrosodée, des carences vitaminiques pouvant mener à des troubles neurologiques périphériques et centraux ainsi que des effets cardio-circulatoires, respiratoires et hépatiques (19).

2) Epidémiologie

L'incidence du syndrome de renutrition est mal connue et probablement sous-estimée car il n'existe pas de critères diagnostiques clairement établis par la communauté scientifique internationale (20). En effet, les manifestations du syndrome de renutrition inappropriée sont multiples, allant de perturbations biologiques isolées, telle que l'hypophosphorémie, jusqu'à une traduction clinique pouvant être sévère.

Il existe néanmoins plusieurs études évaluant l'incidence de l'hypophosphorémie chez les patients hospitalisés.
Ainsi, une étude rétrospective sur 10197 patients hospitalisés retrouvait une incidence de 0,43% de l'hypophosphorémie sévère (<0,33 mmol/L), associée à une augmentation significative de la mortalité (18,2 % vs 4,6 %, p<0,001) (21). L'incidence de l'hypophosphorémie était plus importante chez les patients alcooliques (0,91 %), chez les patients en état de sepsis : (6,4 %), chez les patients dénutris (10,4 %) et chez les patients en acidocétose diabétique (14,6 %).
Une étude plus récente, évaluait l'incidence de survenue de complications métaboliques à l'introduction d'une nutrition parentérale à 39,3%. Les perturbations les plus fréquemment décrites étaient l'hypophosphorémie (13,3%), l'hypokaliémie (8,0%) et l'hypomagnésémie (7,0%) (22).

3) Physiopathologie et symptomatologie

a) Déséquilibres électrolytiques

En période de jeûne prolongé (> 7 jours), on observe une adaptation métabolique et hormonale à visée d'épargne protéique et musculaire. Il existe une diminution de la glycémie, une diminution de la sécrétion d'insuline et une augmentation de la sécrétion du glucagon (23). La consommation en glucose du muscle et du cerveau diminue au profit de l'utilisation des corps cétoniques, issus de la dégradation des acides gras libres. En parallèle, s'installe une déplétion intracellulaire en oligo-éléments (magnésium, potassium et phosphore) et en vitamines. En revanche, les dosages plasmatiques peuvent rester normaux.
Lors de la renutrition, l'apport en hydrates de carbone entraine une élévation rapide de l'insulinémie et une chute des hormones de contre-régulation, avec une reprise de la synthèse hépatique de glycogène et de la synthèse protéique et lipidique. La reprise de l'anabolisme entraine un transfert majeur de phosphore, magnésium et potassium du milieu extra-cellulaire vers le milieu intracellulaire, créant ou aggravant alors un déficit plasmatique préexistant (23).

Hypophosphorémie
Première conséquence du syndrome de renutrition inappropriée, l'hypophosphorémie peut survenir chez des patients avec une phosphorémie normale avant l'initiation de la nutrition, comme chez des patients supplémentés en amont de la renutrition (20). Durant le jeûne, la phosphorémie reste normale car son excrétion rénale est réduite.
Lors de la renutrition, l'élévation de la glycémie provoque une sécrétion importante d'insuline endogène, entrainant un transfert de glucose, de phosphore, de magnésium, de potassium et d'eau vers le milieu intracellulaire, utiles à la synthèse d'ATP, d'ADN, d'ARN et de 2-3 diphosphoglycérate (2-3DPG).
Avec la renutrition, l'excrétion rénale du phosphore se majore, augmentant le risque de survenue d'une hypophosphorémie.
Celle-ci est diagnostiquée lorsque le dosage plasmatique du phosphore chute sous 0,80 mmol/L. Elle est corrélée à une chute des composés phosphorés riches en énergie, à savoir l'ATP et le 2-3 DPG, induisant un déficit énergétique cellulaire, à l'origine d'une symptomatologie variée (24).
Les principales conséquences cliniques de l'hypophosphorémie aigue sont résumées dans le tableau 1.

Cardiaques	Altération de la fonction myocardique, arythmie Insuffisance cardiaque congestive, mort subite
Neuromusculaires	Asthénie, aréflexie ostéo-tendineuse, confusion, coma, paralysie des nerfs crâniens, neuropathies sensitives, pseudo-syndrome de Guillain et Barré, paresthésies, rhabdomyolyse, convulsions
Hépatiques	Insuffisance hépato-cellulaire
Respiratoires	Insuffisance respiratoire aigue
Hématologiques	Altérations morphologiques des globules rouges, anémie hémolytique, dysfonctionnement des globules blancs, thrombopénies, altération des fonctions plaquettaires
Squelettiques	Ostéomalacie

Tableau 1 : Conséquences de l'hypophosphorémie aigue (24).

Sur le plan cardiovasculaire, l'hypophosphorémie peut entrainer une diminution du débit cardiaque, le plus souvent réversible après normalisation de la phosphorémie. (25). Elle peut être responsable d'une fragmentation des myofibrilles contractiles, entrainant des cas de nécroses myocardiques décrites chez l'Homme et observées histologiquement chez le porc (24).

Sur le plan neurologique, l'hypophosphorémie aigue a été associée à la survenue de déficits neurologiques périphériques et centraux tels que les pseudo-syndromes de Guillain et Barré, de crises convulsives et de troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma. La physiopathologie de ces troubles est moins bien connue. La contractilité diaphragmatique peut être altérée en cas d'hypophosphorémie, par défaut de transmission nerveuse et être à l'origine d'une insuffisance respiratoire aiguë chez les patients les plus fragiles. (26)

Au niveau hématologique, l'hypophosphorémie peut retentir sur le fonctionnement et la survie des globules rouges. En effet, la déplétion phosphorée entrainant un déficit en 2-3 DPG, la glycolyse est inhibée au sein des globules rouges, déplaçant la courbe de dissociation de l'hémoglobine et diminuant la délivrance de l'oxygène aux tissus périphériques.
La fragilisation des globules rouges peut par ailleurs entrainer une perte de leur forme biconcave et être à l'origine d'une anémie hémolytique.

Hypokaliémie et hypomagnésémie
Durant la période de jeûne, la déplétion phosphorée s'accompagne d'une déplétion intracellulaire en potassium et en magnésium. Ces ions jouent un rôle de cofacteurs

enzymatiques intracellulaires et interviennent dans de nombreuses réactions de production énergétique et de signalisation intracellulaire.
Lors de la renutrition et sous l'influence de l'insuline, il existe un transfert important de ces ions vers le secteur intracellulaire, pouvant entrainer une hypomagnésémie et/ou une hypokaliémie. Ces perturbations ioniques peuvent causer des troubles de conduction cardiaque comme la survenue d'un allongement du QT, de torsade de pointe et de troubles du rythme ventriculaire, constituant la principale préoccupation du clinicien (27).
Par ailleurs, l'hypomagnésémie aggrave l'hypokaliémie par altération du fonctionnement de la pompe Na/K ATPase, entrainant un accroissement de la kaliurèse et une hypokaliémie secondaire et majorant le risque de torsade de pointe (28).
Les principales conséquences cliniques et biologiques de l'hypokaliémie et de l'hypomagnésémie sont résumées dans les tableaux 2 et 3.

Cardiaques	Arythmie, arrêt cardiaque, défaillance circulatoire par torsades de pointe, augmentation de la sensibilité à la digoxine, hypotension orthostatique, modifications ECG (ondes T plates, aplatissement du segment ST, onde U)
Neuromusculaires	Aréflexie ostéo-tendineuse, paralysies hypokaliémiques, dépressions respiratoires, asthénie, rhabdomyolyse.
Métaboliques	Intolérance au glucose, alcalose hypokaliémique
Gastro-intestinales	Constipation, iléus, majoration des signes d'encéphalopathie hépatique
Rénales	Polyurie, polydipsie, diminution des capacités de concentration du rein, diminution de la filtration glomérulaire

Tableau 2 : conséquences de l'hypokaliémie aiguë (24).

Cardiaques	Arythmie, tachycardie, torsade de pointe
Neuromusculaires	Ataxie, confusion, fasciculations, hyporéflexie, paresthésies douloureuses, signe de Trousseau, tétanie, convulsions, asthénie, vertiges
Métaboliques	Hypokaliémie, hypocalcémie, hypovitaminose D (1-25 OH D_3)
Gastro-intestinales	Douleurs abdominales, anorexie, diarrhée, constipation

Tableau 3 : conséquences de l'hypomagnésémie aiguë (24).

b) Métabolisme du glucose

Etats hyperosmolaires

Les apports importants en glucose favorisent les états hyperosmolaires. En effet, les capacités maximales d'oxydation du glucose se situent entre 6 et 7 mg/kg/min lors d'une perfusion de glucose intraveineuse (24). Hors celles-ci sont diminuées par le jeûne prolongé, et peuvent être dépassées notamment par manque d'énergie, lié à la carence phosphorée et/ou à la carence vitaminique. L'augmentation de la glycémie s'accompagne d'une hyperosmolarité plasmatique elle même à l'origine d'une déshydratation intracellulaire pouvant provoquer des troubles de la conscience voire un coma.

Rétention hydrosodée

Lors de la renutrition, la charge importante en hydrates de carbone est associée à une rétention hydrosodée, pouvant causer une expansion des compartiments hydriques parfois délétère (24). Cette rétention hydrosodée est plus marquée lorsque la renutrition comporte une charge glucidique importante, et prédomine sur le compartiment extracellulaire. Elle peut jouer un rôle aggravant de l'insuffisance cardiaque, indépendamment des troubles ioniques mentionnés précédemment.

Hypoglycémies

Le jeûne prolongé et la dénutrition par carence d'apport entrainent un épuisement des réserves glycogéniques hépatiques, et une augmentation de la sensibilité à l'insuline. La sécrétion d'insuline endogène en réponse à l'apport d'hydrates de carbone peut entrainer une hypoglycémie symptomatique liée à l'absence de réserve mobilisable par les hormones de contre-régulation. La survenue d'hypoglycémies lors de la renutrition peut être prévenue par un apport modéré et continu d'hydrates de carbones par voie entérale (24).

c) Carence en thiamine

La vitamine B1, et notamment sa forme estérifiée au foie, le pyrophosphate de thiamine (TPP) joue un rôle essentiel dans le métabolisme glucidique puisqu'elle intervient dans la voie de décarboxylation de l'acide pyruvique et des acides alpha-cétoniques et dans les réactions de transcétolisation mettant en jeu une voie directe d'utilisation du glucose, fournissant du ribose pour la synthèse de l'ADN (29). Elle joue également un rôle clé dans la neurotransmission.

La carence en thiamine peut être causée ou aggravée par la renutrition. Elle doit alors être intégrée dans les conséquences du syndrome de renutrition inappropriée.

La carence aiguë en thiamine altérant le métabolisme du glucose, elle peut avoir des répercussions neurologiques sévères, avec une neuropathie périphérique sensitive et motrice à prédominance distale, ou l'apparition d'un syndrome de Gayet-Wernicke, avec une ataxie cérébelleuse, une paralysie oculomotrice, des troubles de l'équilibre d'origine vestibulaire, un état confusionnel voire un coma. (29)

d) Complications hématologiques

Bien que rarement au premier plan des complications liées à la renutrition, les complications hématologiques les plus décrites sont la survenue d'une anémie, d'une bicytopénie, voire d'une pancytopénie, favorisées par l'expansion du volume extracellulaire (20).
Dans le syndrome de renutrition inappropriée, l'anémie est d'origine hémolytique. Il existe en effet une chute rapide de la concentration intracellulaire d'ATP et de 2-3DPG, représentant les sources d'énergie usuelles de l'érythrocyte, l'hypophosphorémie favorisant cette carence énergétique. La chute intracellulaire d'ATP et de 2-3DPG est à l'origine d'une modification morphologique des globules rouges avec une perte de la biconcavité et de la souplesse des parois cellulaires, avec la formation de sphérocytes, plus fragiles, responsable d'une hémolyse aiguë. (30).
L'hypophosphorémie provoque également un dysfonctionnement des leucocytes et une thrombocytémie, également médiée par un déficit en ATP, et pouvant engendrer un syndrome hémorragique.

