

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°: 55

**COMA HYPEROSMOLAIRE
ET THROMBOPHLEBITE CEREBRALE
A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LITTERATURE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. EPHRAIM DEDEE DRABO

Né le 22 Juin 1984 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Coma hyperosmolaire – Thrombophlébite cérébrale – TDM – IRM.

JURY

Mr. B. EL MOSTARCHID

Professeur de Neurochirurgie

PRESIDENT

Mr. S. SIAH

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

RAPPORTEUR

Mr. A. BOURAZZA

Professeur Agrégé de Neurologie

Mr. A. BAITE

Professeur Agrégé d'Anesthésie-réanimation

JUGES



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUSSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire

- | | | |
|-----|------------------------------|----------------------|
| 13. | Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|--------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-ptisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M' Berek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENS Aid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |

48. Pr. TOLOUNE Farida*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

50. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

51. Pr. BENAMEUR Mohamed*

Radiologie

52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

53. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

54. Pr. CHKOFF Rachid

Pathologie Chirurgicale

55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH

Pédiatrie

56. Pr. HACHIM Mohammed*

Médecine-Interne

57. Pr. HACHIMI Mohamed

Urologie

58. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

59. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

61. Pr. SEDRATI Omar*

Dermatologie

62. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

64. Pr. ATMANI Mohamed*

Anesthésie Réanimation

65. Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM

Néphrologie

67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Hématologie

69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif

Chirurgie Générale

70. Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

71. Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

72. Pr. BEZZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

73. Pr. CHABRAOUI Layachi

Biochimie et Chimie

74. Pr. CHANA El Houssaine*

Ophtalmologie

75. Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

76. Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

77. Pr. FAJRI Ahmed*

Psychiatrie

78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*

Chirurgie Générale

79. Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

80. Pr. NEJMI Maati

Anesthésie-Réanimation

81. Pr. OUAALINE Mohammed*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH

Pharmacologie

83. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale

85. Pr. BENOUDA Amina

Microbiologie

86. Pr. BENSOUDA Adil

Anesthésie Réanimation

- | | |
|---|-------------------------|
| 87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib | Radiologie |
| 88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza | Gastro-Entérologie |
| 89. Pr. CHRAIBI Chafiq | Gynécologie Obstétrique |
| 90. Pr. DAOUDI Rajae | Ophtalmologie |
| 91. Pr. DEHAYNI Mohamed* | Gynécologie Obstétrique |
| 92. Pr. EL HADDOURY Mohamed | Anesthésie Réanimation |
| 93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad | Neurochirurgie |
| 94. Pr. FELLAT Rokaya | Cardiologie |
| 95. Pr. GHAFIR Driss* | Médecine Interne |
| 96. Pr. JIDDANE Mohamed | Anatomie |
| 97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 98. Pr. TAGHY Ahmed | Chirurgie Générale |
| 99. Pr. ZOUHDI Mimoun | Microbiologie |

Mars 1994

- | | |
|--|---|
| 100. Pr. AGNAOU Lahcen | Ophtalmologie |
| 101. Pr. AL BAROUDI Saad | Chirurgie Générale |
| 102. Pr. BENCHERIFA Fatiha | Ophtalmologie |
| 103. Pr. BENJAAFAR Nouredine | Radiothérapie |
| 104. Pr. BENJELLOUN Samir | Chirurgie Générale |
| 105. Pr. BEN RAIS Nozha | Biophysique |
| 106. Pr. CAOUI Malika | Biophysique |
| 107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT | Gynécologie Obstétrique |
| 109. Pr. EL AOUAD Rajae | Immunologie |
| 110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed | Traumato-Orthopédie |
| 111. Pr. EL HASSANI My Rachid | Radiologie |
| 112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne |
| 113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid* | Chirurgie Cardio- Vasculaire |
| 114. Pr. ERROUGANI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 115. Pr. ESSAKALI Malika | Immunologie |
| 116. Pr. ETTAYEBI Fouad | Chirurgie Pédiatrique |
| 117. Pr. HADRI Larbi* | Médecine Interne |
| 118. Pr. HASSAM Badredine | Dermatologie |
| 119. Pr. IFRINE Lahssan | Chirurgie Générale |
| 120. Pr. JELTHI Ahmed | Anatomie Pathologique |
| 121. Pr. MAHFOUD Mustapha | Traumatologie – Orthopédie |
| 122. Pr. MOUDENE Ahmed* | Traumatologie- Orthopédie |
| 123. Pr. OULBACHA Said | Chirurgie Générale |
| 124. Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie –Obstétrique |
| 125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |
| 126. Pr. SLAOUI Anas | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars 1994

- | | |
|-------------------------|----------|
| 127. Pr. ABBAR Mohamed* | Urologie |
|-------------------------|----------|

- | | |
|---------------------------------|----------------------------|
| 128. Pr. ABDELHAK M'barek | Chirurgie – Pédiatrique |
| 129. Pr. BELAIDI Halima | Neurologie |
| 130. Pr. BRAHMI Rida Slimane | Gynécologie Obstétrique |
| 131. Pr. BENTAHILA Abdelali | Pédiatrie |
| 132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali | Gynécologie – Obstétrique |
| 133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh | Traumatologie – Orthopédie |
| 134. Pr. CHAMI Ilham | Radiologie |
| 135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophtalmologie |
| 136. Pr. EL ABBADI Najia | Neurochirurgie |
| 137. Pr. HANINE Ahmed* | Radiologie |
| 138. Pr. JALIL Abdelouahed | Chirurgie Générale |
| 139. Pr. LAKHDAR Amina | Gynécologie Obstétrique |
| 140. Pr. MOUANE Nezha | Pédiatrie |

Mars 1995

- | | |
|--|--|
| 141. Pr. ABOUQUAL Redouane | Réanimation Médicale |
| 142. Pr. AMRAOUI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz | Gynécologie Obstétrique |
| 144. Pr. BARGACH Samir | Gynécologie Obstétrique |
| 145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane* | Urologie |
| 146. Pr. BENZAOUZ Mustapha | Gastro-Entérologie |
| 147. Pr. CHAARI Jilali* | Médecine Interne |
| 148. Pr. DIMOU M'barek* | Anesthésie Réanimation |
| 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation |
| 150. Pr. EL MESNAOUI Abbas | Chirurgie Générale |
| 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 152. Pr. FERHATI Driss | Gynécologie Obstétrique |
| 153. Pr. HASSOUNI Fadil | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 154. Pr. HDA Abdelhamid* | Cardiologie |
| 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed | Urologie |
| 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa | Ophtalmologie |
| 157. Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia | Ophtalmologie |
| 159. Pr. RZIN Abdelkader* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |
| 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali | Réanimation Médicale |

Décembre 1996

- | | |
|--|------------------------------------|
| 162. Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
| 163. Pr. BELKACEM Rachid | Chirurgie Pédiatrie |
| 164. Pr. BELMAHI Amin | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim | Ophtalmologie |
| 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale |
| 167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae* | Parasitologie |

- | | |
|-------------------------------|--------------------------|
| 168. Pr. GAOUZI Ahmed | Pédiatrie |
| 169. Pr. MAHFOUDI M'barek* | Radiologie |
| 170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid | Chirurgie Générale |
| 171. Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| 172. Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-phtisiologie |
| 173. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 174. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 175. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 177. Pr. BEN AMAR Abdesselem | Chirurgie Générale |
| 178. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 179. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 180. Pr. BOULAICH Mohamed | O.RL. |
| 181. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 182. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 183. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 184. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 186. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 187. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 188. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 191. Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 192. Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 193. Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 194. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 196. Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie |
| 198. Pr. ALOUANE Mohammed* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 199. Pr. BENOMAR ALI | Neurologie |
| 200. Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale |
| 201. Pr. ER RIHANI Hassan | Oncologie Médicale |
| 202. Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 203. Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |
| 204. Pr. LAZRAK Khalid (M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid* Hématologie
206. Pr. KHATOURI ALI* Cardiologie
207. Pr. LABRAIMI Ahmed* Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed* Pneumophtisiologie
209. Pr. AIT OUMAR Hassan Pédiatrie
210. Pr. BENCHERIF My Zahid Ophtalmologie
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd Pédiatrie
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine Pneumo-phtisiologie
213. Pr. CHAOUI Zineb Ophtalmologie
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub Chirurgie Générale
216. Pr. EL FTOUH Mustapha Pneumo-phtisiologie
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* Neurochirurgie
218. Pr. EL OTMANY Azzedine Chirurgie Générale
219. Pr. GHANNAM Rachid Cardiologie
220. Pr. HAMMANI Lahcen Radiologie
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim Anesthésie-Réanimation
222. Pr. ISMAILI Hassane* Traumatologie Orthopédie
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss Gastro-Entérologie
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* Anesthésie-Réanimation
225. Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia Neurologie
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed Dermatologie
229. Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie
230. Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale
231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha Ophtalmologie
232. Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma Anesthésie-Réanimation
234. Pr. EL HASSANI Amine Pédiatrie
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan Oto-Rhino-Laryngologie
236. Pr. EL KHADER Khalid Urologie
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* Rhumatologie
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Endocrinologie et Maladies Métaboliques
239. Pr. HSSAIDA Rachid* Anesthésie-Réanimation
240. Pr. LACHKAR Azzouz Urologie
241. Pr. LAHLOU Abdou Traumatologie Orthopédie
242. Pr. MAFTAH Mohamed* Neurochirurgie
243. Pr. MAHASSINI Najat Anatomie Pathologique
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae Pédiatrie

245. Pr. NASSIH Mohamed* Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil Anesthésie-Réanimation
 248. Pr. AOUAD Aicha Cardiologie
 249. Pr. BALKHI Hicham* Anesthésie-Réanimation
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed Ophtalmologie
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria Neurologie
 252. Pr. BENAMAR Loubna Néphrologie
 253. Pr. BENAMOR Jouda Pneumo-phtisiologie
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane Gastro-Entérologie
 255. Pr. BENNANI Rajae Cardiologie
 256. Pr. BENOUACHANE Thami Pédiatrie
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil Dermatologie
 258. Pr. BERRADA Rachid Gynécologie Obstétrique
 259. Pr. BEZZA Ahmed* Rhumatologie
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi Anatomie
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida Cardiologie
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane* Radiologie
 263. Pr. CHAT Latifa Radiologie
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia Radiologie
 265. Pr. DAALI Mustapha* Chirurgie Générale
 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad* Radiologie
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira Gynécologie Obstétrique
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed Anesthésie-Réanimation
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid Neuro-Chirurgie
 270. Pr. EL MADHI Tarik Chirurgie-Pédiatrique
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid Ophtalmologie
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed Chirurgie Générale
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil Radiologie
 274. Pr. ETTAIR Said Pédiatrie
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi* Neuro-Chirurgie
 276. Pr. GOURINDA Hassan Chirurgie-Pédiatrique
 277. Pr. HRORA Abdelmalek Chirurgie Générale
 278. Pr. KABBAJ Saad Anesthésie-Réanimation
 279. Pr. KABIRI EL Hassane* Chirurgie Thoracique
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar Traumatologie Orthopédie
 281. Pr. LEKEHAL Brahim Chirurgie Vasculaire Périphérique
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma* Médecine Interne
 283. Pr. MEDARHRI Jalil Chirurgie Générale
 284. Pr. MIKDAME Mohammed* Hématologie Clinique
 285. Pr. MOHSINE Raouf Chirurgie Générale
 286. Pr. NABIL Samira Gynécologie Obstétrique
 287. Pr. NOUINI Yassine Urologie

- | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 288. Pr. OUALIM Zouhir* | Néphrologie |
| 289. Pr. SABBAH Farid | Chirurgie Générale |
| 290. Pr. SEFIANI Yasser | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia | Pédiatrie |
| 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim | Urologie |

Décembre 2002

- | | |
|---|---|
| 293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* | Anatomie Pathologique |
| 294. Pr. AMEUR Ahmed * | Urologie |
| 295. Pr. AMRI Rachida | Cardiologie |
| 296. Pr. AOURARH Aziz* | Gastro-Entérologie |
| 297. Pr. BAMOU Youssef * | Biochimie-Chimie |
| 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 299. Pr. BENBOUAZZA Karima | Rhumatologie |
| 300. Pr. BENZEKRI Laila | Dermatologie |
| 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia* | Gastro-Entérologie |
| 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya | Anatomie Pathologique |
| 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya | Psychiatrie |
| 304. Pr. CHOHO Abdelkrim * | Chirurgie Générale |
| 305. Pr. CHKIRATE Bouchra | Pédiatrie |
| 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair | Chirurgie Pédiatrique |
| 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed | Urologie |
| 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila | Gynécologie Obstétrique |
| 309. Pr. EL HAOURI Mohamed * | Dermatologie |
| 310. Pr. EL MANSARI Omar* | Chirurgie Générale |
| 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid | Chirurgie Générale |
| 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai | Gynécologie Obstétrique |
| 313. Pr. HADDOUR Leila | Cardiologie |
| 314. Pr. HAJJI Zakia | Ophtalmologie |
| 315. Pr. IKEN Ali | Urologie |
| 316. Pr. ISMAEL Farid | Traumatologie Orthopédie |
| 317. Pr. JAAFAR Abdeloiihab* | Traumatologie Orthopédie |
| 318. Pr. KRIOULE Yamina | Pédiatrie |
| 319. Pr. LAGHMARI Mina | Ophtalmologie |
| 320. Pr. MABROUK Hfid* | Traumatologie Orthopédie |
| 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* | Gynécologie Obstétrique |
| 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid* | Cardiologie |
| 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid | Traumatologie Orthopédie |
| 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid* | Médecine Interne |
| 325. Pr. OUJILAL Abdelilah | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 326. Pr. RACHID Khalid * | Traumatologie Orthopédie |
| 327. Pr. RAISS Mohamed | Chirurgie Générale |
| 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* | Pneumophtisiologie |
| 329. Pr. RHOU Hakima | Néphrologie |
| 330. Pr. SIAH Samir * | Anesthésie Réanimation |

331. Pr. THIMOU Amal
 332. Pr. ZENTAR Aziz*
 333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
 335. Pr. AMRANI Mariam
 336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 337. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 340. Pr. BOULAADAS Malik
 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
 343. Pr. CHERRADI Nadia
 344. Pr. EL FENNI Jamal*
 345. Pr. EL HANCHI ZAKI
 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 348. Pr. HACHI Hafid
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
 351. Pr. KHABOUZE Samira
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
 353. Pr. LEZREK Mohammed*
 354. Pr. MOUGHIL Said
 355. Pr. NAOUMI Asmae*
 356. Pr. SAADI Nozha
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 358. Pr. TARIB Abdelilah*
 359. Pr. TIJAMI Fouad
 360. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 364. Pr. ALLALI Fadoua
 365. Pr. AMAR Yamama
 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 367. Pr. AZIZ Noureddine*
 368. Pr. BAHIRI Rachid
 369. Pr. BARKAT Amina
 370. Pr. BENHALIMA Hanane

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale

371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Saïd*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique

447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL

489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie

Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamyia	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamyia	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1.	Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2.	Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*



Dédicaces

*Toutes ces pages ne sauraient me permettre de trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude, mon amour, mon respect, ma
reconnaissance...*

Aussi c'est tout simplement que je dédie ma thèse à...

L'ÉTERNEL DIEU TOUT PUISSANT,

Qui m'a assisté tout au long de ma carrière estudiantine.

*Je prie DIEU de me donner toujours le savoir et l'humilité afin de rétablir, de préserver
ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et
sociaux des mes patients et des mes connaissances.*

A mon pays

Le Burkina Faso (Pays des Hommes Intègres),

Que la paix y règne toujours

Et

Au Royaume Du Maroc, notre terre d'adoption

*A son excellence Monsieur **Blaise Compaoré**,*

Président du Faso et Chef Suprême des Forces Armées Burkinabé.

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération

*A feu Sa Majesté le **Roi Hassan II**,*

Que Dieu l'accueille dans sa sainte miséricorde

*A Sa Majesté le Roi Mohammed VI,
Chef suprême et Chef d'Etat Major Général des Forces Armées Royales,
Roi du Maroc et garant de son intégrité territoriale,
Que DIEU le glorifie et préserve son Royaume*

*A Son Excellence, Monsieur Yéro Boli,
Ambassadeur du Burkina Faso au Royaume du Maroc.*

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération

*A Monsieur le Général de Brigade N. Honoré Traoré,
Chef d'Etat Major Général des Forces Armées Burkinabé.*

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération

*A Monsieur le Médecin Colonel Major Nazindingouba Ouédraogo,
Directeur central du Service de Santé des Forces Armées Burkinabé.*

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération

*A Monsieur l'intendant de 1^{ère} Classe S. Léonard Gambo,
Attaché de défense près l'Ambassade du Burkina Faso au Royaume du Maroc.*

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération

A Monsieur le Médecin Général de Brigade Ali Abrouq,

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération

A Monsieur le Médecin Colonel Major Mohamed Hachim,

Médecin chef de l'Hôpital Militaire et d'Instruction Mohamed V – Rabat.

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération

A Monsieur le Médecin Colonel Major Khaliid Lazrak,

Professeur de Traumatologie Orthopédie..

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès..

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération..

A Monsieur le Médecin Colonel Major Mohammed Janati Idrissi

Professeur de Chirurgie viscérale..

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech..

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération..

A Monsieur le Médecin Colonel Major Abdelhamid Hda,

Professeur de Cariologie

Directeur de l'ERSSM et de l'ERMIN.

En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération

A mes chers parents, Youssoufou Joseph Drabo et Djéneba Solange Djibo,

Aucune dédicace ne serait témoin de mon profond amour, mon immense gratitude et mon plus grand respect. Je ne pourrai jamais oublier la tendresse et l'amour dévoué par lesquels vous m'avez toujours entouré depuis notre enfance. Sans vos précieux conseils, prières, votre générosité et votre dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude. Vous m'avez toujours apporté un soutien inconditionnel dans toutes les étapes de ma vie. C'est grâce à vous que je suis devenu celui que je suis et que je peux exercer ce métier si noble. J'espère vous rendre fiers de moi aujourd'hui.

Puisse l'Eternel Dieu Tout Puissant vous garder en bonne santé et vous procurer une longue vie et qu'il fasse que je puisse vous combler à mon tour.

A mes chers frères, Manassé, Daniel et Moïse,

Vous me rendez fier d'être votre frère. L'unité familiale et le soutien mutuel ont toujours été des vertus sacrées pour nous. Vivre loin de sa famille est très dur mais vous avez toujours été là. En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte. Je souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.

Que Dieu exauce chacun selon ses prières.

J'aimerais par ce modeste travail vous témoigner toute ma reconnaissance.

Merci à vous.

A ma grand-mère, mamy Haoua et à mon grand père, papy Etienne,

A ma grande famille paternelle et maternelle, Daniel K, Nana, à feu Tanti Sophie

Ce travail est le résultat de vos encouragements. Merci encore et que Dieu vous bénisse.

A ma tendre bien aimée Dr. Adjakpa Lisette,

Tu as toujours été présente à mes cotés. Tu as su me donner les conseils justes et m'assister dans les moments difficiles. Ton énergie au quotidien, ta volonté, ta modestie et ta droiture font de toi une personne spéciale pour moi. Merci pour ton précieux et indéfectible soutien, ta volonté de croire en moi, merci pour ton amour.

Puisse DIEU nous permettre de réaliser nos vœux les plus chers.

Au Général Traoré et sa famille, au Colonel Major Paré et à sa famille

A tout le personnel de l'Ambassade de Burkina Faso au Royaume du Maroc et leurs familles

Que ce travail témoigne de ma reconnaissance envers vous et de mon profond respect.

A tous les médecins spécialistes, généralistes et dentistes burkinabé formés au Maroc,

Au médecin Lieutenant-colonel Alain Traoré,

Aux Médecins Capitaines Lamine O, Isaac Y, Ibrahim D, Raoul B, Jonathan B,

Aux Médecins Lieutenants Raoul K, Marc F, Victor G, Samson N.

Aux médecins Sous-lieutenants Hamidou O, Blintim S, Cheik-Omar O, Cheik-Ismaël T,

Moustapha Y, Arnaud B, Ali B, Lionel R, Hervé O, Elie N

Aux EOM et EOD Nasser D, Donald Z, Moctar C, Rachid S.

Merci pour vos conseils et ces précieux moments que j'ai eu à passer à vos cotés

Que Dieu vous bénisse tous et continuons de faire briller l'image de notre cher Faso.

Aux médecins capitaines Ibrahim Sall, Yves Dadjo, Mouhamadou N'diaye

*A tous mes anciens, Guy-Blaise, Régine Lasségué, Ibinga Linda, Tanguy Oyabigui,
Epanlo Raoul, Kéby Chardel, N'zondo Max, Youmou Chili, Etotsié Max, Rossemond
Nadine, Marlène*

*A mes promos, Damba Dom, Cheikh Elghoth, Cheikh Yahya, Tidjani, Abdou, Marie-
Yvonne, Destin, Messenger, Constant,*

A mes jeunes directs, Arnaud, Youssoufou, Laétitia, Augustin, Hugues, Hébert,

*A tous mes jeunes ivoiriens, nigériens, camerounais, gabonais, centrafricains, congolais,
comoriens, béninois, guinéens, maliens, togolais, ghanéens, et marocains.*

La communauté s'agrandit et murit. Que Dieu accorde à chacun sa volonté.

A Roland D, Aliou B, Zélie A, Dramane K, Yannick M, Leila A, Youssouf K

*A Aziz A, Aziz L, Hermann Z, Daouda Y, Sidi K, Yasmine S, Sarah G, Arlete S,
Laetitia K, Akuomoah-Boateng K, Eric A, Yannick B,*

pour votre précieuse aide, votre soutien moral et votre gentillesse.

*A tous mes amis et à tous ceux que j'aime, et à toutes les personnes qui m'ont prodigué des
encouragements et se sont données la peine de me soutenir durant cette formation*



Remerciements

A notre maitre et président de thèse

Monsieur Brahim El Mostarchid

Professeur de l'enseignement supérieur en neurochirurgie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Vos qualités humaines et professionnelles nous ont toujours séduits tout au long de notre formation. Veuillez accepter chers maitres, l'expression de notre profonde gratitude, de nos remerciements les plus sincères et de notre respect.