4) Facteurs de risque de SRI

Face aux manifestations pouvant être sévères du syndrome de renutrition inappropriée, le *National Institute of Health and Clinical Excellence* (NICE) propose d'identifier les patients à haut risque de présenter un syndrome de renutrition inappropriée et une prévention de sa survenue le cas échéant (31).
Les facteurs de risques majeurs et mineurs de syndrome de renutrition inappropriée sont énumérés dans le tableau 4. Un seul critère majeur ou deux critères mineurs suffisent à identifier un patient comme étant à risque.

Critères majeurs	IMC < 16 Perte de poids involontaire > 15% en 3 à 6 mois Jeûne > 10 jours
Critères mineurs	IMC < 18,5 Perte de poids involontaire > 10% en 3 à 6 mois Jeûne entre 5 et 10 jours. Alcoolisme Traitements : insulinothérapie, chimiothérapie, diurétiques, anti-acides
Haut risque = un critère majeur ou deux critères mineurs	

Tableau 4 : Facteurs de risque de SRI d'après le NICE (31).

5) Diagnostic

A l'heure actuelle, il n'existe pas de critères diagnostiques consensuels du syndrome de renutrition inappropriée.
En 2013, Rio, Alan et al. définissaient le SRI comme l'association des critères suivants (32) :

- Inflation hydrosodée,
- Diminution des électrolytes circulants, avec une kaliémie < 2,5 mmol/l, et/ou une phosphorémie < 0,32 mmol/L et/ou une magnésémie < 0,5 mmol/l,
- Au moins une défaillance d'organe (hépatique, respiratoire ou cardiaque).

D'autres équipes, comme celle de Walmsley et al. , portaient le diagnostic sur l'existence d'une hypophosphorémie et d'une inflation hydrosodée, ou des critères de SRI « possible » : l'association d'une hypokaliémie et/ou d'une hypomagnésémie à une inflation hydrique (23). L'hypophosphorémie et l'inflation hydrosodée sont donc des éléments centraux du diagnostic de SRI.

6) Prise en charge du SRI

a) Prévention chez les patients à risque

Il est essentiel de repérer les patients à risque de syndrome de renutrition inappropriée, notamment à l'aide des critères établis par le NICE et cités précédemment.
Le repérage des patients à risque permet au clinicien d'adopter une attitude de prévention avec (31) :

- L'introduction de la nutrition à un maximum de 10 kcal/kg/j, d'augmentation progressive jusqu'à atteindre l'objectif de 25-35 kcal/kg/jour en une semaine.
- Dans les cas extrêmes de dénutrition, par exemple en cas d'IMC <14 kg/m^2 ou d'apports négligeables pendant plus de 15 jours, la renutrition sera débutée à 5 kcal/kg/jour et un monitoring du rythme cardiaque en continu est souhaitable.

- Une supplémentation préventive en vitamines et en électrolytes sera débutée avant la renutrition et poursuivie au moins 10 jours avec :
    - Une supplémentation en vitamine B1 : 200 à 300 mg per os, ou par voie intraveineuse si nécessaire.
    - Un complément multi-vitaminique, une fois par jour
    - Une supplémentation potassique orale ou IV (besoins estimés à 2-4 mmol/kg/j)
    - Une supplémentation en phosphore orale ou IV (besoins estimés à 0,3-0,6 mmol/kg/j)
    - Une supplémentation en magnésium orale ou IV (besoins estimés à 0,2 mmol/kg/j par voie IV et 0,4 mmol/kg/j par voie orale).

La conduite à tenir en cas de renutrition chez un patient à risque de syndrome de renutrition inappropriée est résumée dans la figure 2.

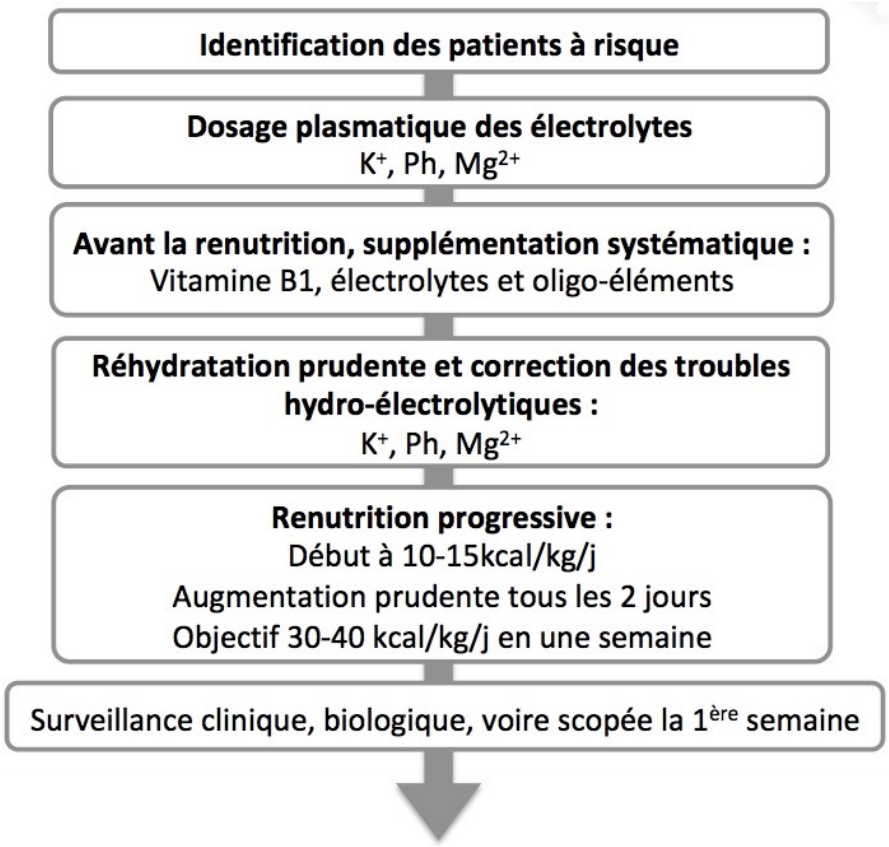

Figure 2 : conduite à tenir en cas de renutrition chez un patient à risque de syndrome de renutrition inappropriée (24).

b) Correction des troubles électrolytiques et de l'équilibre acido-basique

Hypophosphorémie

L'hypophosphorémie est considérée comme modérée entre 0,32 et 0,81 mmol/L et sévère lorsqu'elle est inférieure à 0,32 mmol/L (17). Qu'elle soit modérée ou sévère, elle doit être corrigée rapidement.

En l'absence de symptôme, la posologie recommandée est de 0,08 mmol/kg sur 6h par voie parentérale diluée dans 250 à 500ml de sérum physiologique. En cas d'hypophosphorémie sévère, prolongée ou de dénutrition chronique, cette supplémentation doit être doublée à 0,16 mmol/kg sur 6h (33).

Par ailleurs, pour toute hypophosphorémie inférieure à 0,6 mmol/L, la renutrition, qu'elle soit orale, entérale ou parentérale devra être suspendue jusque normalisation de la phosphorémie (31). La reprise de la nutrition devra être accompagnée d'une supplémentation en phosphore renforcée.

Hypokaliémie, hypomagnésémie

La supplémentation préventive potassique de 2 à 4 mmol/kg/j précédemment décrite doit être adaptée par le clinicien en cas de d'hypokaliémie démasquée par la renutrition (31). Il en va de même pour la supplémentation en magnésium.

Equilibre acido-basique

L'équilibre acido-basique devra être surveillé par un dosage plasmatique du potassium, du sodium, du chlore et des bicarbonates, permettant un calcul du trou anionique. En cas de carence en thiamine, il peut apparaître une acidose lactique par altération du fonctionnement du métabolisme glucidique (34).

C) <u>Similitudes métaboliques du SRI et du diabète traité par insuline</u>

1) Catabolisme

a) Dans la dénutrition

La dénutrition protéino-énergétique est définie dans le rapport de l'ANAES de 2003 comme résultant d'un déséquilibre entre les apports et les besoins protéino-énergétiques de l'organisme, entrainant des pertes tissulaires et ayant des conséquences fonctionnelles délétères (35).

En effet, le défaut d'apport énergétique isolé ou associé à une augmentation des dépenses voire à des pertes énergétiques entraine une modification de la consommation énergétique vers un accroissement du catabolisme.

Durant les premiers jours d'une situation de jeûne, les réserves de glycogène hépatique et musculaire vont être consommées pour le fonctionnement érythrocytaire et cérébral.
Lorsque ces réserves sont épuisées, la néoglucogenèse hépatique va se mettre en place par utilisation d'acides aminés d'origine musculaire. Lorsque le jeûne se prolonge, il se produit au niveau adipocytaire une libération de glycérol et d'acides gras libres, produits de l'hydrolyse des triglycérides, qui seront transformés en corps cétoniques. L'utilisation des réserves lipidiques permet une préservation de la masse musculaire. Cependant, dans certaines situations, comme les dénutritions cancéreuses, le catabolisme musculaire n'est pas ralenti, entrainant une cachexie (36).

b) Dans le diabète

L'insulinopénie, vraie ou relative, entraine une modification de la consommation énergétique. En effet, le glucose circulant n'est plus accessible comme source énergétique pour le muscle qui ne dispose que de transporteurs membranaires GLUT-4, ineffectifs en l'absence d'insuline ou d'insulinorésistance importante. Lorsque l'indisponibilité de l'insuline se pérennise, des corps cétoniques sont produits par consommation des AGL.

La perte de poids observée lors du diagnostic de diabète qui repose sur deux mécanismes (37) :

- la polyurie osmotique qui a pour rôle d'éliminer une part de la charge glycémique mais qui entraine une déshydratation intra et extracellulaire.
- la modification de l'utilisation des ressources énergétiques avec un catabolisme accru et une consommation protéique musculaire et des AGL permettant la production de corps cétoniques à destinée cérébrale.

2) Anabolisme

a) L'insuline

L'insuline est une hormone polypeptidique dont la sécrétion est stimulée par l'entrée du glucose dans les cellules béta du pancréas via le transporteur GLUT-2. Sa sécrétion peut être favorisée par la présence de GLP1, de certains acides aminés et acides gras libres. Elle impacte le métabolisme énergétique glucidique, protéique et lipidique.

Métabolisme glucidique

Son rôle est de permettre l'utilisation et la transformation du glucose au sein du muscle et du tissu adipeux puisqu'elle favorise sa captation via le transporteur GLUT-4 (38).
Elle a des effets pléiotropes, avec des délais d'action différents (24):

- Rapides : activation des systèmes de transport du glucose, d'acides aminés ou d'ions, modifications covalentes d'enzymes par modification de leur phosphorylation.
- Intermédiaires : modulation de l'activité de certains gènes et modification de la quantité de certaines protéines, comme par exemple l'inactivation de la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK), enzyme clé de la néoglucogenèse hépatique.
- Effets à long terme (plusieurs heures voire jours) : activation par l'insuline de la synthèse d'ADN, de la synthèse protéique, de prolifération et de différenciation cellulaire (effet type facteur de croissance).

Elle stimule par ailleurs la synthèse de glycogène dans l'hépatocyte et la cellule musculaire par l'activation de la glycogène synthase.

Métabolisme lipidique

L'insuline inhibe la lipolyse adipocytaire principalement en inhibant la lipase hormono-sensible. Au niveau hépatique, elle stimule la lipogenèse en favorisant l'utilisation du glucose via l'activation de la pyruvate deshydrogénase (PDH), l'acétyl CoA carboxylase (ACC) et la fatty acid-synthase (FAS) (39). La décarboxylation oxydative du pyruvate en acétyl-CoA permet la synthèse d'acides gras à partir des chaines carbonées du glucose.