A notre maitre et rapporteur de thèse :

Monsieur Samir Siah

Professeur de l'enseignement supérieur en anesthésie-réanimation

Votre culture scientifique, vos compétences et vos qualités humaines ont toujours suscité en nous une grande admiration. Ce fût un privilège de travailler avec vous. Votre aide et votre bienveillance dans l'élaboration de ce travail nous ont énormément touchés. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A notre maitre et rapporteur de thèse :

Monsieur Ahmed Bourazza

Professeur de l'enseignement agrégé en neurologie

Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger notre travail. Nous vous remercions de ce grand honneur que vous nous faites. Veuillez trouver ici, cher maitre, l'expression de nos sentiments respectueux et de notre garde admiration pour vos précieuses qualités humaines.

A notre maitre et rapporteur de thèse :

Monsieur Abdelouahed Baité

Professeur de l'enseignement agrégé en anesthésie-réanimation

Nous vous remercions vivement de l'intérêt que vous avez bien voulu accorder à notre travail en acceptant de siéger dans le jury de thèse. Votre dévouement, votre sympathie, votre modestie et la simplicité de votre contact n'ont cessé de susciter notre admiration. Veuillez accepter ce travail, Monsieur en gage de notre estime, de notre profond respect et de notre profonde gratitude.



Table des matières



Introduction	1
I. Observation	3
II. Coma hyperosmolaire	8
A. Introduction	9
B. Étiologies	10
C. Physiopathologie	14
D. Clinique	23
E. Explorations paracliniques.....	24
F. Complications	29
G. Pronostic	32
H. Traitement.....	33
III. Thrombophlébites cérébrales	42
A. Introduction	43
B. Rappel anatomique	44
C. Physiopathologie	55
D. Aspects cliniques	57
E. Topographie.....	62
F. Diagnostic radiologique	65
G. Autres examens	81
H. Enquête étiologique	82

I. Pronostic	88
J. Traitement	91
IV. Mécanisme physiopathologique des complications thrombotiques du syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire	95
A. Facteurs métaboliques	96
B. Facteurs vasculaires	98
C. Troubles de la coagulabilité	101
V. Diabète et thromboses veineuses cérébrales: Prise en charge.	108
VI. Discussion	112
Conclusion	123
Résumé.....	125
Bibliographie	129

LISTE DES ABREVIATIONS

ADA :	American Diabetes Association
ACCP:	American College of Chest Physicians
ADC :	Coefficient apparent de diffusion
ARM :	Angiographie par résonance magnétique
AVC :	Accident vasculaire cérébral
AVK:	Antivitamine K
BUN:	Blood Urea Nitrogen
CMV:	Cytomégalo virus
DFG :	Débit de filtration glomérulaire
ECG :	Electro-encéphalogramme
ERK:	Extracellular signal-regulated kinase
EP:	Embolie pulmonaire
GH:	Growth hormon
HBPM :	Héparine de bas poids moléculaire
HNF :	Héparine non fractionnée
g.dL⁻¹ :	Gramme par décilitre
g/L ou g.L⁻¹ :	Gramme par litre
HAD:	Hormone antidiurétique
HIC :	Hypertension intracrânienne
INR :	International normalized ratio
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
ISCVT:	International Study on Cerebral Vein and dural sinus Thrombosis
JNK:	c-Jun-N-terminal kinase
Kg :	Kilogramme
kg/L :	Kilogramme par litre
L :	Litre
LCR :	Liquide céphalorachidien
LES :	Lupus érythémateux systémique
MAP:	Mitogen-activated protein
mEq :	Milliéquivalent
mEq/L :	Milliéquivalent par litre
mg/dL:	Milligramme par décilitre
mg.L⁻¹ :	Milligramme par litre
mL :	Millilitre
mL.h⁻¹ :	Millilitre par heure

mm⁻³:	Millimètre cube
mmHg :	Millimètre de mercure
mmol.L⁻¹.h⁻¹ ou mmol/L/h :	Millimole par litre et par heure
mOsm.L⁻¹ ou mOsm/l :	Milliosmole par litre
mOsm.L⁻¹. h⁻¹ ou mOsm/L/h :	Milliosmole par litre et par heure
mOsm/kg :	Milliosmole par kilogramme
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Na⁺_c :	Natrémie corrigée
NAD ou NADH :	Nicotinamide adénine dinucléotide
NADPH :	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NO:	Oxyde nitrique
Osm/kg :	Osmole par kilogramme
Osm/L :	Osmole par litre
OsmP :	Osmolarité plasmatique
OsmPa :	Osmolarité plasmatique active
PAI-1 :	Plasminogen activator inhibitor 1
rt-PA :	Recombinant tissue type plasminogen activator
SIC :	Secteur intracellulaire
SEC :	Secteur extracellulaire
SHH :	Syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire
SL :	Sinus latéraux
SSS :	Sinus sagittal supérieur
TEV :	Thrombo-embolie veineuse
TGF-β:	Transforming growth factor β
TVC :	Thrombose veineuse cérébrale
UI :	Unité internationale
UI.h⁻¹ :	Unité internationale par heure
UI.kg⁻¹ :	Unité internationale par kilogramme
VEGF:	Vascular endothelial growth factor
VIH:	Virus de l'immunodéficience humaine
VRM :	Veinographie par résonance magnétique
°C :	Degré Celsius
µg.h⁻¹ :	Microgramme par heure

TABLE DES ILLUSTRATIONS :

FIGURES :

- **Figure 1 (a et b):** Scanner cérébral sans injection de produit de contraste : signe du delta
- **Figure 2 :** Physiopathologie du coma hyperosmolaire et de l'acidocétose.
- **Figure 3:** Conséquences de l'hyperglycémie sur les mouvements hydroélectrolytiques.
- **Figure 4:** Etapes de l'osmorégulation cérébrale en cas d'hypertonie plasmatique
- **Figure 5 :** Protocole de prise en charge des patients adultes de l'état hyperglycémique hyperosmolaire.
- **Figure 6 :** Effet de l'insulinothérapie
- **Figure 7 :** Veines cérébrales superficielles
- **Figure 8 (a et b):** sinus et veines cérébrales de profil (vue de face et de profil)
- **Figure 9 :** Sinus veineux de la dure-mère et leurs communications sur une vue médiale.
- **Figure 10 :** sinus veineux de la dure mère et leurs communications sur une vue supérieure.
- **Figure 11 :** Scanner cérébral sans injection : aspect spontanément hyperdense du sinus sagittal supérieur (triangle dense) et du sinus droit
- **Figure 12 :** Scanner cérébral (signe du delta)
- **Figure 13:** Scanner cérébral sans injection : lésion parenchymateuse temporale gauche d'aspect hétérogène correspondant à un <<ramollissement veineux hémorragique>>
- **Figure 14:** imagerie par résonance magnétique. Séquence sagittale en T1. Hypersignal du sinus sagittal supérieur témoignant de sa thrombose
- **Figure 15:** imagerie par résonance magnétique (thrombose du sinus sagittal supérieur à la phase précoce)
- **Figure 16:** imagerie par résonance magnétique (infarctus veineux secondaire)
- **Figure 17:** Imagerie en résonance magnétique, séquence de diffusion (thrombus du sinus sagittal supérieur)

- **Figure 18:** Angiographie conventionnelle : occlusion étendue du sinus sagittal supérieur, aspect de veines collatérales en <<tire-bouchon>>
- **Figure 19:** Facteurs prédisposant à la survenue de thromboses vasculaires en cas d'hyperglycémie

TABLEAUX :

- **Tableau I:** Facteurs favorisants et déclenchants du coma hyperosmolaire
- **Tableau II:** Facteurs de mortalité du coma hyperosmolaire
- **Tableau III:** principaux symptômes et signes cliniques dans différentes séries (données exprimées en pourcentage)
- **Tableau IV:** Topographie de la thrombose dans différentes séries. Les chiffres représentent le nombre de patients.
- **Tableau V:** Evolution du signal du thrombus en imagerie par résonance magnétique selon l'ancienneté de la thrombose et la séquence
- **Tableau VI:** Causes et facteurs favorisants dans les thromboses veineuses cérébrales.
- **Tableau VII:** Pronostic à long terme (suivi de 16 mois)



Introduction



Depuis la moitié du XX^{ème} siècle, l'on remarque une augmentation du nombre de patients atteints de diabète du fait des modifications des conditions de vie et des habitudes alimentaires. Le diabète est une maladie grave qui entraîne des complications graves et tue dans des circonstances graves. Parmi ces complications on note des complications aiguës telles que l'acidocétose, le coma hyperosmolaire qui nous intéresse dans notre travail...et des complications chroniques. Le coma hyperosmolaire touche généralement les patients d'âge moyen et les patients âgés.

Il n'a pas fallu attendre assez longtemps (1971) pour que Yehuda Sharf rapporte le cas d'une patiente présentant une association thrombose veineuse et coma hyperosmolaire ^[1]. Dans la même année Michael J. Whelton a rapporté, à propos de trois (03) cas, la particularité des complications vasculaires dans le coma hyperosmolaire ^[2]. Cette association est plutôt rare de nos jours vue la bonne prise en charge et le suivi précoce des patients diabétiques.

Notre travail s'appuie sur l'histoire clinique d'un patient pris en charge au service de réanimation de l'Hôpital Militaire et d'Instruction Mohamed V de Rabat qui a développé une thrombose veineuse cérébrale cliniquement significative comme complication d'un coma hyperosmolaire.

Il s'attachera dans un premier temps à décrire le cas clinique évoqué ci-dessus, puis nous définirons les connaissances actuelles sur le coma hyperosmolaire et la thrombophlébite cérébrale. Nous nous attellerons à détailler ensuite les aspects physiologiques qui interfèrent entre ces deux entités pour ainsi décrire comment les avancées récentes dans le domaine de la diabétologie fournissent des pistes explicatives à l'état d'hypercoagulabilité du diabète sucré.

Nous exposerons enfin les modalités de prise en charge thérapeutique que les praticiens doivent effectuer dans ce genre de situation.



I. Observation



Les données cliniques et biologiques concernant le cas clinique exposé dans cet ouvrage ont été portées à notre connaissance par notre directeur de thèse, Monsieur le Professeur Samir Siah, médecin anesthésiste et réanimateur à l'Hôpital Militaire et d'Instruction Mohamed V. Nous avons donc pu extraire, en respectant le secret professionnel naturellement dû au patient, les renseignements nécessaires à l'étude de son dossier.

➤ **Interrogatoire**

Il s'agissait donc de l'observation d'un patient âgé de 56 ans hospitalisé au service des urgences le 25 septembre 2001 pour des troubles de la conscience dans un contexte fébrile.

L'interrogatoire minutieux de la famille ne retrouvait pas d'antécédents personnels et familiaux de phlébite à répétition, d'accident vasculaire cérébral ni de maladie de système. Cinq (05) jours avant son hospitalisation, s'étaient installés de façon progressive des céphalées et une fièvre.