Métabolisme protéique

L'insuline stimule la synthèse protéique, augmente la captation des acides aminés par la cellule musculaire et inhibe la protéolyse (13).

b) Dans le syndrome de renutrition inapproprié

Comme décrit précédemment, l'augmentation rapide de la glycémie lors de la renutrition déclenche une sécrétion d'insuline endogène. Il se produit alors un passage en phase d'anabolisme. La néoglucogenèse hépatique est inhibée, le glucose est à nouveau utilisé comme source énergétique principale du muscle entrainant une reprise du fonctionnement cellulaire avec le cycle de Krebs et l'oxydation du glucose comme substrat pour la formation d'ATP. Il existe ainsi un transfert vers le secteur intracellulaire du phosphore, du magnésium et du potassium à visée d'anabolisme entrainant une chute de la phosphorémie, de la kaliémie et de la magnésémie, pouvant retentir sur la production énergétique tout juste relancée.

c) Dans la prise en charge du diabète

De façon comparable, il existe lors de l'instauration d'une insulinothérapie chez les patients diabétiques, une reprise de l'utilisation du glucose comme substrat énergétique principal, un stockage énergétique dans le tissu adipeux et une stimulation de la synthèse protéique. Il est

décrit un transfert vers le milieu intracellulaire des ions potassium, magnésium et phosphore, favorisé par la carence intracellulaire développée durant la phase d'insulinopénie, provoquant une chute plasmatique de ces ions lors de l'introduction de l'insulinothérapie intraveineuse (40).

D) Hypothèse et objectif

L'existence de nombreuses similitudes métaboliques sur les modalités de l'utilisation des ressources énergétiques entre l'insulinopénie et la dénutrition, puis entre le syndrome de renutrition inapproprié et l'instauration d'une insulinothérapie nous ont conduit à nous questionner sur l'existence de troubles électrolytiques plus marqués chez les patients traités par insulinothérapie présentant une perte de poids notable ou d'autres facteurs de risque de syndrome renutrition inappropriée comparativement aux patients n'en présentant pas.

L'objectif principal de notre étude était donc :

- De comparer la phosphorémie à l'introduction de l'insulinothérapie chez des patients diabétiques considérés comme à risque de syndrome de renutrition inappropriée et ceux n'étant pas considérés comme à risque.

L'objectif secondaire était :

- De comparer d'autres marqueurs d'intérêt comme la kaliémie, la magnésémie et la vitamine B1 dans ces deux groupes de patients.

Cette étude consistera dans un premier temps en une revue de la littérature autour de cette question et dans un second temps en une étude pilote réalisée au CHU de Poitiers.

II) Insertion de l'article

A) Résumé

Introduction et but de l'étude : Les modifications d'utilisation des substrats énergétiques dans le diabète et la dénutrition, puis lors de l'introduction d'une insulinothérapie et dans le syndrome de renutrition inappropriée (SRI) nous ont conduit à nous interroger sur l'influence de facteurs de risque de SRI sur les électrolytes sanguins chez les patients diabétiques mis sous insuline. De plus, l'insulinothérapie est un facteur de risque de SRI. Après une revue de la littérature, l'objectif était de comparer la phosphorémie, kaliémie, la magnésémie et la vitamine B1 à l'introduction de l'insulinothérapie chez des patients diabétiques à risque ou non de SRI.
Matériel et méthodes : La revue de la littérature a été réalisée sur les bases Embase, Cochrane et Pubmed, et les références des articles et consensus de prise en charge ont été consultées pour ne pas méconnaitre d'article pertinent. L'étude pilote incluait des patients hospitalisés pour découverte de diabète de type 2 mis sous insuline intraveineuse ou par pompe à insuline sous cutanée. Des dosages répétés de la phosphorémie, kaliémie et magnésémie ont été réalisés avant introduction de l'insuline, dans les 24h suivant la mise sous insuline puis à 48h et 96h. Une évaluation nutritionnelle (poids actuel et habituel, indice de masse corporelle [IMC]) était réalisée à l'admission des patients dans le service et ceux à risque de SRI selon les critères de NICE recevaient une supplémentation (phosphore, potassium, magnésium et vitamine B1) systématique après réalisation du prélèvement des 24h. Un dosage de la vitamine B1 était réalisé lors du prélèvement des 24h. Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type.
Résultats et Analyse statistique : De Décembre 2020 à Avril 2021, 25 patients ont été inclus. Neuf patients (36%) étaient à risque de SRI. L'âge était de 57,4 ± 10,9 ans avec 68,0 % d'hommes. L'IMC était de 30,3 ± 5,9 kg/m^2. La perte de poids avant le diagnostic de diabète était de 4,5 ± 6,5 % du poids habituel. L'hémoglobine glyquée était de 12,0 ± 1,9 %. La phosphorémie à 24h de la mise sous insuline était similaire dans les deux groupes, 1,0 ± 0,2 mmol/L pour le groupe à risque de SRI vs 1,1 ± 0,2 mmol/L pour le groupe non à risque (p= 0,71). Une hypophosphorémie était présente chez 2 des 9 patients du groupe à risque (22,0 %), et 1 des 16 patients du groupe non à risque (6,2 %), mais sans différence significative entre ces groupes (p=0,53). L'évolution du dosage sanguin du phosphore, du potassium et du magnésium était similaire dans les deux groupes. Il n'existait pas de différence significative des dosages de vitamine B1 entre les deux groupes.
Conclusion : Dans cette étude pilote, 36% des patients inclus présentaient un risque de SRI et 22% d'entre eux ont présenté une hypophosphorémie dans les 24h suivant la mise sous insuline, contre 6% dans le groupe ne présentant pas de facteurs de risque. Les facteurs favorisant l'hypophosphorémie et l'hypomagnésémie, comme une perte de poids significative au diagnostic ou l'existence d'une consommation éthylique chronique méritent cependant une

attention particulière puisque ces désordres ioniques ont été régulièrement associés à la présence de complications micro-angiopathiques chez nos patients diabétiques.

Mots clés : diabète, insulinothérapie, syndrome de renutrition inapproprié, phosphorémie

B) Introduction

En 2020, en France, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement était de 5,3% ce qui représente plus de 3,5 millions de patients (1). Cette prévalence progresse, avec une augmentation de celle-ci de 20% entre 2010 et 2020 (2). Le diabète de type 2 représente l'étiologie principale des diabètes nouvellement diagnostiqués. Sa physiopathologie repose sur l'installation d'une insulinorésistance secondaire à une hyperglycémie chronique et une diminution secondaire de l'insulinosécrétion liée à une apoptose des cellules bêta du pancréas, responsable du caractère progressif du diabète de type 2 (3). Sa prise en charge initiale comprend la mise en place de règles hygiéno-diététiques et l'introduction, en cas de persistance d'une HbA1c supérieure à l'objectif d'une monothérapie, le plus souvent un biguanide (4). La prise en charge initiale du diabète de type 2 peut nécessiter une hospitalisation et l'instauration d'une insulinothérapie, notamment en cas de symptomatologie marquée (syndrome polyuro-polydipsique, perte de poids), d'HbA1c > 10%, d'hyperglycémie majeure associée à une hyperosmolarité ou la présence d'une cétonémie anormale ou d'une cétonurie (5). Dans ces diabètes très déséquilibrés, il existe une modification du métabolisme énergétique avec une augmentation du catabolisme protéique, une utilisation des substrats lipidiques à visée de production de corps cétoniques et une chute des ions intracellulaires, sans retentissement systématique sur le dosage plasmatique (6). Une modification de l'utilisation similaire des ressources énergétiques est décrite dans les situations de dénutrition, comme le jeûne prolongé (7). Lors de l'introduction d'une insulinothérapie intraveineuse, le glucose peut à nouveau être utilisé comme substrat énergétique principal. L'insuline favorise également le transfert vers le milieu intracellulaire des ions potassium, magnésium et phosphore, impliqués dans les réactions enzymatiques de production énergétique provoquant une chute plasmatique de ceux-ci (8). Lors de la renutrition de sujets dénutris, une élévation rapide de la glycémie entraine une sécrétion endogène importante d'insuline, induisant une utilisation du glucose comme substrat énergétique principal, et un transfert intracellulaire des ions phosphore, magnésium et potassium pouvant entrainer une chute de leur concentration plasmatique ainsi qu'une symptomatologique neurologique et cardiaque s'inscrivant dans le diagnostic de syndrome de renutrition inappropriée (9). Chez 10197 patients hospitalisés, une hypophosphorémie sévère (< 0,32 mmol/L) était retrouvée dans 0,43 % des cas, et était associée à une augmentation significative de la mortalité (18,2 % vs 4,6 %, p<0,001) (10). Ces similitudes métaboliques entre le diabète déséquilibré et la dénutrition puis entre l'introduction d'une insulinothérapie intraveineuse et le syndrome de renutrition inapproprié (SRI) nous ont conduit à nous

interroger sur l'existence d'une différence dans la phosphorémie, la kaliémie, la magnésémie des patients chez qui il est introduit une insulinothérapie intraveineuse selon qu'ils présentent ou non des critères de risque de SRI. Pour répondre à cette question, nous avons réalisé une revue de la littérature et une étude pilote au CHU de Poitiers.
L'objectif principal de cette étude est de comparer la phosphorémie à l'introduction de l'insulinothérapie chez des patients à risque de SRI versus ceux n'étant pas à risque. Les objectifs secondaires sont la comparaison d'autres marqueurs d'intérêt comme la kaliémie, la magnésémie et la vitamine B1 dans ces deux groupes.

C) Matériels et méthodes

1) Méthodologie de la revue de la littérature

Plusieurs bases de données en ligne ont été consultées, à savoir : Medline, Embase et Pubmed jusque février 2022, sans limitation de date de publication, concernant exclusivement les publications en anglais. Les mots clés suivants ont été utilisés : "diabetes mellitus" ET « refeeding syndrome » OU « phosphore » OU « potassium » OU « thiamine » OU « magnesium » OU «electrolytes disorder» OU « weight loss at diagnosis ». Nous avons également consulté toutes les références des articles inclus et des consensus de recommandations internationales afin de ne méconnaitre aucun article pertinent.
La sélection des articles a été effectuée après examen du titre, du résumé et la disponibilité du texte intégral. Trente-sept articles publiés entre 1958 et 2021 ont été considérés comme éligibles.

2) Méthodologie de l'étude pilote

a) Design de l'étude et Patients

Il s'agit d'une étude pilote observationnelle, prospective, monocentrique, réalisée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers. Les patients étaient hospitalisés dans le service d'Endocrinologie pour découverte de diabète nécessitant une insulinothérapie intraveineuse ou par pompe sous-cutanée.
Les critères d'inclusion étaient : 1) patient adulte de 18 ans ou plus, 2) hospitalisé pour découverte de diabète, 3) nécessitant un traitement par insulinothérapie intraveineuse ou par pompe sous-cutanée.
Les critères de non inclusion étaient : 1) la présence concomitante de toute néoplasie (tumeur solide ou hémopathie), 2) la suspicion de diabète secondaire (cortico-induit, cancer du pancréas, immunothérapie).

Les patients ont été informés oralement de leur inclusion dans l'étude pilote et nous avons recueilli oralement leur non-opposition au relevé et à l'utilisation anonymisée de leurs données.

b) Données recueillies

Données cliniques et nutritionnelles

L'âge et le sexe ont été recueillis. La taille (en m), le poids habituel (en kg), la durée de la perte de poids (en mois) quand elle existait étaient relevés sur déclaration du patient. Le poids du patient était mesuré à l'aide d'une balance électronique (SECA ®, Sémur-en-Auxois, France) en position debout dans les 48h suivant l'admission dans le service. L'indice de masse corporelle (IMC, en kg/m^2) a été calculé selon la formule IMC (kg/m^2) = poids (kg) / taille^2 (m). La perte de poids (en %) a été calculée à l'aide de la formule perte de poids (en %) = ((poids habituel (kg) – poids actuel (kg)) / poids habituel (kg) x 100. L'existence d'une exogénose chronique était recueillie sur la déclaration du patient dès qu'il existait une consommation de plus de deux unités d'alcool par jour.

Les patients étaient considérés à risque de syndrome de renutrition inappropriée s'ils présentaient un critère majeur de risque ou deux critères mineurs, selon les recommandations du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) de 2006 (11).