➤ **Clinique**

A l'entrée, il était obnubilé avec un score de Glasgow à 11. La nuque était souple, les réflexes ostéotendineux étaient présents. Il n'existait aucun signe de localisation. La température rectale était à 39°C, la pression artérielle chiffrée à 85/40 mmHg et la fréquence cardiaque à 138 battements/min⁻¹. L'examen montrait des signes de déshydratation globale, une polypnée superficielle et un encombrement trachéo-bronchique.

➤ **Examens paracliniques et prise en charge**

Le bilan biologique était le suivant : globules blancs : 16000 mm⁻³ ; plaquettes : 539000 mm⁻³ ; hémoglobine : 17,3 g.dL⁻¹ ; hématocrite : 51,6% ;

natrémie : 154 mmol.L⁻¹ ; kaliémie : 2,84 mmol.L⁻¹ ; protidémie : 82 g.L⁻¹ ; glycémie : 6,7 g.L⁻¹ ; créatinine : 58 mg.L⁻¹ ; urée : 2,4 g.L⁻¹ ; osmolarité : 385 mOsm.L⁻¹. L'examen des urines à la bandelette retrouvait quatre croix de sucre sans acétone. La gazométrie sanguine indiquait une acidose métabolique. Le bilan d'hémostase était normal. L'examen de liquide céphalorachidien montrait une hyperglycorachie et l'absence de germe à l'examen direct. Les antigènes solubles étaient négatifs. La radiographie pulmonaire montrait une atélectasie de la base droite. Un monitoring hémodynamique avait été installé, une réanimation dont l'insulinothérapie avait été débutée. Une antibiothérapie associant céfotaxime et ciprofloxacine avait été débutée. La glycémie de contrôle était à 3,5 g.L⁻¹ et deux croix de sucre, sans acétone à la bandelette urinaire. La natrémie était à 143 mmol.L⁻¹ et la diurèse de 24 heures à 900 µg.h⁻¹.

➤ **Evolution**

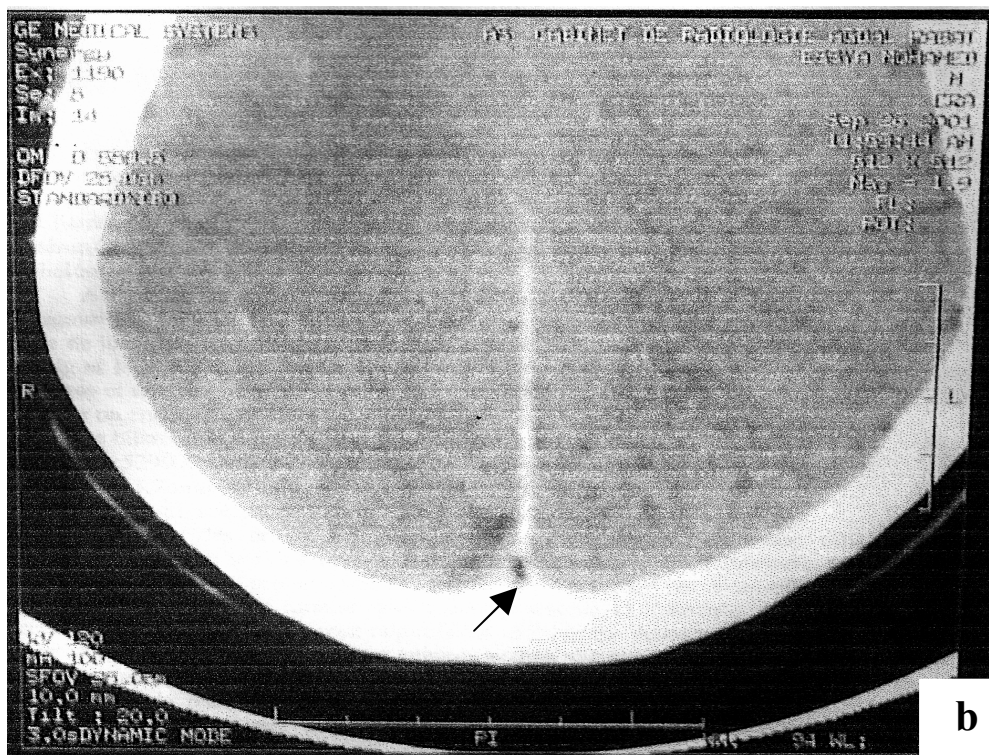
A J+1, l'évolution de ce coma hyperosmolaire était marquée par une aggravation rapide de l'état neurologique (score de Glasgow à 5), malgré une réhydratation bien conduite. Après intubation trachéale et ventilation mécanique, une sédation par 100µg.h⁻¹ de fentanyl avait été débutée. Après stabilisation de l'état hémodynamique, une tomodensitométrie cérébrale (**figure 1a et b**) pratiquée montrait une hypodensité pariéto-occipitale interne droite de topographie corticale, en regard d'une lacune dans le sinus longitudinal supérieur correspondant à un thrombus à ce niveau (signe du delta). La scannographie abdominale montrait une stéatose hépatique et un pancréas normal. Les hémocultures, les prélèvements urinaires et bronchiques étaient négatifs.

Le diagnostic de thrombophlébite cérébrale a été retenu sur les données cliniques et tomodensitométriques, permettant alors la mise en route d'un traitement anticoagulant par l'héparine à la seringue électrique.

A J+2, le patient était toujours fébrile, son état hémodynamique était instable. Le décès est survenu dans un tableau d'insuffisance circulatoire aigüe.



a



b

Figure 1 (a et b): Scanner cérébral sans injection de produit de contraste : signe du delta



II. Coma hyperosmolaire



A. Introduction ^[3]

Le coma hyperosmolaire constitue une forme grave de décompensation du diabète sucré. Sa description, caractérisée par l'association d'une hyperglycémie et d'une déshydratation majeures avec troubles de la conscience sans cétose, a été isolée sous ce vocable en 1957. Sa définition est celle d'un syndrome clinico-biologique associant :

- une hyperglycémie supérieure ou égale à 6 g/l (33 mmol/L) ;
- une osmolalité plasmatique supérieure ou égale à 320 - 350 mOsm/kg selon les critères retenus par les auteurs ;
- une profonde déshydratation (typiquement 8 à 12L) avec une urémie élevée ;
- une absence d'acidose (pH supérieur ou égal à 7,30, HCO₃⁻ > 15 mEq/L) et de cétonémie (corps cétoniques < 5 mmol/l) notables ;
- quelques altérations de la conscience.

Il s'agit d'une situation métabolique dont la gravité tient à la fois du terrain sur lequel elle survient (le plus souvent chez des malades âgés), et des complications secondaires (infections, collapsus), parfois iatrogènes (œdème cérébral). En l'absence d'étude prospective, il existe peu de données fiables sur l'incidence du coma hyperosmolaire. La mortalité au cours du coma hyperosmolaire est élevée et, si au cours des 30 dernières années elle semble avoir diminué de près de 60 % à environ 15 %, c'est probablement le résultat d'un diagnostic plus précoce et d'une meilleure prise en charge de la réanimation hydroélectrolytique et des pathologies associées.

Il s'agit d'une entité dont les frontières ne sont pas absolument tranchées : il existe en effet un continuum entre une simple hyperglycémie marquée sans réelle déshydratation et le coma hyperosmolaire se caractérisant par ces deux éléments. Les critères retenus pour définir l'état d'hyperosmolalité correspondent effectivement à un tournant clinique sur le plan de la conscience et à un tournant pronostique.

De même, si l'on oppose classiquement la situation du coma hyperosmolaire à celle de l'acidocétose quant au terrain, au degré de l'hyperglycémie et à la déshydratation, et à la présence ou l'absence d'une acidose ou d'une cétonémie, il existe la aussi des situations moins tranchées. Dans une étude portant sur plus de 600 cas de diabètes décompensés, 22 % des sujets présentaient une acidocétose, 45 % un coma hyperosmolaire et 33 % des sujets avaient des profils cliniques et biologiques mixtes. Dans le coma hyperosmolaire, une acidose modérée est fréquente par hypercétonémie, hyperlactatémie ou insuffisance rénale. C'est la raison pour laquelle le terme anglais d'« *hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma* » a été remplacé par « *hyperglycemic hyperosmolar state* ».

B. Étiologies ^[3]

1. Facteurs favorisants : terrain

Au premier plan des facteurs étiologiques (**Tableau I**), il faut mettre en avant le terrain, ou le profil des sujets à risque à développer un jour un coma hyperosmolaire. C'est la connaissance de ce profil qui offre la possibilité d'une prévention par l'éducation des malades, de leur famille, ou des soignants sur les circonstances de survenue devant appeler à leur vigilance.

Le développement d'un coma hyperosmolaire nécessite plusieurs conditions en lien avec le processus physiopathologique d'hyperglycémie et de déshydratation non compensée sans insulinopénie majeure.

Les sujets prédisposés à cette complication sont donc les personnes :

- avec un diabète de type 2 méconnu (30 à 50 %) ou négligé ;
- sous antidiabétiques oraux plus que sous insuline ;
- ne pouvant pas « ressentir, exprimer ou satisfaire » leur soif : personnes âgées, aux capacités physiques et mentales diminuées, rendant l'apport hydrique dépendant d'une tierce personne.

La prédominance du sexe féminin dans certaines études illustre la présence majoritaire des femmes au sein de cette population âgée, le plus souvent en institution.

Plus récemment ont été rapportés des cas de coma hyperosmolaire avec ou sans cétose chez les patients africains souvent âgés de moins de 40 ans, par ailleurs grands buveurs de boissons sucrées.

2. Cause déclenchante

Cet état d'urgence métabolique survient de façon aiguë, sur un terrain prédisposé, sous l'influence d'un facteur déclenchant (**Tableau I**) qui va aggraver l'hyperglycémie et/ou la déshydratation. Le bilan hydrique se négative (besoins hydriques sous-estimés, pertes non ou insuffisamment compensées), étape initiale du développement d'un coma hyperosmolaire.

Les infections sont les causes les plus fréquemment retrouvées (entre 32 % et 60 % des cas) avec en première ligne les infections pulmonaires et urinaires. Viennent ensuite l'infarctus de myocarde, l'accident vasculaire cérébral (AVC),

l'infarctus mésentérique et la pancréatite aiguë. Un facteur déclenchant est retrouvé dans 80 % des cas mais il peut parfois être difficile de séparer la cause de la conséquence du coma hyperosmolaire. Certaines pathologies peuvent en effet être induites par l'état de déshydratation sévère, les troubles de la perfusion tissulaire ou les anomalies de l'hémostase observées au cours de ce syndrome (infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, pancréatite aiguë...).

Un certain nombre de médicaments a pu être associé au développement d'un coma hyperosmolaire; c'est le cas en particulier des diurétiques, corticoïdes ou hydantoïnes qui favorisent un état d'hyperglycémie et/ou de déshydratation. La responsabilité directe d'un médicament en particulier est le plus souvent difficile à établir, sauf lorsqu'il y a coïncidence entre le début de la thérapeutique et le déclenchement du coma hyperosmolaire. Le plus souvent, ces médications, prescrites antérieurement, jouent un rôle de facteur favorisant dans la genèse du coma hyperosmolaire.

L'alimentation entérale, avec un fort pouvoir hyperglycémiant (20 à 30 % d'hyperglycémies), peut être retrouvée comme facteur étiologique et ce d'autant plus qu'elle est utilisée chez des personnes prédisposées (post-AVC, sujet âgé, néoplasie).

Tableau I :

Facteurs favorisants et déclenchants du coma hyperosmolaire

Facteurs favorisants

Age >70ans	>50%
Démence	30%
Résidence en maison de retraite ou institution	30%
Diabète antérieur méconnu	50 à 60%
Diabète non traité par insuline	30 à 85%
Facteurs médicamenteux :	1,5%
<ul style="list-style-type: none"> • β-bloquants • diurétiques • corticoïdes • immunosuppresseurs • hydantoïne • nutrition parentérale 	

Facteurs déclenchants

Inféctions aiguës :	32 à 60%
<ul style="list-style-type: none"> • pneumopathies • infections de l'appareil urinaire • sepsis à Gram négatif 	
Accident vasculaire cérébral	
Infarctus du myocarde	
Infarctus mésentérique	
Pancréatite aiguë	
Occlusion digestive	
Hématome sous-dural	

Source : Borot S., Kleinclauss C., Penfronis A. Coma hyperosmolaire. EMC (Elsevier Masson SAS Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-366-H-30, 2007.

C. Physiopathologie

1. Hyperglycémie sans cétose majeure (Figure 2) [3]

Comme dans l'acidocétose, il existe un déficit en insuline parallèlement à une augmentation des taux d'hormones de la contre-régulation (cortisol, *growth hormon* [GH], catécholamines, glucagon), diminuant l'utilisation périphérique du glucose et stimulant la glycogénolyse. La protéolyse est activée, facilitant la néoglucogenèse hépatique à partir des acides aminés glucoformateurs libérés. Ces trois mécanismes (diminution de la sensibilité périphérique au glucose, glycogénolyse, néoglucogenèse) participent à la constitution d'une hyperglycémie majeure.

La lipolyse, avec formation d'acides gras circulants, vient pallier le déficit énergétique dû à la non-utilisation du glucose.

Au cours de la décompensation hyperosmolaire, l'hyperglycémie apparaît prédominante sur la cétogenèse qui reste modérée, même en tenant compte des taux de β -hydroxybutyrate qui sont augmentés, mais environ dix fois inférieurs à ceux observés dans l'acidocétose.

Il n'est pas clairement établi que le caractère modéré de la cétogenèse est le résultat de taux moins élevés des hormones de la contre-régulation ou des acides gras libres, ou d'une insulinémie portale plus élevée que dans l'acidocétose. Cependant, une étude mesurant les concentrations des hormones de la contre-régulation chez des patients en décompensation aiguë de leur diabète ne retrouve pas de différence significative entre les taux observés lors du coma hyperosmolaire et ceux retrouvés lors de l'acidocétose. En revanche, le degré de cétonémie est corrélé positivement au taux d'acides gras et négativement au taux

de C-peptidémie. Le degré de l'hyperglycémie est, quant à lui, corrélé aux taux de cortisol et de glucagon.

L'absence de carence absolue en insuline est probablement la raison principale pour laquelle la décompensation du diabète s'exprime de façon préférentielle par une hyperglycémie et une hyperosmolarité sévères sans cétose marquée. Si l'insulinémie au cours du coma hyperosmolaire ne parvient pas à contrôler l'hyperglycémie produite par la néoglucogenèse, elle est suffisante pour limiter le recours à la lipolyse et donc la cétogenèse.

Le rôle joué par les médiateurs de l'inflammation et de l'infection, les prostaglandines et les cytokines, est encore mal connu, mais probablement important.

L'hyperglycémie apparaît primitivement ; elle augmente l'osmolalité extracellulaire et crée un gradient osmotique qui va avoir plusieurs conséquences.

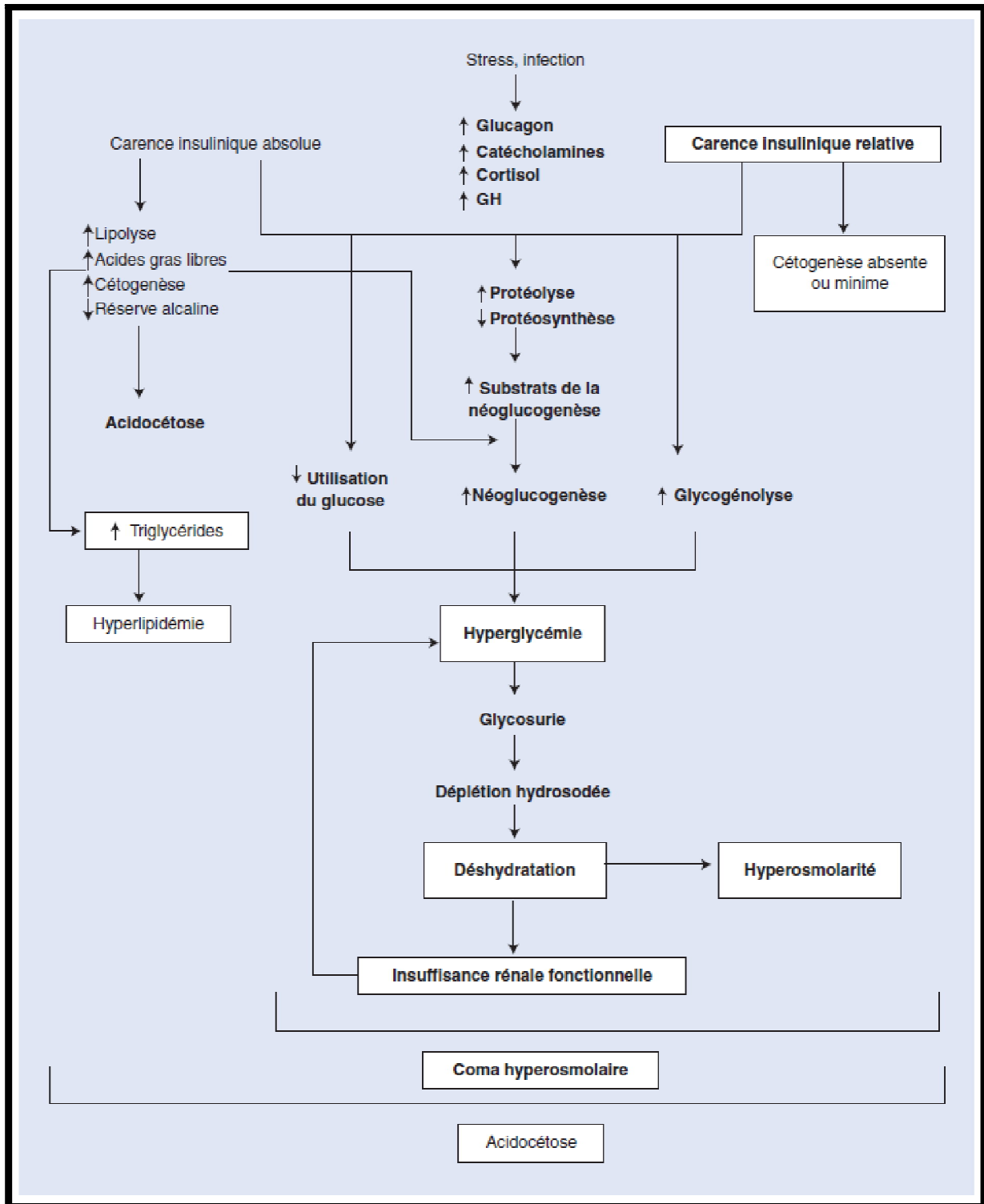


Figure 2 : Physiopathologie du coma hyperosmolaire et de l'acidocétose.

GH: *growth hormone*

Source: Borot S., Kleinclauss C., Penfronis A. Coma hyperosmolaire. EMC (Elsevier Masson SAS Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-366-H-30, 2007.

2. Polyurie osmotique responsable d'une perte hypotonique d'eau et de sodium ^[3]

Au niveau du tubule proximal et dans l'anse de Henlé, la concentration élevée du glucose dans l'urine primitive, conséquence de la saturation du mécanisme de réabsorption tubulaire du glucose, entraîne, par son pouvoir osmotique, une diminution des mouvements d'eau. La concentration de sodium dans le compartiment urinaire est donc réduite par dilution, le gradient de concentration de sodium contre lequel se fait cette réabsorption augmente, diminuant ainsi la réabsorption tubulaire du sodium et, par conséquent, le gradient cortico-médullaire. La réabsorption d'eau au niveau du tube collecteur est donc moindre, d'autant plus que le glucose en excès ne stimule pas la sécrétion de l'hormone antidiurétique (HAD) et peut même l'inhiber lorsque l'hyperglycémie entraîne une fausse hyponatrémie de dilution. Il y a globalement perte d'eau et de sodium par augmentation du volume urinaire, polyurie normalement compensée par une polydipsie.

3. Mouvements d'eau du secteur intracellulaire vers le secteur extracellulaire, installation de l'hyperosmolarité ^[4]

L'hyperosmolarité est affirmée sur des paramètres biologiques. L'hyperosmolarité plasmatique se définit comme une osmolarité plasmatique (OsmP) supérieure à 300 mOsm.L⁻¹. En fait, c'est la tonicité plasmatique ou osmolarité plasmatique active (OsmPa) qui est importante puisque c'est elle qui rend compte des mouvements d'eau transmembranaires et donc de l'état d'hydratation cellulaire. Lorsqu'elle est due à l'accumulation de l'urée, elle est isotonique et n'a aucun retentissement sur l'hydratation intracellulaire. Lorsqu'elle est due à l'accumulation de substances non diffusibles, elle est

hypertonique. Le glucose, en présence d'insuline, pénètre dans les cellules et se comporte comme une osmole inactive. Lorsqu'il existe une carence (absolue ou relative) en insuline, le glucose devient une osmole active, responsable d'une hypertonie plasmatique.

L'hyperglycémie pourra donc avoir des conséquences métaboliques multiples (**Figure 3**) :

- au niveau du secteur intracellulaire (SIC), l'hypertonie plasmatique hyperglycémique entraîne une déshydratation intracellulaire, à l'exception du foie où le glucose pénètre toujours librement dans les cellules ;

- au niveau du secteur extracellulaire (SEC), l'afflux d'eau, provenant du SIC, induit une expansion volémique et une dilution du sodium contenu dans le secteur plasmatique. C'est une hyperhydratation extracellulaire avec « fausse hyponatrémie » ou hyponatrémie hypertonique (**Figure 3A**). En dehors des patients avec insuffisance rénale chronique oligoanurique, ces modifications extracellulaires sont transitoires et fugaces du fait de la polyurie osmotique.

Dans la mesure où une molécule de glucose filtrée par le rein entraîne 18 molécules d'eau, la glycosurie est responsable d'une diurèse osmotique, puis d'une déshydratation. Cette diurèse osmotique est responsable de pertes urinaires majeures en sodium, en potassium, en phosphore et en eau. Ces pertes seront d'autant plus importantes que le débit de filtration glomérulaire (DFG) du patient sera préservé. Les pertes sodées dans le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (SHH) sont estimées en moyenne à 25 % du pool sodé total de l'organisme avec une natriurèse d'environ 50 à 70 mmol.L⁻¹.