Les ingesta au diagnostic étaient évalués par le Score d'Evaluation Facile des Ingesta (SEFI®) (12). Il s'agit d'une échelle analogique visuelle allant de 0 à 10, présentée dans la figure 3. Elle a été utilisé de la façon suivante : nous l'avons présentée au patient, à qui nous avons posé la question: « pouvez-vous indiquer les quantités que vous mangez actuellement, en plaçant le curseur entre « rien du tout : 0 » et « comme d'habitude : 10 » ? ». Si les patients n'étaient pas capables d'utiliser l'échelle visuelle analogique, une évaluation visuelle des portions consommées leur était montrée en leur donnant la consigne suivante : « veuillez indiquer la portion consommée lors de votre dernier repas », leur permettant alors d'indiquer à l'aide du curseur les quantités consommées lors du précédent repas. Chez l'adulte, l'échelle analogique SEFI® permet d'identifier un risque de dénutrition si le score est <7 ou si la portion consommée est ≤ 1/2 de l'assiette.

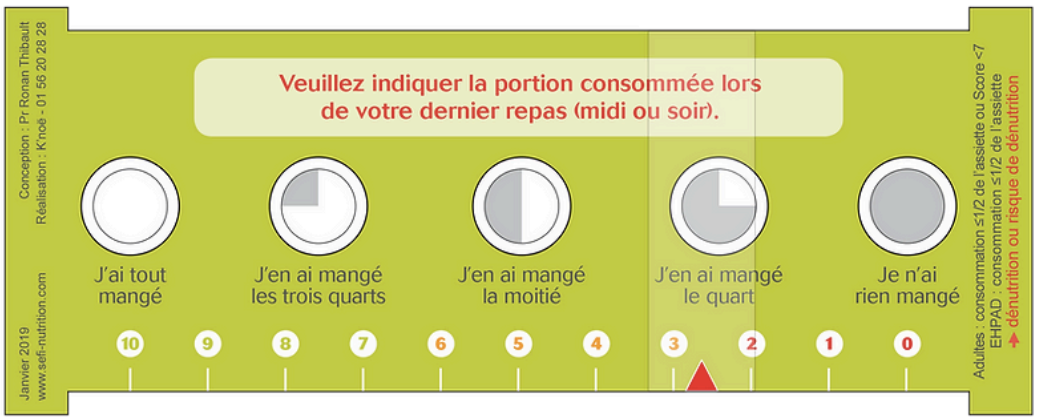

Figure 3 : Echelle visuelle analogique SEFI® : Score d'Evaluation Facile des Ingesta. (12)

Données biologiques

La phosphorémie, la kaliémie, la magnésémie plasmatique des patients étaient dosées avant l'instauration de l'insulinothérapie aux urgences. Ce prélèvement était répété et complété d'un dosage de la vitamine B1 lors de leur arrivée dans le service d'Endocrinologie, dans les 24 premières heures suivant l'introduction de l'insulinothérapie. Une évaluation du risque de SRI était réalisée par un médecin du service et une supplémentation vitaminique systématique et standardisée était débutée chez les patients à risque de SRI après la réalisation du bilan des 24 premières heures de prise en charge. Un troisième et quatrième dosages du phosphore, du magnésium et du potassium étaient réalisés à J2 et J4 de la mise sous insuline. Ce protocole est résumé dans la figure 4.

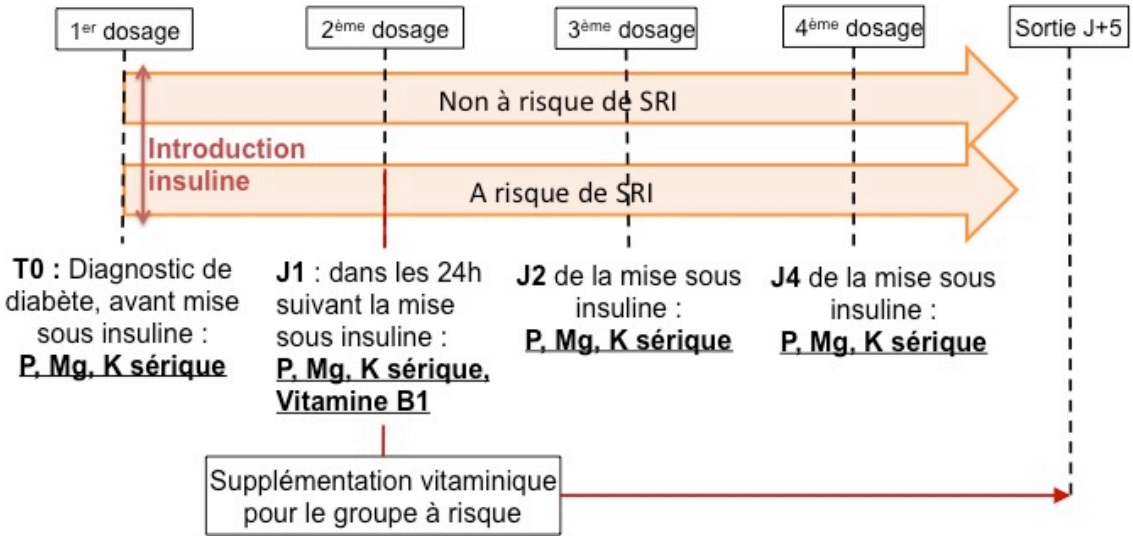

Figure 4 : protocole de recueil des données biologiques.

La supplémentation préventive était standardisée et les patients à risque de SRI recevaient pendant 5 jours dans 250 ml de sérum glucosé à 5 % sur 6h : 3 ampoules de PHOCYTAN (6,6 mmol/ml), 3 ampoules de sulfate de magnésium (15 %), 3 ampoules d'oligo-éléments NUTRYELT, 3 ampoules de vitamines (CERNEVIT), 3 ampoules de BEVITINE 100 mg.
Les deux groupes ont reçu une supplémentation systématique en potassium par voie intraveineuse puis orale, adaptée à leur kaliémie initiale et à son évolution au décours de la prise en charge.

La phosphorémie a été dosée par photométrie UV Molybdate sur l'analyseur Roche/Hitachi cobas c 503 PHOS2. La phosphorémie était considérée normale entre 0,81 et 1,45 mmol/L selon les normes proposées par le constructeur. La kaliémie a été dosée sur l'analyseur Roche/Hitachi cobas c 303 par potentiométrie indirecte. La kaliémie était considérée normale entre 3,5 et 5,0 mmol/L selon les normes proposées par le constructeur. La magnésémie a été mesurée sur l'analyseur Roche/Hitachi cobas c 303 MG2 par colorimétrie. La magnésémie était considérée normale entre 0,66 et 1,07 mmol/L selon les normes proposées par le constructeur.
La vitamine B1 plasmatique a été dosée dans les 24 heures suivant l'introduction de l'insulinothérapie par chromatographie liquide haute performance. Le dosage en vitamine B1 était considéré normal entre 66 et 200 nmol/L selon les normes proposées par le constructeur.
L'hémoglobine glyquée (HbA1c) veineuse était prélevée à l'admission et dosée par électrophorèse capillaire (SEBIA). L'existence d'une cétose était relevée soit sur l'existence d'une cétonurie positive et significative à la bandelette urinaire ou sur l'existence d'une cétonémie capillaire positive. En cas de cétonémie ou de cétonurie positive, l'existence d'une acidose était recherchée sur gaz du sang artériel et diagnostiquée en cas de pH < 7,38.
Le diagnostic de diabète de type 2 était posé en cas de négativité des anticorps anti-GAD, anti-IA2 et anti-Znt8 et en l'absence d'argument en faveur d'un diabète secondaire.

c) Analyses statistiques

Les données anonymisées ont été collectées dans un tableau Excel® (Microsoft, Redmond, Etats-Unis). Les valeurs quantitatives étaient exprimées en moyenne (écart type). Les valeurs qualitatives étaient exprimées en nombre et pourcentage. La normalité des variables a été étudiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Pour l'étude comparative de données en fonction de la présence ou non d'un risque de SRI, les comparaisons des variables quantitatives étaient réalisées à l'aide des tests paramétrique t de Student ou non paramétrique de Mann-Whitney. Les comparaisons des variables qualitatives étaient réalisées à l'aide des tests du Chi2 ou de Fischer si moins de 5 patients dans un groupe. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels GraphPad Prism 9.0 (Graphpad Software, La Jolla, CA, USA). Le seuil de significativité pour l'ensemble des analyses statistiques était fixé à $p<0,05$.

D) Résultats

1) Revue de la littérature

L'existence de similitudes métaboliques dans le diabète décompensé traité par insulinothérapie intraveineuse et le syndrome de renutrition inappropriée a été soulignée en 1994 par R. Matz (13), créant un parallèle entre la chute du taux plasmatiques des principaux ions intracellulaires dans ces deux situations.

a) Phosphore

Avant même que ne soit établi ce parallèle entre le syndrome de renutrition inappropriée et la mise sous insulinothérapie, la chute de la phosphorémie sous insuline intraveineuse avait été observée par plusieurs équipes. En 1979, Riley et al. (14) mettaient en évidence chez 4 sujets diabétiques volontaires la chute de la phosphorémie dans l'heure suivant l'instauration d'une insulinothérapie intraveineuse à forte dose (1,0 UI/kg) et à faible dose (0,1UI/kg). La chute de la phosphorémie plasmatique secondaire à l'introduction de l'insuline intraveineuse a été décrite dans plusieurs études chez des patients admis pour acidocétose diabétique ou lors de la survenue d'états hyperglycémiques hyperosmolaires (15–17). Son incidence lors du traitement des acidocétoses diabétiques a été estimée récemment dans une étude rétrospective néerlandaise (18). La phosphorémie à l'admission des patients était basse (<0,80 mmol/L) chez 3% des patients, normale dans 31 % des cas et élevée (> 1,50 mmol/L) dans 66% des cas avec une phosphorémie médiane à l'inclusion de 1,70 (1,35-2,70) mmol/L. Dans les 24h suivant la mise sous insuline, l'hypophosphorémie était retrouvée chez 74 % des patients, et 23% présentaient une hypophosphorémie sévère (<0,32 mmol/L). L'hypophosphorémie était plus marquée lorsqu'il s'agissait d'une découverte de diabète plutôt que la décompensation d'un diabète existant. Un taux d'hémoglobine glyquée élevé n'était pas associé à une phosphorémie plus basse. La perte de poids au diagnostic n'était pas relevée. La carence en insuline et la glucosurie diminuent la réabsorption du phosphore au niveau du tubule proximal, responsable d'une diminution plasmatique du phosphore, compensée par un transfert du phosphore intracellulaire vers le milieu extracellulaire. L'incidence de l'hypophosphorémie est donc faible avant l'introduction de l'insuline (19,20). Lors de l'introduction de l'insulinothérapie, l'insuline favorise le transfert du phosphore extracellulaire vers le milieu intracellulaire, et l'utilisation de celui-ci pour la formation d'ATP et de 2,3 DPG notamment (21). Plusieurs case-reports font état d'hypophosphorémies symptomatiques au décours d'un traitement par insulinothérapie intraveineuse. Une patiente japonaise a présenté des troubles de vigilance avec un score de Glasgow à 11/15, sans étiologie retrouvée sur l'IRM cérébrale réalisée, et une élévation des troponines avec un sus-décalage du segment ST en DII et aVF, une akinésie segmentaire en échographie et une décompensation cardiaque gauche, avec un nadir de phosphorémie à 0,58 mmol/L. Après l'introduction de la

supplémentation en phosphore, la normalisation de l'état de conscience a été obtenue en 3 jours et la régression des signes ECG a été obtenue à cinq jours (17). L'association de l'hypophosphorémie et des troubles cardiaques présentés par cette patiente doit cependant être interprétée avec prudence, celle-ci n'ayant pas bénéficié d'une coronarographie, alors que l'infarctus du myocarde est un diagnostic différentiel plausible dans cette situation. D'autres troubles de la vigilance et des crises convulsives ont été décrits en association avec des hypophosphorémies chez des patients sous insuline IV (22,23). Plusieurs cas de détresse respiratoire aigue associés à des hypophosphorémies sous insuline IV ont également été décrites (24,25). En dépit de la survenue de ces complications sporadiques mais sévères, il n'est pas recommandé de supplémentation systématique en phosphore lors de la mise sous insuline IV. L'American Diabetes Association (ADA) propose de débuter une supplémentation seulement en cas d'hypophosphorémie sévère (<0,32 mmol/L) ou symptomatique (26), et le National Institute For Health and Clinical Excellence (NICE) n'indique pas le recours à une supplémentation systématique en phosphore lors de la mise sous insuline intraveineuse des patients diabétiques, sans évoquer la prise en charge des hypophosphorémies sévères (27). Ces recommandations reposent sur plusieurs études randomisées ayant recherché un bénéfice à la supplémentation systématique en phosphore lors de la prise en charge de patients en acidocétose diabétique ou en crise hyperglycémique hyperosmolaire. Les critères de jugement utilisés étaient le délai d'amélioration de l'état de conscience, la durée d'hospitalisation, la mortalité, la quantité d'insuline nécessaire à un retour en euglycémie et la durée de normalisation de la concentration de 2-3 DPG intra-érythrocytaire. Aucune amélioration significative de ces différents paramètres n'a pu être démontrée sous supplémentation systématique en phosphore, comparativement aux patients ne recevant pas de supplémentation (28–31). Enfin, l'hypophosphorémie chez les patients diabétiques a été associée à la présence de complications micro-angiopathiques comme la neuropathie et la rétinopathie diabétique (32,33).