Elles entraînent très rapidement une contraction du SEC avec hypovolémie parfois sévère.

Comme les urines générées par la polyurie osmotique sont hypotoniques, la natrémie s'élève progressivement et l'on passe d'une fausse hyponatrémie à une natrémie normale (**Figure 3B**) ou même élevée (**Figure 3C**). Ainsi, une hypernatrémie traduit toujours un déficit hydrique et une déshydratation intracellulaire sévères.

La déplétion potassique est constante. Elle résulte des pertes urinaires de potassium induites par la polyurie osmotique et par l'hyperaldostéronisme secondaire à l'hypovolémie. La kaliémie initiale masque ou sous-estime la déplétion potassique. L'hyperkaliémie ou la normokaliémie, fréquemment observée au début, témoignent de la sortie de potassium du SIC en rapport avec la carence insulinique.

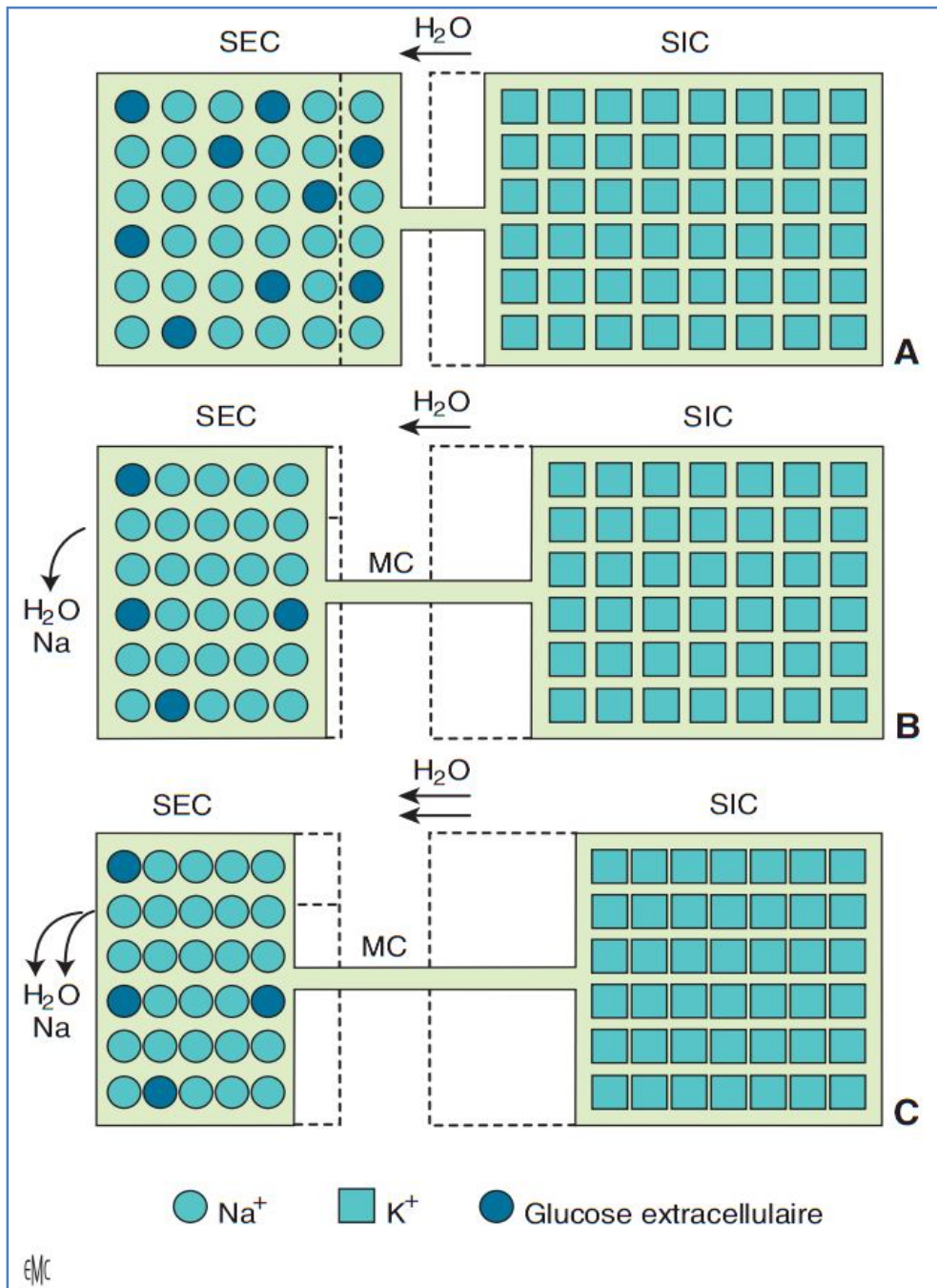


Figure 3: Conséquences de l'hyperglycémie sur les mouvements hydroélectrolytiques.

A. Hypertonie plasmatique par hyperglycémie conduisant à une déshydratation intracellulaire et une expansion volémique responsable d'une « fausse hyponatrémie » (dilution du sodium du secteur extracellulaire [SEC] par l'eau provenant du secteur intracellulaire [SIC]).

B, C. Diurèse osmotique induite par l'hyperglycémie responsable d'une déshydratation globale. Lorsque la polyurie osmotique est modérée, la déshydratation extracellulaire (ou hypovolémie) reste aussi modérée et la natrémie se normalise (B). Lorsque la polyurie osmotique est importante, la déshydratation extracellulaire (ou hypovolémie) devient importante et la natrémie est élevée (C).

MC : membrane cellulaire

Source : Jaouar H., Blay M., Raucoules-Aimé M. Le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (SHH). Méd/Thér 2002;8:181-187

4. Adaptation du système nerveux central à l'hyperosmolalité plasmatique ^[4]

Le cerveau étant contenu dans une boîte rigide inextensible, les modifications brutales de son volume sont extrêmement mal tolérées. Le cerveau possède un moyen de lutte appelé « osmorégulation cérébrale » qui lui permet de minimiser ses modifications de volume induites par des variations de tonicité plasmatique. L'osmorégulation cérébrale fait appel à une modulation du contenu intracérébral en substances osmotiques actives appelées molécules osmoprotectrices. Elles sont inorganiques (électrolytes) et organiques (osmoles idiogéniques composées d'acides aminés, de polyols et de triméthylamines). En situation d'hypertonie plasmatique, le contenu intracérébral en osmoles actives augmente, de sorte que le gradient osmotique transmembranaire décroît. Ainsi, la déshydratation cérébrale qui devrait en résulter est atténuée. L'osmorégulation cérébrale, en termes de moyen et d'efficacité, dépend surtout de la rapidité d'installation de l'hypertonie plasmatique (**Figure 4**). Si l'hypertonie s'installe brutalement en moins de 24 heures, l'osmorégulation cérébrale se met en route rapidement (en moins de 15 minutes) par l'intermédiaire d'un enrichissement en électrolytes.

Cependant, la régulation de volume reste incomplète et modérée : la déshydratation cérébrale apparaît moins importante que si l'osmorégulation n'existait pas. Si l'hypertonie plasmatique s'installe lentement en plus de 48 heures, l'osmorégulation passe principalement par une augmentation du contenu intracérébral en osmoles idiogéniques. Ce mécanisme est plus lent mais plus complet que le précédent, de sorte que les variations de volume du cerveau sont très faibles.

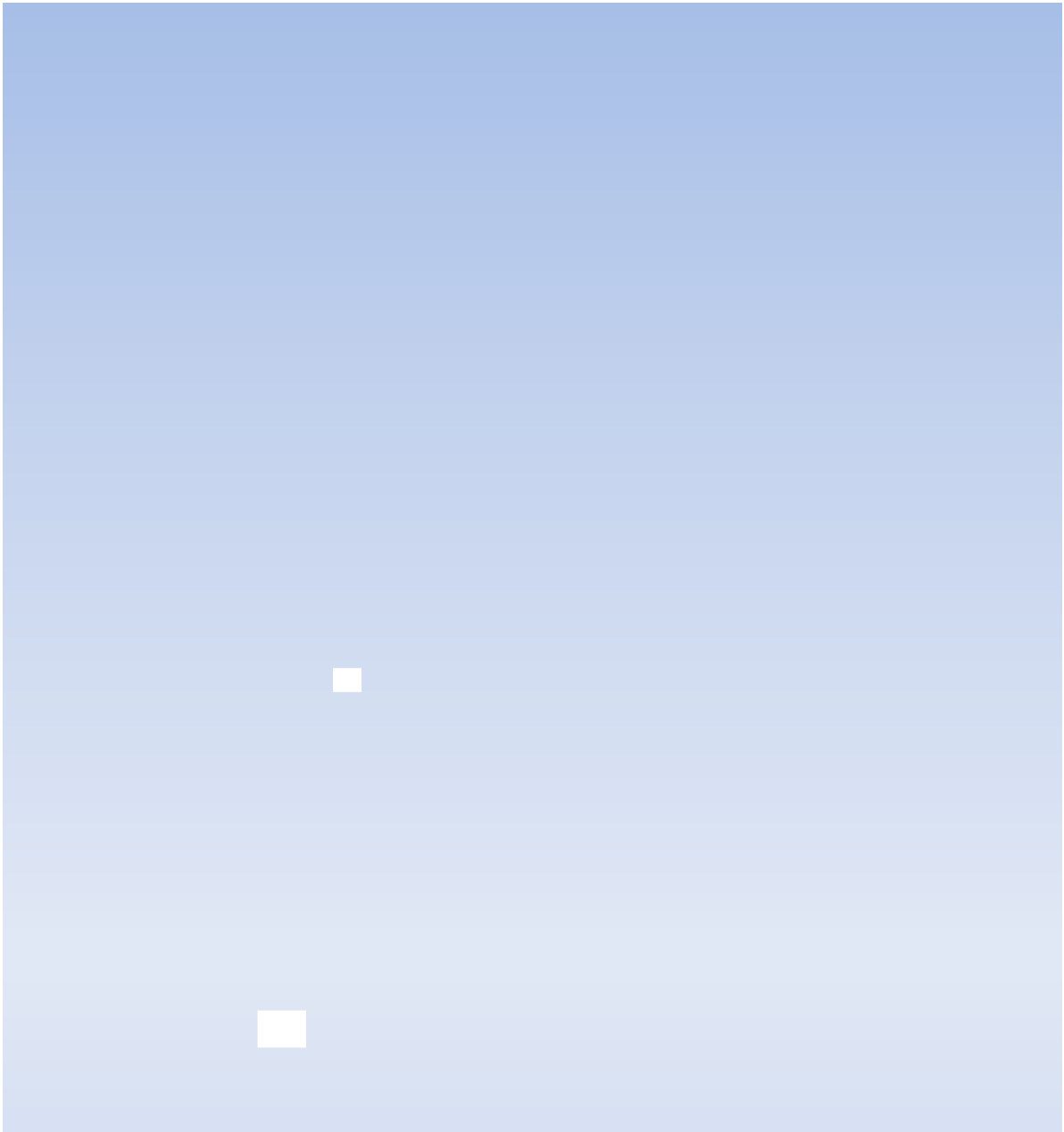


Figure 4: Etapes de l'osmorégulation cérébrale en cas d'hypertonie plasmatique

1^{ère} étape : l'hypertonie plasmatique entraîne dans l'immédiat une déshydratation intracérébrale. L'osmorégulation cérébrale ne débutera que dans les 15 à 30 secondes qui suivent l'installation du trouble

2^{ème} étape : l'hypertonie plasmatique aiguë conduit à un enrichissement intracérébral en électrolytes, ce qui permet de limiter la déshydratation intracérébrale ; ce phénomène atteint son maximum en 2-3 heures.