b) Potassium

Chez les patients en décompensation diabétique, il existe une fuite du potassium intracellulaire vers le milieu extracellulaire. L'hyperosmolarité plasmatique liée à l'élévation de la glycémie provoque un mouvement d'eau vers le milieu extracellulaire et la constitution d'un gradient de concentration favorisant la sortie du potassium vers le milieu extracellulaire. La diurèse osmotique est responsable d'une perte de potassium urinaire, majorant la déplétion potassique intracellulaire (34).

L'hypokaliémie sous insuline intraveineuse est bien décrite. L'insuline est responsable d'une entrée de potassium dans les cellules musculaires et hépatiques, par augmentation de l'activité de la pompe Na/K ATPase, favorisant la survenue d'une hypokaliémie, notamment chez les patients ayant une kaliémie normale à basse lors de la mise sous insuline (21).

La connaissance de ces mouvements de potassium est à l'origine de différentes recommandations pour la prise en charge initiale des décompensations diabétiques. Lors de l'admission de patients pour déséquilibre de diabète nécessitant une insulinothérapie, trois situations peuvent survenir, chacune nécessitant une conduite particulière (26) :

- Chez les patients présentant une kaliémie initiale normale (entre 3,5 et 5 mmol/L), l'insulinothérapie intraveineuse et la supplémentation potassique IV doivent être débutées au même moment.
- Chez les patients présentant une hyperkaliémie initiale (≥ 5 mmol/L), pouvant être favorisée par une altération aigue ou chronique de la fonction rénale, la supplémentation potassique IV doit être retardée alors que l'insulinothérapie doit être débutée d'emblée. La supplémentation potassique sera débutée dès la kaliémie normalisée.
- En cas d'hypokaliémie initiale (<3,3mmol/L), l'insulinothérapie intraveineuse doit être retardée et débutée après supplémentation potassique, pour limiter le risque de trouble du rythme cardiaque, notamment l'allongement du QT et la survenue de torsade de pointe (26).

Les patients en hypokaliémie doivent bénéficier d'une surveillance continue du rythme cardiaque dans une unité de soins continus. L'American Diabetes Association propose une supplémentation initiale de 20 à 40 mmol/L de potassium par litre de fluides utilisés pour la réhydratation du patient (35).

c) Magnésium

Le magnésium, quatrième cation le plus abondant dans le corps après le sodium, le potassium et le calcium, a une relation particulière avec le métabolisme du glucose. En effet, La carence en magnésium semblerait favoriser la survenue du diabète de type 2 en augmentant l'insulinorésistance, par altération du fonctionnement des récepteurs à l'insuline (36,37). Inversement, l'insuline favorise le transfert du magnésium vers le milieu intracellulaire, pouvant entrainer une hypomagnésémie lors de l'initiation d'une insulinothérapie intraveineuse (38). L'hypomagnésémie (<0,65mmol/L) a pour conséquences des perturbations électrocardiographiques, notamment la survenue de blocs atrio-ventriculaires et blocs de branche, l'inversion des ondes T et apparition d'ondes U, avec un risque de torsade de pointe et de tachycardie supra-ventriculaire. Elle peut également être responsable de crampes musculaires, de tétanie, et favorise l'apparition d'autres désordres électrolytiques, notamment la survenue d'une hypokaliémie, majorant le risque de torsade de pointe (39). Notre revue de la littérature ne nous a pas permis de retrouver d'article faisant état d'hypomagnésémie symptomatique au décours du traitement par insuline d'un patient diabétique. Il n'existe pas de consensus concernant la supplémentation systématique en magnésium lors de l'introduction d'une insulinothérapie intraveineuse. Par ailleurs, chez les patients diabétiques de type 2 suivis

en ville, la prévalence de l'hypomagnésémie est estimée entre 13,5 et 47,7 % contre 2,5 à 15 % chez les patients non diabétiques (40,41). Enfin, une association a été décrite entre l'hypomagnésémie chez les patients diabétiques et la survenue de complications telles que la néphropathie diabétique, la rétinopathie diabétique (42) et la neuropathie diabétique (33).

d) Vitamine B1

Le diabète est un facteur prédisposant à la carence en thiamine, par diminution de son absorption digestive et augmentation des pertes urinaires liées à la polyurie osmotique (43,44). Une étude pilote chez des enfants diabétiques de type 1 admis pour acidocétose estimait la prévalence de la carence en thiamine (< 70 mmol/L) à 24 % avant l'introduction du traitement, et 31 % 8h après la mise sous insulinothérapie intraveineuse, sans qu'une association avec des troubles neurologiques plus marqués n'ait pu être démontrée dans cette petite cohorte de 22 enfants (45). La préoccupation principale concernant la carence en thiamine lors de la prise en charge des décompensations diabétiques est la survenue d'une acidose lactique. En effet, la vitamine B1 a un rôle de co-facteur dans la décarboxylation oxydative au niveau mitochondrial, transformant le pyruvate en acetyl Co-A et l'alpha-cétoglutarate en succinyl-CoA pour le cycle de Krebs. En son absence, le pyruvate ne peut pas entrer dans le cycle de Krebs et est transformé à la place en acide lactique (46).
L'accumulation d'acide lactique peut aggraver l'acidose métabolique préexistante dans le cadre des acidocétoses diabétiques. Une étude monocentrique chez 32 patients admis pour acidocétose diabétique mettait en évidence une association entre une vitamine B1 basse et un taux de lactates plus élevé. Une association était également retrouvée entre la carence en vitamine B1 et une durée plus longue de prise en charge en unité de soins intensif, en revanche elle n'était pas associée à une augmentation de la mortalité (47).

e) Perte de poids au diagnostic

Bien que la perte de poids soit l'un des symptômes du syndrome cardinal à la découverte d'un diabète, son incidence et ses possibles conséquences ont été peu étudiées. La perte de poids est causée par la polyurie osmotique, la déshydratation intracellulaire et l'augmentation de la protéolyse et de la lipolyse, auxquelles peuvent s'associer des douleurs abdominales, limitant la prise alimentaire (48). L'incidence d'une perte de poids de plus de 2 kg dans les 6 mois précédant le diagnostic de diabète était estimée entre 18 et 28 % dans une étude australienne, et il n'existait pas de corrélation entre la perte de poids et une augmentation de la mortalité à 8 ans (49). L'étude danoise DCGP montrait quant à elle une perte de poids de plus de 2,5 kg dans l'année précédant le diagnostic de diabète de type 2 chez 43% des patients nouvellement diagnostiqués (50). Enfin, une étude chinoise rétrospective a mis en évidence une association d'une perte de poids de plus de 5% du poids au diagnostic de diabète de type 2 avec la survenue

d'une néphropathie diabétique et d'une rétinopathie diabétique (51). Cependant ces résultats sont à considérer avec précaution puisqu'il s'agissait d'une étude rétrospective dans laquelle la perte de poids au diagnostic était relevée sur une base déclarative lors du diagnostic des complications, à l'origine d'un possible biais de mémorisation.

2) Etude pilote

a) Population de l'étude

De Décembre 2020 à Mai 2021, 25 patients ont été inclus dans l'étude. Leurs caractéristiques sont présentées dans **le tableau 1**. L'âge moyen était de 57,4 ± 10,9 ans avec 68 % d'hommes. Le poids moyen à l'entrée était de 92,9 ± 22,9 kg avec un IMC moyen à 30,3 ± 5,9 kg/m^2. La perte de poids moyenne avant le diagnostic de diabète était de 4,5 ± 6,5 % du poids de forme. L'hémoglobine glyquée moyenne était de 12,0 ± 1,8 % et il existait une cétose sans acidose chez 6 patients soit 24 %.
Tous les diabètes diagnostiqués étaient des diabètes de type 2 et 22 % ont été traités par pompe à insuline sous cutanée et le reste par insuline intraveineuse administrée par pousse seringue électronique. Quatre patients (16 %) présentaient une consommation éthylique chronique supérieure à deux unités d'alcool par jour, et un patient présentait une altération de la fonction rénale (6 %). Les caractéristiques des patients avec facteurs de risque de SRI et celles des patients sans facteurs de risque étaient comparables en dehors de l'existence d'une exogénose chronique, plus fréquemment retrouvée dans le groupe avec facteur de risque, cette caractéristique constituant un facteur de risque de SRI. Dans le groupe à risque de SRI, chez 4 patients (44%) la supplémentation vitaminique n'a pas pu être réalisée ou a dû être interrompue, le plus souvent en lien avec une intolérance à la perfusion vitaminique.

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population étudiée (n=25) et comparaison des patients avec (n=9) et sans (n=16) facteurs de risque de SRI.

Caractéristiques	DM	Population totale Moyenne ± Ecart-type ou n (%) n=25	Groupe sans risque de SRI Moyenne ± Ecart-type ou n (%) n=16	Groupe avec risque de SRI Moyenne ± Ecart-type ou n (%) n=9	p
Age (ans)	0	57,4 ±10,9	58,6 ± 12,5	55,3 ± 7,6	0,48
Hommes (%)	0	17 (68,0)	10 (62,5)	7 (77,8)	0,66
Poids à l'entrée (kg)	0	92,9 ±22,9	95,0 ± 24,9	89,3 ± 19,8	0,92
IMC (kg/m2)	0	30,3 ± 5,9	30,9 ± 6,3	29,2 ± 5,4	0,43
Perte de poids moyenne (%)	3	4,5 ± 6,5	3,4 ± 6,7	6,6 ± 5,9	0,27
Durée de perte de poids (mois)	3	6,7 ± 9,2	8,1 ± 11,2	4,3 ± 3,9	0,90
HbA1c (%)	0	12,0 ± 1,9	12,1 ± 1,9	11,8 ± 2,1	0,73
Cétose (%)	0	6 (24,0)	5 (31,2)	1 (11,0)	0,36
Acidose (%)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,99
Insuffisance rénale (%)	0	1 (4,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	0,99
Exogénose chronique (%)	0	4 (16,0)	0 (0,0)	4 (44,0)	**0,01**
Insuline IV (%)	0	22 (88,0)	13 (81,3)	9 (100)	0,28
Supplémentation sur carence (%)	0	5 (20,0)	3 (18,0)	2 (22,0)	0,99
SEFI (/10)	0	9,88 ±0,6	10 ±0	9,7 ± 1	0,19

DM : données manquantes ; HbA1c : hémoglobine glyquée ; IMC : indice de masse corporelle, IV : intraveineuse ; n : nombre ; SEFI : Score d'Evaluation Facile des Ingesta ; SRI : syndrome de renutrition inappropriée

b) Caractéristiques biologiques

La comparaison des caractéristiques biologiques en fonction de la présence ou non de facteurs de risque de SRI est présentée dans le **tableau 2**. La phosphorémie moyenne dans les 24h suivant l'introduction de l'insulinothérapie était de 1,05 ± 0,9 mmol/L. Les phosphorémies moyennes des 24 premières heures de la mise sous insuline dans les deux groupes étaient comparables : 1,0 ± 0,2 mmol/L pour le groupe à risque contre 1,1 ± 0,2 mmol/L pour le groupe non à risque (p =0,71). Une hypophosphorémie était présente chez 2 des 9 patients du groupe à risque (22,0 %), et 1 des 16 patients du groupe non à risque (6,2 %), sans qu'il existe une

différence significative entre ces groupes (p=0,53). Toutes les hypophosphorémies étaient corrigées à 48h de la mise sous insuline et aucune hypophosphorémie n'apparaissait au cours de la prise en charge.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les kaliémies et magnésémies des deux groupes lors des 24 premières heures de traitement. L'évolution du dosage sanguin du phosphore, du potassium et du magnésium présentée dans les **figures 1, 2 et 3** était superposable dans les deux groupes. Nous n'avons relevé aucune hypokaliémie ni hypomagnésémie dans les deux groupes au cours de la prise en charge.

Enfin, il n'existait pas de différence significative entre les dosages de vitamine B1 entre les deux groupes.

Tableau 2 : Caractéristiques biologiques de la population étudiée (n=25) et comparaison des patients avec (n=9) et sans (n=16) facteurs de risque de SRI.

Caractéristiques Biologiques	DM	Population totale Moyenne ± Ecart-type ou n (%) n=25	Groupe sans risque de SRI Moyenne ± Ecart-type ou n (%) n=16	Groupe avec risque de SRI Moyenne ± Ecart-type ou n (%) n=9	p
Phosphorémie (mmol/L)					
Avant traitement	14	0,99 ± 0,26	1,1 ± 0,2	0,9 ± 0,3	0,22
Dans les 24 premières heures sous insuline	0	1,05 ± 0,19	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,71
Hypophosphorémies dans les 24 premières heures	0	3 (12,0)	1 (6,2)	2 (22,0)	0,53
A 48h	2	1,23 ± 0,15	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,1	0,61
A 96h	8	1,44 ± 0,40	1,3 ± 0,3	1,6 ± 0,6	0,12
Kaliémie (mmol/L)					
Avant traitement	0	4,3 ± 0,66	4,3 ± 0,4	4,3 ± 1,0	0,12
Dans les 24 premières heures sous insuline	0	4 ± 0,42	4,1 ± 0,3	4,0 ± 0,6	*0,06*
A 48h	2	4,1 ± 0,40	4,3 ± 0,4	4,0 ± 0,4	0,10
A 96h	6	4,3 ± 0,27	4,3 ± 0,1	4,2 ± 0,2	0,38
Magnésémie (mmol/L)					
Avant traitement	21	0,79 ± 0,09	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,0	0,18
Dans les 24 premières heures sous insuline	7	0,77 ± 0,08	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,24
A 48h	7	0,80 ± 0,10	0,79 ± 0,1	0,9 ± 0,1	**0,04**
A 96h	9	0,76 ± 0,07	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,0	0,86
Vitamine B1 (nmol/L)					
Dans les 24 premières heures sous insuline	13	146,5 ± 111,9	178,8 ± 103,2	207,5 ± 142,7	0,93

DM : données manquantes ; n = nombre ; SRI : syndrome de renutrition inappropriée

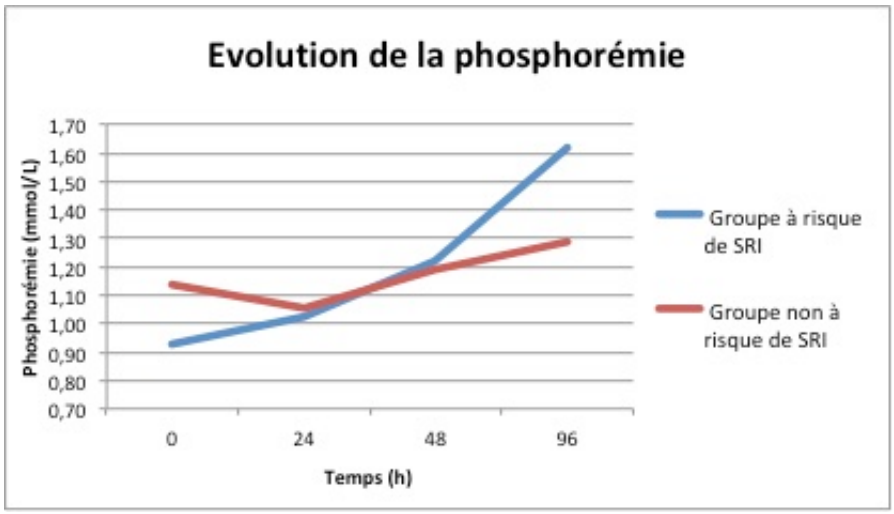

Figure 1 : évolution de la phosphorémie dans le groupe à risque et dans le groupe non à risque de SRI.

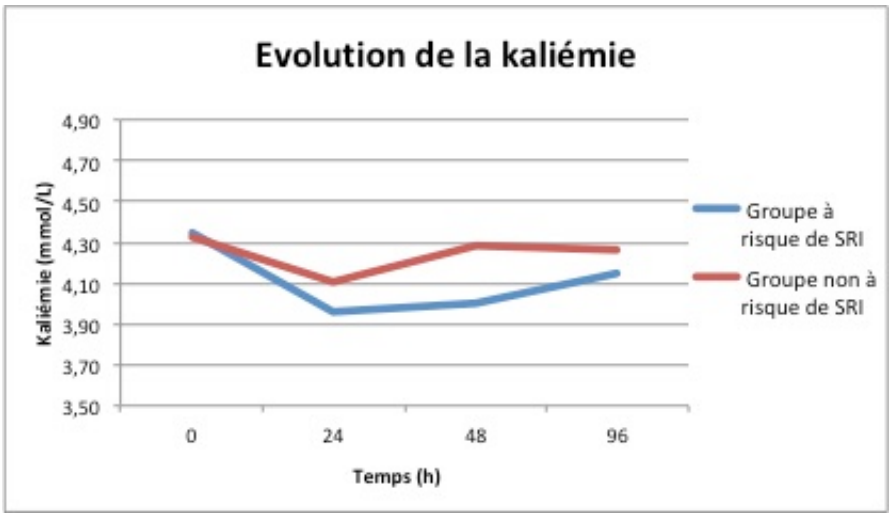

Figure 2 : évolution de la kaliémie dans le groupe à risque et dans le groupe non à risque de SRI.

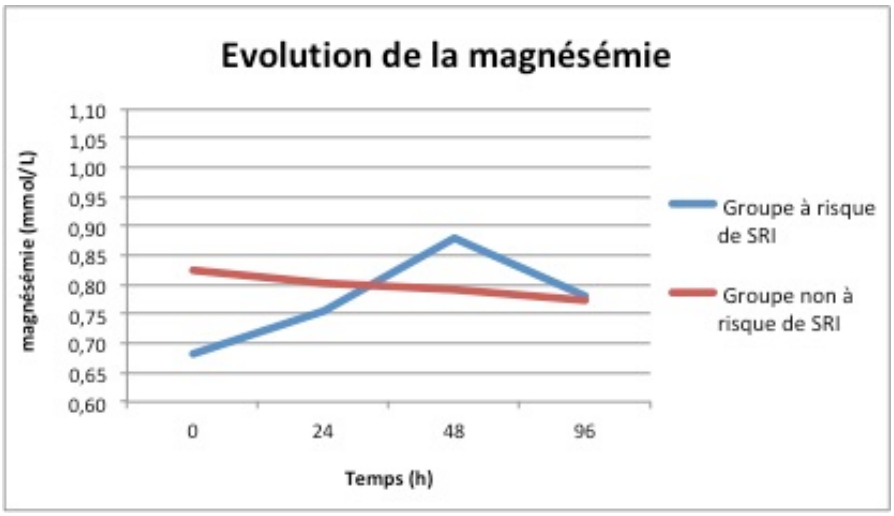

Figure 3 : évolution de la magnésémie dans le groupe à risque et dans le groupe non à risque de SRI.

E) Discussion

Comme le relève notre revue de la littérature, les troubles électrolytiques chez les patients diabétiques lors de l'introduction d'une insulinothérapie intraveineuse sont bien connus et leur prévention ainsi que leur prise en charge sont codifiées (35). L'hypokaliémie, perturbation la plus crainte par les troubles du rythme cardiaque qu'elle peut engendrer, fait l'objet de recommandations de prévention. Il est notamment nécessaire de surseoir à l'insulinothérapie en cas d'hypokaliémie à l'admission du patient, jusque la correction de celle-ci. En effet, l'insulinothérapie favorise l'hypokaliémie par un transfert majeur du potassium vers un milieu intracellulaire appauvri par l'acidose, le transfert vers le milieu extracellulaire et la polyurie osmotique (26). L'hypophosphorémie secondaire au transfert intracellulaire provoqué par l'introduction de l'insulinothérapie intraveineuse peut se compliquer de troubles de la vigilance, jusqu'au coma, de convulsions et de troubles cardiologiques notamment de trouble du rythme et de décompensation cardiaque. Ces complications ont fait l'objet de plusieurs case-report (17,22–25) mais leur survenue reste rare. Plusieurs études randomisées n'ont pas permis de mettre en évidence de bénéfice clinique à une supplémentation systématique en phosphore sous insuline intraveineuse (28–31). Ainsi, les recommandations de l'American Diabetes Association préconise d'introduire une supplémentation systématique en phosphore seulement en cas de phosphorémie inférieure à 0,32 mmol/L ou de symptômes associés. L'hypomagnésémie peut elle aussi être induite par l'insulinothérapie intraveineuse via un transfert vers le milieu intracellulaire, cependant il n'existe pas de recommandation de prévention de l'hypomagnésémie (38). Celle-ci est également décrite comme un facteur favorisant l'insulinorésistance, par altération de la transmission du message intracellulaire des récepteurs à l'insuline (36,37). L'hypomagnésémie et l'hypophosphorémie chez les patients diabétiques ont par ailleurs été associées à la présence de complications micro-angiopathiques telles que la rétinopathie et la neuropathie pour l'hypophosphorémie (32,33) et la néphropathie, la neuropathie et la rétinopathie pour l'hypomagnésémie (33,42). L'existence d'un déficit en vitamine B1 préexistant à la mise sous insuline et majorée par celle ci a pu être montrée dans une petite cohorte d'enfants pris en charge pour acidocétose diabétique (45). Elle a également été corrélée à une élévation du taux de lactates dans un groupe d'adultes diabétiques sous insulinothérapie intraveineuse et à une prise en charge plus longue en unité de soins intensifs (47). Sa prévention chez les patients sous insuline ne fait pas l'objet de recommandations. Le parallèle entre les modifications métaboliques à la mise sous insulinothérapie et lors du syndrome de renutrition inappropriée a été établi en 1994 par R. Matz. Quelques études se sont penchées sur les modifications pondérales au diagnostic de diabète, sans rechercher de perturbations électrolytiques associées. Ainsi, à notre connaissance, aucune équipe n'a étudié l'impact de facteurs de risque de syndrome de renutrition inappropriée sur l'évolution du dosage des électrolytes chez des patients mis sous insuline intraveineuse, en dépit des similitudes métaboliques observées.

Au sein de notre cohorte de 25 patients admis au CHU de Poitiers pour un diabète nécessitant une prise en charge par insulinothérapie intraveineuse ou par pompe sous cutanée, 68% des patients inclus étaient des hommes, s'approchant du sex-ratio décrit en population générale de 1,5 hommes pour 1 femme diagnostiqués d'un diabète (52). L'âge moyen à l'inclusion était de 57,4 ans, ce qui est légèrement plus jeune que l'âge moyen du diagnostic de diabète de type 2 en France en 2017, à savoir 65 ans (53). Il existait une consommation alcoolique chronique chez 4 patients, soit 16%, ce qui est moins élevé qu'en population générale, au sein de laquelle l'INSERM estime que la consommation excessive d'alcool touche un adulte sur quatre (54). Aucun patient diabétique de type 1 n'a été inclus dans notre étude, ceci pouvant être expliqué par la petite taille de notre échantillon et le choix d'une population adulte, au sein de laquelle l'étiologie dominante du diabète est le diabète de type 2 (90% des cas). Enfin, il n'y a pas eu de coordination avec les services de soins continus, amenés à prendre en charge les acidocétoses diabétiques qui sont l'un des modes de révélation du diabète de type 1.