3^{ème} étape : l'hypertonie plasmatique chronique conduit à un enrichissement intracérébral en osmoles idiogéniques, ce qui permet au cerveau de retrouver un état d'hydratation quasi normal ; ce phénomène atteint son maximum en 24-48 heures.

Source : Jaouar H., Blay M., Raucoules-Aimé M. Le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (SHH). Méd/Thér 2002;8:181-187.

D. Clinique ^[3]

1. Période d'installation

Le coma hyperosmolaire est précédé d'une longue phase d'installation de plusieurs jours, au cours desquels vont se développer progressivement hyperglycémie, polyurie osmotique et déshydratation. L'absence de cétose et d'acidose métabolique explique la longueur de la phase d'installation et l'intensité de la déshydratation. Sur plusieurs jours, le patient évolue d'une asthénie progressivement intense vers un état de torpeur parallèlement à l'aggravation de la déshydratation dont témoigne la perte pondérale rapide.

2. Stade de coma hyperosmolaire installé

2.1. Signes neurologiques

C'est une altération constante, parfois profonde, de la conscience dans un tableau de déshydratation globale chez une personne âgée. Il s'agit le plus souvent d'un état stuporeux qui, en l'absence de diagnostic, évolue rapidement vers un coma profond de mauvais pronostic.

La sévérité des troubles de la conscience est corrélée avec l'hyperosmolalité; leur présence avec une osmolarité calculée inférieure à 350 mOsm/l doit faire rechercher une autre pathologie, en particulier neurologique.

Les troubles neurologiques focaux ne sont pas rares, essentiellement crises convulsives partielles ou généralisées ; leur survenue est un facteur de complications et de mauvais pronostic.

2.2. Déshydratation globale

Elle est souvent impressionnante ; la notion d'une perte de poids importante de plus de 5 kg est la règle, traduisant une déshydratation intracellulaire qui est au premier plan. Il y a fréquemment une hyperthermie. La déshydratation extracellulaire (pli cutané, hypotonie des globes oculaires...) est constante, et même sévère, dans plus de 50 % des cas, et elle constitue le principal facteur de gravité à court terme. L'hypotension artérielle, parfois aggravée par la poursuite d'une thérapeutique antihypertensive, peut évoluer rapidement et brutalement vers un collapsus cardiovasculaire puis un état de choc.

Contrairement à l'acidocétose, on ne retrouve pas ici de signes d'acidose métabolique, pas de dyspnée de Kussmaul.

2.3. Polyurie et absence de cétose

C'est une polyurie osmotique qui contraste avec l'état de déshydratation du patient. Longtemps conservée, elle ne cesse qu'avec la survenue du collapsus. La réalisation d'une bandelette urinaire objective la glycosurie massive et l'absence de cétose notable (inférieure à une croix).

E. Explorations paracliniques

L'évaluation initiale au laboratoire de patients suspects de SHH devraient envisager la fréquence des facteurs déclenchants et les comorbidités sous-jacentes associées avec le SHH. Le bilan de base au laboratoire comprend la mesure du glucose sérique, azote uréique (BUN = *Blood Urea Nitrogen*), la créatinine, des électrolytes, les cétones sériques, l'osmolalité, l'analyse d'urine, la numération formule sanguine complète avec différentiel, et une gazométrie

artérielle s'il y a un trouble respiratoire ou si une acidose est suspectée. Les cultures bactériennes de l'urine et du sang sont presque toujours indiquées.

1. Glycémie ^[5]

L'hyperglycémie extrême définit le SHH, et le degré d'hyperglycémie est généralement proportionnel au degré de déshydratation et de l'osmolalité. Une glycémie supérieure à 600 mg/dL, et souvent bien plus de 1000 mg/dL, sont présents.

2. Osmolalité ^[5]

Le second critère diagnostique est l'hyperosmolalité. L'osmolalité est mesurée directement dans le laboratoire par la détermination du point de congélation du sérum. Elle peut être approximativement calculée par la formule:

$$\text{Osmolarité} = [2 \times \text{Na (mEq/L)}] + \frac{\text{glucose } (\frac{\text{mg}}{\text{dL}})}{18} + \frac{\text{BUN } (\frac{\text{mg}}{\text{dL}})}{2,8}$$

Parce que la densité de l'eau est de 1kg/L, l'osmolarité (en Osm/L) est à peu près équivalente à l'osmolalité (en Osm/kg) dans les systèmes à base d'eau avec une variation de température minimale (par exemple, le corps humain) et ils sont souvent utilisés indifféremment. Cette valeur calculée peut être comparée à la valeur mesurée pour déterminer tout écart osmolaire. Ce calcul de l'osmolarité, cependant, inclut l'urée, qui est librement diffusable à travers les membranes cellulaires, n'est donc pas osmotiquement active, et n'est pas important dans la pathogenèse du SHH. Un calcul plus utile est l'osmolarité effective, qui reflète la tonicité réelle, la pression osmotique d'une solution. L'osmolarité effective peut être calculée par la formule:

$$\text{Osmolarité effective (mOsm/L)} = 2 \times [(\text{Na}) + (\text{K})] + \frac{\text{glucose}}{18}$$

La mesure de l'osmolarité effective est importante pour guider un choix optimal de la solution de remplissage. Ainsi, une azotémie et un BUN élevés peuvent masquer une hypotonicité réelle du liquide extracellulaire et peuvent conduire à l'administration inappropriée des liquides hypotoniques. L'osmolarité sérique normale varie de 275 à 295 mOsm/L. Les niveaux au dessus de 320 mOsm/L peuvent impliquer une certaine altération de la fonction cognitive, et les patients avec un coma causé par le SHH ont presque toujours des valeurs de 340 mOsm/L ou plus. Rarement, l'osmolarité sérique peut être supérieure à 400 mOsm/L. Comme en témoigne la formule, le sodium sérique contribue effectivement plus à l'osmolarité effective que le glucose, et la plupart des cas de coma est associée à une hypernatrémie.

3. Natrémie ^[5]

Le sodium mesuré peut être faible, normale ou élevée, en dépit d'un épuisement total du sodium du patient (**Figure 3A, 3C**). Parce que le glucose déplace osmotiquement l'eau dans l'espace extracellulaire, le sodium est dilué, et la valeur mesurée est diminuée à tort. La valeur de sodium mesurée doit être corrigée pour une valeur de sodium vrai que représente l'hyperglycémie en utilisant la formule:

$$\text{Natrémie corrigée (Na}^+_c) = 1,6 \times \frac{(\text{glucose}-100)}{100}$$

Ou calculée par la formule de Katz :

$$\text{Na}^+_c = \text{Na}^+ (\text{mmol.L}^{-1}) + [\text{glycémie (mmol.L}^{-1}) \times 0,3].$$

Cela reflète que la valeur de sodium sérique mesurée est diminuée d'environ 1,6 mEq pour tout 100 mg/dL augmentation de glucose au-delà de 100. La formule indiquée est la formule traditionnelle, même si une étude a

suggéré que la relation entre le glucose et le sodium est non linéaire, et qu'un facteur de correction plus précis dans les états hyperglycémiques extrêmes est de 2,4 mEq/L pour chaque 100 mg/dL. L'effet de dilution de l'hyperglycémie est contrecarré par la diurèse induite par une glycosurie, car l'eau est perdue plus que le sodium et le potassium. Une hyponatrémie légère ou un niveau de sodium normal suggère habituellement une déshydratation modérée. Si la concentration de sodium sérique est élevée malgré une hyperglycémie sévère, une perte d'eau importante se produit, et une contraction extrême du volume et une déshydratation sont présents. Les natrémies corrigées reflètent plus fidèlement l'état de déshydratation et sont utiles dans le suivi du traitement.

4. Kaliémie ^[4]

La kaliémie peut être, au début, normale, diminuée ou augmentée, mais dans tous les cas, le pool potassique est abaissé. Ainsi, même si la kaliémie est normale ou élevée initialement, une hypokaliémie sévère peut apparaître en cours de traitement, si l'apport de potassium n'a pas été réalisé précocement dès l'institution de l'insulinothérapie. Les mêmes anomalies sont présentes avec le phosphore et le magnésium.

5. Autres mesures en laboratoire ^[5]

La réserve de phosphate et de magnésium sera diminuée comparablement à celle du potassium, bien que les niveaux sériques puissent être hauts ou normaux. Les conséquences cliniques de carence en magnésium ou de phosphate ne sont pas aussi importantes que celles de potassium dans le contexte d'un traitement immédiat aux urgences. Les taux tendent à se normaliser au cours du traitement, et il n'y a aucune preuve que la substitution soit nécessaire, sauf si les niveaux sont extrêmement faibles.

La déshydratation peut entraîner une élévation des taux plasmatiques du calcium, des protéines, de l'amylase, de la lactate-déshydrogénase, des transaminases et de la créatine-kinase. Les états pathologiques sous-jacents associés à ces niveaux doivent être exclus, toutefois.

Les patients présentent souvent une azotémie pré-rénale, et le ratio initial BUN-créatininémie peut dépasser 30:1.

La leucocytose est souvent présente secondaire au stress, à la démarginalisation, et à l'hémoconcentration. L'infection, cependant, doit être écartée comme cause de toute élévation marquée du nombre de globules blancs. Le taux d'hémoglobine et l'hématocrite peuvent être élevés en raison des fausses hémoconcentrations, et l'anémie doit être suspectée chez un patient avec un taux d'hématocrite normal à l'examen.

Une légère acidose métabolique à trou anionique élevé, caractérisée par un pH artériel au-dessus de 7,3 et un taux de bicarbonate supérieur à 15 est commun dans le SHH. Cette acidose peut être multifactorielle, favorisée par la déshydratation, insuffisance rénale, le jeûne, ou une légère acidose lactique. Les vomissements ou l'utilisation de diurétiques thiazidiques peuvent entraîner une alcalose métabolique qui peut masquer le degré d'acidose. Si l'acidose est sévère, l'acidose lactique causée par l'hypovolémie et la diminution de la perfusion, l'infection sous-jacente, ou une autre maladie concomitante grave (par exemple une ischémie intestinale) devront être considérées. La mesure artérielle des gaz du sang apporte une aide au diagnostic devant une situation compliquée d'acidose et d'alcalose associée. Bien que le SHH soit décrit comme un état hyperosmolaire non cétosique, il y a souvent une certaine élévation de cétones

sériques, y compris β -hydroxybutyrate, qui sont liés essentiellement à la pénurie cétosique et à la déshydratation.

Une analyse urinaire est toujours indiquée et peut montrer un certain degré de cétonurie aussi. Une protéinurie brute suggère la présence d'une maladie rénale sous-jacente.