Parmi nos 25 patients, 12 (48%) avaient perdus plus de 2,5 kg de leur poids habituel dans l'année précédant le diagnostic de diabète de type 2, concordant avec les résultats de l'étude DCGP qui estimait l'incidence d'une telle perte de poids à 43% (50). L'IMC moyen à l'admission était de 30,3 kg/m^2, proche de l'IMC moyen de 29,3 kg/m^2 de l'étude DCGP (50).

Notre étude pilote chez 25 patients mis sous insuline suite à la découverte d'un diabète de type 2 ne mettait pas en évidence de différence significative de phosphorémie chez les patients présentant des facteurs de risque de syndrome de renutrition inappropriée (n=9, soit 36%) comparativement à ceux n'en présentant pas (n=16). Une hypophosphorémie survenait chez 3 des 25 patients étudiés (12%) dans les 24h de la mise sous insuline. Elle est moins fréquente que dans l'étude de Van der Vaart et al. (18) qui décrivaient une hypophosphorémie dans les 24 premières heures de la mise sous insuline chez 74 % des patients, et 23% présentaient une hypophosphorémie sévère (<0,32 mmol/L). Cette différence peut être expliquée par le fait que les patients inclus dans leur étude étaient admis pour acidocétose diabétique, ce qui limite la comparaison avec notre groupe de sujets diabétiques de type 2 au sein de laquelle aucune acidocétose n'a été relevée. Dans notre étude, l'hypophosphorémie semblait plus fréquente dans le groupe de patients à risque (22% contre 6,25% dans le groupe non à risque), bien que cette différence ne soit pas significative. Cette absence de significativité peut être expliquée par le manque de puissance de notre étude. L'évolution se fait ensuite vers une augmentation progressive de la phosphorémie dans les deux groupes que ce soit avec ou sans supplémentation. Quelques hyperphosphorémies ont été observées dans le groupe « à risque » à 96h de prise en charge, celui-ci recevant une supplémentation systématique en oligo-éléments selon les recommandations du NICE, probablement peu adaptée dans ce contexte. Des hyperphosphorémies secondaires à une supplémentation systématique lors de la mise sous insuline avaient également été décrites par Keller et al. (28) et avaient incité, avec l'absence de bénéfice clinique, l'American Diabetes Association à ne pas recommander de supplémentation

systématique en phosphore (26). On ne décrit pas de différence dans les dosages de potassium et magnésium de nos deux groupes, ni dans leur évolution au décours de la prise en charge. Aucune hypokaliémie n'est survenue dans les deux groupes, ce qui est en faveur d'un protocole de supplémentation efficace au CHU de Poitiers. Il n'existait pas de différence de dosage de la vitamine B1 dans les deux groupes, et aucune carence en thiamine n'a été décelée contrairement à l'étude de Moskovitz et al. (47) qui retrouvait une incidence de 25 % du déficit en vitamine B1 sous insuline intraveineuse. Cependant, les patients étudiés étaient traités pour acidocétose diabétique, ce paramètre pouvant expliquer les différences de résultats observés. Les limites de notre étude sont le faible nombre de sujets inclus, des données manquantes sur les dosages biologiques, l'absence d'inclusion des patients les plus sévères car leur prise en charge initiale était réalisée dans les services de soins intensifs et réanimation et l'absence d'inclusion de patients diabétiques de type 1, ne permettant pas d'extrapoler les résultats ni de proposer une supplémentation systématique à un groupe de patient à risque, conformément aux recommandations actuelles de l'ADA.

F) Conclusion

Trente-six pour cent des patients inclus dans notre étude présentaient un risque de syndrome de renutrition inappropriée. 22% d'entre eux ont présenté une hypophosphorémie dans les 24 premières heures ayant suivi la mise sous insuline, contre 6% dans le groupe ne présentant pas de facteurs de risque. Bien que cette différence ne soit pas significative, elle soulève cependant la question de l'influence de facteurs tels que la perte de poids au diagnostic ou l'existence d'une exogénose chronique sur l'équilibre électrolytique chez les patients diabétiques lors de la mise sous insuline. Chez ces patients, une surveillance rapprochée du phosphore et du magnésium semble nécessaire lors de la mise sous insuline. Des études incluant un plus grand nombre de patients pourraient permettre de confirmer ou infirmer nos résultats. L'étude et la compréhension des facteurs favorisant l'hypophosphorémie et l'hypomagnésémie ne sont pas vaines, ces désordres ioniques ayant régulièrement été associés à la présence de complications micro-angiopathiques chez nos patients diabétiques.

G) Financement

Cette recherche n'a bénéficié d'aucune subvention spécifique de la part d'organismes de financement des secteurs public, commercial ou à but non lucratif.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES – ARTICLE

1. Le diabète en France : les chiffres 2020 [Internet]. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/le-diabete-en-france-les-chiffres-2020

2. Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=0&i=diabete.diabete_tx_brut&s=2020&t=a01&view=map2

3. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. Diabetes. févr 2017;66(2):241–55.

4. Guide parcours de soins Diabète de type 2 de l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735060/fr/guide-parcours-de-soins-diabete-de-type-2-de-l-adulte

5. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Detournay B, Gourdy P, Guerci B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiants dans le diabète de type 2 – 2021. Médecine Mal Métaboliques. déc 2021;15(8):781–801.

6. Nair KS, Garrow JS, Ford C, Mahler RF, Halliday D. Effect of poor diabetic control and obesity on whole body protein metabolism in man. Diabetologia. 1983;25(5):400–3.

7. TISDALE MJ. Biology of Cachexia. JNCI J Natl Cancer Inst. 1997;89(23):1763–73.

8. Atchley DW, Loeb RF, Richards DW, Benedict EM, Driscoll ME. ON DIABETIC ACIDOSIS: A Detailed Study of Electrolyte Balances Following the Withdrawal and Reestablishment of Insulin Therapy. J Clin Invest. mars 1933;12(2):297–326.

9. Khardori R. Editorial: Refeeding Syndrome and Hypophosphatemia. J Intensive Care Med. 2005;20(3):174–5.

10. Camp MA, Allon M. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. Miner Electrolyte Metab. 1990;16(6):365-8. PMID: 2089250. [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2089250/

11. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: https://www.nice.org.uk/guidance/cg32

12. Bouëtté G, Esvan M, Apel K, Thibault R. A visual analogue scale for food intake as a screening test for malnutrition in the primary care setting: Prospective non-interventional study. Clin Nutr Edinb Scotl. janv 2021;40(1):174–80.

13. Matz R. Parallels between treated uncontrolled diabetes and the refeeding syndrome with emphasis on fluid and electrolyte abnormalities. Diabetes Care. oct 1994;17(10):1209–13.

14. Riley MS, Schade DS, Eaton RP. Effects of insulin infusion on plasma phosphate in diabetic patients. Metabolism. mars 1979;28(3):191–4.

15. Bohannon NJ. Large phosphate shifts with treatment for hyperglycemia. Arch Intern Med. juin 1989;149(6):1423–5.

16. Shen T, Braude S. Changes in serum phosphate during treatment of diabetic ketoacidosis: predictive significance of severity of acidosis on presentation. Intern Med J. déc 2012;42(12):1347–50.

17. Yoshida T, Takemoto M. Impaired cardiac and neurological function with mild hypophosphatemia during insulin therapy for diabetic ketoacidosis and marked improvement with phosphate supplementation: A case report. J Diabetes Investig. mars 2021;12(3):454–8.

18. van der Vaart A, Waanders F, van Beek AP, Vriesendorp TM, Wolffenbutel BHR, van Dijk PR. Incidence and determinants of hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis: an observational study. BMJ Open Diabetes Res Care. févr 2021;9(1):e002018.

19. Allon M. Effects of insulin and glucose on renal phosphate reabsorption: interactions with dietary phosphate. J Am Soc Nephrol JASN. mai 1992;2(11):1593–600.

20. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. J Clin Invest. avr 1975;55(4):845–55.

21. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. World J Clin Cases. 16 oct 2014;2(10):488–96.

22. Mégarbane B, Guerrier G, Blancher A, Meas T, Guillausseau PJ, Baud FJ. A possible hypophosphatemia-induced, life-threatening encephalopathy in diabetic ketoacidosis: a case report. Am J Med Sci. juin 2007;333(6):384–6.

23. de Oliveira Iglesias SB, Pons Leite H, de Carvalho WB. Hypophosphatemia-induced seizure in a child with diabetic ketoacidosis. Pediatr Emerg Care. déc 2009;25(12):859–61.

24. Hasselstrøm L, Wimberley PD, Nielsen VG. Hypophosphatemia and acute respiratory failure in a diabetic patient. Intensive Care Med. 1986;12(6):429–31.

25. Liu PY, Jeng CY. Severe hypophosphatemia in a patient with diabetic ketoacidosis and acute respiratory failure. J Chin Med Assoc JCMA. juill 2004;67(7):355–9.

26. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care. juill 2009;32(7):1335–43.

27. Overview | Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management | Guidance | NICE

[Internet]. NICE; [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: https://www.nice.org.uk/guidance/ng17

28. Keller U, Berger W. Prevention of hypophosphatemia by phosphate infusion during treatment of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. Diabetes. févr 1980;29(2):87–95.

29. Wilson HK, Keuer SP, Lea AS, Boyd AE, Eknoyan G. Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. Arch Intern Med. mars 1982;142(3):517–20.

30. Becker DJ, Brown DR, Steranka BH, Drash AL. Phosphate replacement during treatment of diabetic ketosis. Effects on calcium and phosphorus homeostasis. Am J Dis Child 1960. mars 1983;137(3):241–6.

31. Fisher JN, Kitabchi AE. A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab. juill 1983;57(1):177–80.

32. Vorum H, Ditzel J. Disturbance of Inorganic Phosphate Metabolism in Diabetes Mellitus: Its Relevance to the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. J Ophthalmol. 2014;2014:1–8.

33. Zhang Q, Ji L, Zheng H, Li Q, Xiong Q, Sun W, et al. Low serum phosphate and magnesium levels are associated with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. déc 2018;146:1–7.

34. Adrogué HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. Medicine (Baltimore). mai 1986;65(3):163–72.

35. Tran TTT, Pease A, Wood AJ, Zajac JD, Mårtensson J, Bellomo R, et al. Review of Evidence for Adult Diabetic Ketoacidosis Management Protocols. Front Endocrinol. 2017;8:106.

36. Ebrahimi Mousavi S, Ghoreishy SM, Hemmati A, Mohammadi H. Association between magnesium concentrations and prediabetes: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 22 déc 2021;11(1):24388.

37. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, de Baaij JHF. Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? Diabetes. janv 2016;65(1):3–13.

38. Pham PCT, Pham PMT, Pham SV, Miller JM, Pham PTT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. mars 2007;2(2):366–73.

39. Liamis G, Hoorn EJ, Florentin M, Milionis H. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia. Pharmacol Res Perspect. 2021;9(4):e00829-n/a.

40. Ma J, Folsom AR, Melnick SL, Eckfeldt JH, Sharrett AR, Nabulsi AA, et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. J Clin Epidemiol. juill 1995;48(7):927–40.

41. Wälti MK, Zimmermann MB, Spinas GA, Hurrell RF. Low plasma magnesium in type 2 diabetes. Swiss Med Wkly. 17 mai 2003;133(19–20):289–92.

42. Lu J, Gu Y, Guo M, Chen P, Wang H, Yu X. Serum Magnesium Concentration Is Inversely Associated with Albuminuria and Retinopathy among Patients with Diabetes. J Diabetes Res. 31 juill 2016;2016:e1260141.

43. Lubetsky A, Winaver J, Seligmann H, Olchovsky D, Almog S, Halkin H, et al. Urinary thiamine excretion in the rat: effects of furosemide, other diuretics, and volume load. J Lab Clin Med. sept 1999;134(3):232–7.

44. Rindi G, Laforenza U. Thiamine intestinal transport and related issues: recent aspects. Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N. sept 2000;224(4):246–55.

45. Rosner EA, Strezlecki KD, Clark JA, Lieh-Lai M. Low thiamine levels in children with type 1 diabetes and diabetic ketoacidosis: a pilot study. Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc. févr 2015;16(2):114–8.

46. Manzanares W, Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. nov 2011;14(6):610–7.

47. Moskowitz A, Graver A, Giberson T, Berg K, Liu X, Uber A, et al. The relationship between lactate and thiamine levels in patients with diabetic ketoacidosis. J Crit Care. févr 2014;29(1):182.e5-8.

48. Type 2 Diabetes - Symptoms | ADA [Internet]. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: https://www.diabetes.org/diabetes/type-2/symptoms

49. Owusu ESA, Samanta M, Shaw JE, Majeed A, Khunti K, Paul SK. Weight loss and mortality risk in patients with different adiposity at diagnosis of type 2 diabetes: a longitudinal cohort study. Nutr Diabetes. 1 juin 2018;8(1):37.

50. de Fine Olivarius N, Siersma VD, Køster-Rasmussen R, Heitmann BL, Waldorff FB. Weight changes following the diagnosis of type 2 diabetes: the impact of recent and past weight history before diagnosis. results from the Danish Diabetes Care in General Practice (DCGP) study. PloS One. 2015;10(4):e0122219–e0122219.

51. Yang S, Wang S, Yang B, Zheng J, Cai Y, Yang Z. Weight loss before a diagnosis of type 2 diabetes mellitus is a risk factor for diabetes complications. Medicine (Baltimore). déc 2016;95(49):e5618.

52. Les chiffres du diabète en 2019 [Internet]. Centre européen d'étude du Diabète. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: http://ceed-diabete.org/blog/les-chiffres-du-diabete-en-2019/

53. Diabète de type 2 – Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-2/

54. Alcool & Santé – Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/dossier/alcool-sante/

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES – INTRODUCTION

1. Le diabète en France : les chiffres 2020 [Internet]. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/le-diabete-en-france-les-chiffres-2020

2. Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=0&i=diabete.diabete_tx_brut&s=2020&t=a01&view=map2

3. Les chiffres du diabète en 2019 [Internet]. Centre européen d'étude du Diabète. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: http://ceed-diabete.org/blog/les-chiffres-du-diabete-en-2019/

4. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. Diabetes. févr 2017;66(2):241−55.

5. Scheen AJ. Glucotoxicité et lipotoxicité dans le diabète de type 2 : comment protéger la cellule β ? Médecine Mal Métaboliques. oct 2020;14(6):549−57.

6. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 30 août 2020;21(17):E6275.

7. Pearson T, Wattis JAD, King JR, MacDonald IA, Mazzatti DJ. The Effects of Insulin Resistance on Individual Tissues: An Application of a Mathematical Model of Metabolism in Humans. Bull Math Biol. juin 2016;78(6):1189−217.

8. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ, et al. β-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. J Clin Endocrinol Metab. juin 2014;99(6):1983−92.

9. Girard J. Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action de l'insuline : mécanismes de la lipotoxicité. médecine/sciences. août 2003;19(8−9):827−33.

10. Charles MA, Leslie RD. Diabetes: Concepts of β-Cell Organ Dysfunction and Failure Would Lead to Earlier Diagnoses and Prevention. Diabetes. 1 nov 2021;70(11):2444−56.

11. Type 2 Diabetes - Symptoms | ADA [Internet]. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: https://www.diabetes.org/diabetes/type-2/symptoms

12. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. Diabet Med J Br Diabet Assoc. févr 2010;27(2):136−42.

13. Møller N, Nair KS. Diabetes and Protein Metabolism. Diabetes. 1 janv 2008;57(1):3−4.

14. Guide parcours de soins Diabète de type 2 de l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735060/fr/guide-parcours-de-soins-diabete-de-type-2-de-l-adulte

15. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: Position Statement of the Francophone Diabetes Society - 2019. Médecine Mal Métaboliques. 2019;13:22.

16. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Detournay B, Gourdy P, Guerci B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiants dans le diabète de type 2 – 2021. Médecine Mal Métaboliques. déc 2021;15(8):781−801.

17. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care. juill 2009;32(7):1335−43.

18. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care. 16 déc 2021;45(Supplement_1):S125−43.

19. Solomon SM, Kirby DF. The refeeding syndrome: a review. JPEN J Parenter Enteral Nutr. févr 1990;14(1):90−7.

20. da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, Citty SW, et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr. avr 2020;35(2):178−95.

21. Camp MA, Allon M. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. Miner Electrolyte Metab. 1990;16(6):365-8. PMID: 2089250. [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2089250/

22. Stewart JAD, Mason DG, Smith N, Protopapa K, Mason M. A mixed bag. An enquiry into the care of hospital patients receiving parenteral nutrition [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: https://www.ncepod.org.uk/2010report1/downloads/PN_report.pdf

23. Walmsley RS. Refeeding syndrome: Screening, incidence, and treatment during parenteral nutrition. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28(S4):113−7.

24. Traité de nutrition clinique, Didier Quilliot, 2016, SFNEP [Internet]. VG Librairies. [cité 11 déc 2021]. Disponible sur: https://www.vg-librairies.fr/specialites-medicales/5077-traite-de-nutrition-clinique.html

25. Khardori R. Editorial: Refeeding Syndrome and Hypophosphatemia. J Intensive Care Med. 2005;20(3):174−5.

26. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. J Crit Care. 1987;2(3):223-.

27. Zierler KL. Effect of insulin on potassium efflux from rat muscle in the presence and absence of glucose. Am J Physiol. mai 1960;198:1066−70.

28. Geering K. Functional roles of Na,K-ATPase subunits. Curr Opin Nephrol Hypertens. sept 2008;17(5):526−32.

29. Butterworth RF. Thiamin deficiency and brain disorders. Nutr Res Rev. 2003;16(2):277−84.

30. Melvin JD, Watts RG. Severe hypophosphatemia: A rare cause of intravascular hemolysis. Am J Hematol. 2002;69(3):223−4.

31. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: https://www.nice.org.uk/guidance/cg32

32. Rio A, Whelan K, Goff L, Reidlinger DP, Smeeton N. Occurrence of refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: prospective cohort study. BMJ Open. 2013;3(1):e002173-.

33. Terlevich A, Hearing SD, Woltersdorf WW, Smyth C, Reid D, Mccullagh E, et al. Refeeding syndrome: effective and safe treatment with Phosphates Polyfusor. Aliment Pharmacol Ther Suppl. 2003;17(10):1325−9.

34. Thauvin-Robinet C, Faivre L, Barbier ML, Chevret L, Bourgeois J, Netter JC, et al. Severe lactic acidosis and acute thiamin deficiency: A report of 11 neonates with unsupplemented total parenteral nutrition. J Inherit Metab Dis. 2004;27(5):700−4.

35. Évaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés : ANAES. Septembre 2003 [Internet]. [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: https://www.sfncm.org/images/stories/pdf_referenciel/has/9court-evaluation_diagnostique_denutrition_proteino-energetique_adultes_hospitalises.pdf

36. TISDALE MJ. Biology of Cachexia. JNCI J Natl Cancer Inst. 1997;89(23):1763−73.

37. Nair KS, Garrow JS, Ford C, Mahler RF, Halliday D. Effect of poor diabetic control and obesity on whole body protein metabolism in man. Diabetologia. 1983;25(5):400−3.

38. Satoh T. Molecular mechanisms for the regulation of insulin-stimulated glucose uptake by small guanosine triphosphatases in skeletal muscle and adipocytes. Int J Mol Sci. 16 oct 2014;15(10):18677−92.

39. Robichon C, Girard J, Postic C. L'hyperactivité de la lipogenèse peut-elle conduire à la stéatose hépatique ?: Implication du facteur de transcription ChREBP. médecine/sciences. oct 2008;24(10):841−6.

40. Atchley DW, Loeb RF, Richards DW, Benedict EM, Driscoll ME. ON DIABETIC ACIDOSIS: A Detailed Study of Electrolyte Balances Following the Withdrawal and Reestablishment of Insulin Therapy. J Clin Invest. mars 1933;12(2):297−326.

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

SERMENT

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admise dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque !

Syndrome de renutrition inappropriée et insulinothérapie à la découverte d'un diabète de type 2 : impact sur les électrolytes. Revue systématique de la littérature et étude pilote.

Introduction et but de l'étude : Les modifications d'utilisation des substrats énergétiques dans le diabète et la dénutrition, puis lors de l'introduction d'une insulinothérapie et dans le syndrome de renutrition inappropriée (SRI) nous ont conduit à nous interroger sur l'influence de facteurs de risque de SRI sur les électrolytes sanguins chez les patients diabétiques de type 2 mis sous insuline. De plus, l'insulinothérapie est un facteur de risque de SRI. Après une revue de la littérature, l'objectif était de comparer la phosphorémie, kaliémie, la magnésémie et la vitamine B1 à l'introduction de l'insulinothérapie chez des patients diabétiques de type 2 à risque ou non de SRI.

Matériel et méthodes : La revue de la littérature a été réalisée sur les bases Embase, Cochrane et Pubmed, et les références des articles et consensus de prise en charge ont été consultées pour ne pas méconnaitre d'article pertinent. L'étude pilote incluait des patients hospitalisés pour découverte de diabète de type 2 mis sous insuline intraveineuse ou par pompe à insuline sous cutanée. Des dosages répétés de la phosphorémie, kaliémie et magnésémie ont été réalisés avant introduction de l'insuline, dans les 24h suivant la mise sous insuline puis à 48h et 96h. Une évaluation nutritionnelle (poids actuel et habituel, indice de masse corporelle [IMC]) était réalisée à l'admission des patients dans le service et ceux à risque de SRI selon les critères de NICE recevaient une supplémentation (phosphore, potassium, magnésium et vitamine B1) systématique après réalisation du prélèvement des 24h. Un dosage de la vitamine B1 était réalisé lors du prélèvement des 24h. Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type.

Résultats et Analyse statistique : De Décembre 2020 à Avril 2021, 25 patients ont été inclus. Neuf patients (36%) étaient à risque de SRI. L'âge était de 57,4 ± 10,9 ans avec 68,0 % d'hommes. L'IMC était de 30,3 ± 5,9 kg/m^2. La perte de poids avant le diagnostic de diabète était de 4,5 ± 6,5 % du poids habituel. L'hémoglobine glyquée était de 12,0 ± 1,9 %. La phosphorémie à 24h de la mise sous insuline était similaire dans les deux groupes, 1,0 ± 0,2 mmol/L pour le groupe à risque de SRI vs 1,1 ± 0,2 mmol/L pour le groupe non à risque (p= 0,71). Une hypophosphorémie était présente chez 2 des 9 patients du groupe à risque (22,0 %), et 1 des 16 patients du groupe non à risque (6,2 %), mais sans différence significative entre ces groupes (p=0,53). L'évolution du dosage sanguin du phosphore, du potassium et du magnésium était similaire dans les deux groupes. Il n'existait pas de différence significative entre les dosages de vitamine B1 entre les deux groupes.

Conclusion : Dans cette étude pilote, 36% des patients inclus présentaient un risque de SRI et 22% d'entre eux ont présenté une hypophosphorémie dans les 24h suivant la mise sous insuline, contre 6% dans le groupe ne présentant pas de facteurs de risque. Les facteurs favorisant l'hypophosphorémie et l'hypomagnésémie, comme une perte de poids significative au diagnostic ou l'existence d'une consommation éthylique chronique méritent cependant une attention particulière puisque ces désordres ioniques ont été régulièrement associés à la présence de complications micro-angiopathiques chez nos patients diabétiques.

Mots clés : diabète, insulinothérapie, syndrome de renutrition inapproprié, phosphorémie