6. Bilans radiologiques ^[5]

La radiographie thoracique initiale peut être faussement négative pour une pneumonie, à la lumière de l'état de déshydratation, et une cardiomégalie dans ce cadre suggère une cardiomyopathie probable. Un électrocardiogramme est toujours indiqué afin de rechercher des signes d'ischémie et d'infarctus, et les changements liés aux carences aiguës en électrolytes.

Une tomodensitométrie cérébrale afin d'exclure une pathologie intracrânienne est indiquée en raison de la présence fréquente d'un trouble de conscience. Une ponction lombaire et des études toxicologiques doivent être effectuées si nécessaire.

F. Complications

1. Naturelles

1.1. Complications thromboemboliques ^[4]

Il s'agit de thromboses veineuses pouvant atteindre tous les organes, en particulier le cerveau (sinus caverneux), mais aussi de thromboses artérielles. Elles sont attribuées à l'hypercoagulabilité observée dans les hypertonies plasmatiques et aux épisodes hypotensifs.

1.2. Collapsus ^[3]

Il menace le patient à très court terme. Il peut s'installer brutalement lorsque les mécanismes de compensation sont dépassés. Il conditionne le pronostic du coma hyperosmolaire en entraînant des défaillances multiviscérales par bas débit, comme des insuffisances rénales oligo-anuriques par tubulopathie aigue.

1.3. Déplétion potassique ^[3]

Il existe toujours une déplétion potassique par diurèse osmotique.

1.4. Infections ^[3]

En plus des infections ayant déclenché le syndrome, surviennent les infections de décubitus, les infections pulmonaires liées aux troubles de la conscience.

1.5. Autres complications

Il existe également des obstructions canalaire dues à l'épaississement des sécrétions entraînant des bouchons muqueux, au niveau bronchique, responsables d'atélectasies, et au niveau pancréatique, responsables de quelques cas de pancréatite aigue secondaire, ainsi qu'au niveau des glandes salivaires ^[3].

Les hémorragies cérébrales à type de pétéchies intraparenchymateuses, ou d'hémorragies ou d'hématomes sous-duraux sont directement en rapport avec le gradient osmotique transmembranaire et l'issue d'eau des cellules qui entraîne une diminution des pressions intracrâniennes et déchire les parois vasculaires ^[4].

Une rhabdomyolyse serait observée dans 50 % des SHH. Elle augmente le risque d'insuffisance rénale aiguë ^[4].

2. Iatrogènes

2.1. Œdème cérébral ^[4]

L'œdème cérébral apparaît en cas de correction trop rapide de l'hypertonie plasmatique. Sa prévention passe par la normalisation lente de la glycémie, surtout si les troubles de la conscience sont absents. La baisse trop rapide de l'osmolarité plasmatique pourrait conduire au développement d'une myélinolyse centropontine.

2.2. Collapsus ^[3]

Il peut être précipité par une insulinothérapie trop brutale si la correction de la déplétion sodée a été insuffisante. L'insuline, en favorisant l'entrée du glucose dans la cellule, entraîne également un déplacement d'eau vers le secteur intracellulaire aggravant l'hypovolémie efficace.

2.3. Déplétion potassique ^[3]

Elle est majorée par une insulinothérapie à forte dose en favorisant le transfert de potassium à l'intérieur des cellules, vraisemblablement par activation de la pompe Na-K-ATPase.

2.4. Infections ^[3]

L'hyperglycémie majeure favorise les infections secondaires sur sonde urinaire, cathéter central ou périphérique.

2.5. Hypoglycémie ^[3]

C'est une complication fréquente iatrogène, qui se produit surtout en cas de surdosage en insuline et de contrôles glycémiques trop espacés. Elle doit être prévenue par l'utilisation de solutés glucosés à 5, voire 10 % en cas de glycémie

inférieure à 2,5 g/L dans les 24 premières heures et par une adaptation du débit d'insuline aux glycémies capillaires.

2.6. Autres ^[4]

Les pneumopathies d'inhalation peuvent se développer s'il existe des troubles de la déglutition lorsqu'ils sont associés aux troubles de la conscience.

L'hypophosphatémie s'observe en cas d'administration d'insuline à forte dose sans supplémentation suffisante. L'hypophosphatémie expose au risque d'insuffisances cardiaque, respiratoire et de rhabdomyolyse.

G. Pronostic

Le pronostic d'ensemble reste sombre même si la mortalité semble être passée de plus de 50 % il y a 20 ans, à près de 15 à 20 % dans les séries les plus récentes. La gravité tient en grande partie à l'âge et au terrain souvent fragilisé des patients, ainsi qu'à la cause déclenchante (**Tableau II**). Les facteurs de mortalité clinico-biologiques sans rapport avec le terrain et la cause sont : une pression artérielle basse, un taux élevé d'urée et d'osmolalité. Mais seul l'âge élevé est retrouvé comme facteur indépendant de mortalité lors d'analyses multivariées.

Après la phase aiguë, les décès surviennent plus par complications infectieuses ou thromboemboliques.

Tableau II :

Facteurs de mortalité du coma hyperosmolaire

Liés au facteur déclenchant

- choc septique (30% des décès)
- accident vasculaire cérébral
- infarctus du myocarde

Liés au terrain

- âge
- terrain cardiovasculaire précaire

Liés au coma hyperosmolaire

- hypotension
- coma hyperosmolalité importante (> 370 mOsm/kg)
- urée sanguine élevée

Source : Borot S., Kleinclauss C., Penfronis A. Coma hyperosmolaire. EMC (Elsevier Masson SAS Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-366-H-30, 2007.

H. Traitement

La priorité est avant tout de restaurer le volume du SEC et tout particulièrement la volémie circulante de façon à préserver l'oxygénation tissulaire. En ce sens le traitement du SHH implique une approche en cinq volets ^[6]:

- une réhydratation par voie intraveineuse,
- un apport des électrolytes (K^+ ...),
- une administration d'insuline par voie intraveineuse,
- un diagnostic et la gestion de précipitation et de la coexistence de problèmes,
- et la prévention.

Un algorithme basé sur des preuves de l'ADA (*American Diabetes Association*), qui résume la gestion des adultes avec un SHH est montré dans la **figure 5** ^[7].

Les patients doivent être gérés dans une unité de soins intensifs

- s'ils ont une défaillance cardiovasculaire,
- s'ils sont incapables de maintenir une voie aérienne,
- s'ils ont une obnubilation ou des symptômes abdominaux aigus,
- ou s'ils ne peuvent pas être surveillés de manière adéquate dans un service de médecine générale ^[8].

La normalisation de la glycémie n'est pas un objectif prioritaire, car un traitement précoce de l'hyperglycémie avant d'avoir rétabli la volémie expose à la survenue d'un collapsus sévère (**Figure 6**).

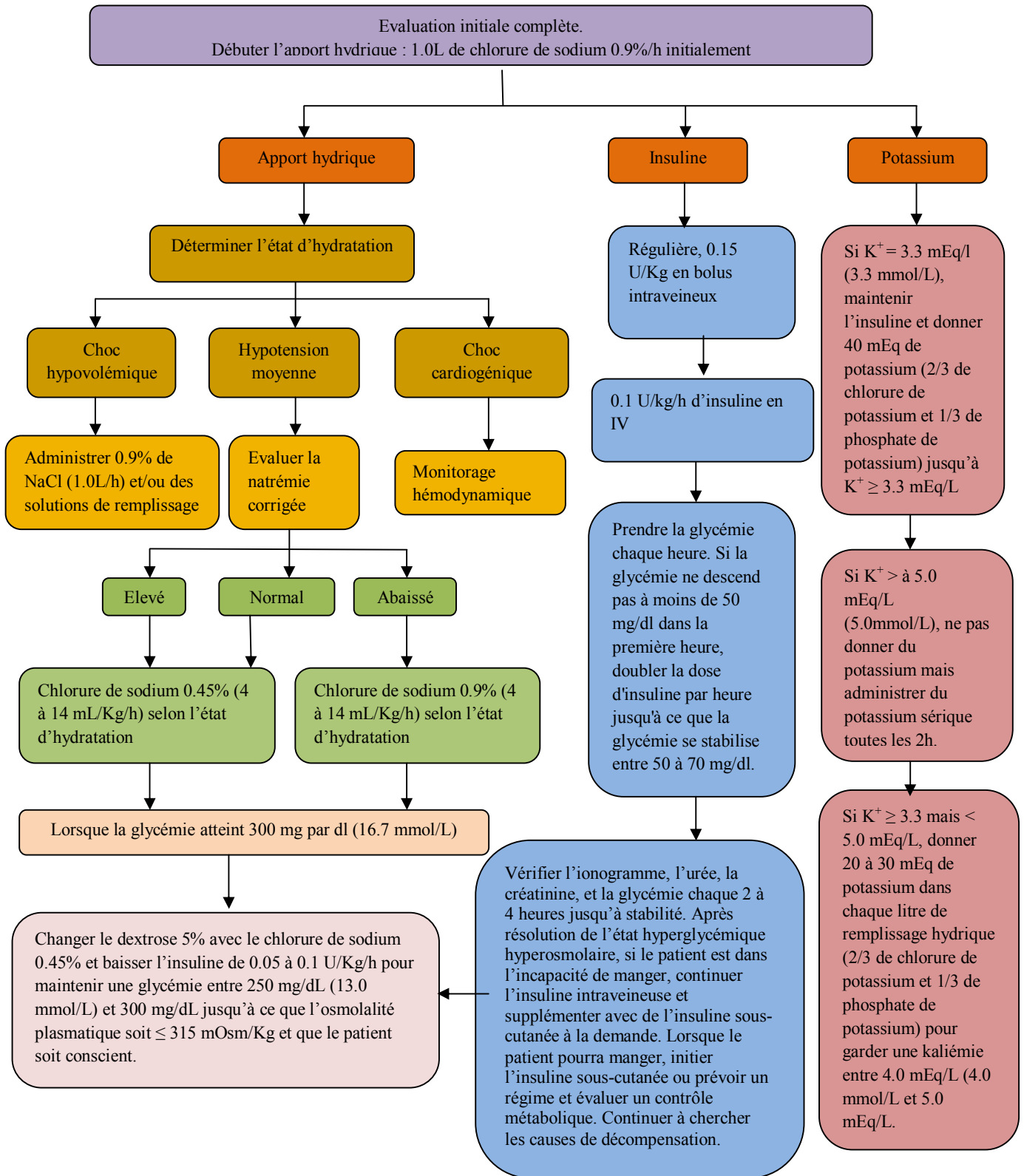


Figure 5 : Protocole de prise en charge des patients adultes de l'état hyperglycémique hyperosmolaire. [3, 7]

1. Restauration de la volémie et de l'équilibre hydro-sodé ^[4]

L'expansion volémique passe par la correction du déficit sodé. Le choix du soluté et ses modalités d'administration demeurent discutés. Certains débutent le traitement par du sérum salé isotonique (0,9 %), 1 à 2L en 1 à 2 heures, de manière à rétablir le pool hydro-sodé plasmatique. Ce soluté permet à la fois l'expansion volémique et la baisse de la tonicité plasmatique, puisqu'en présence d'une hypertonie plasmatique, le sérum salé à 0,9 % est hypotonique. Le relais par du sérum salé hypotonique à 0,45 % est pris dans un second temps, après avoir rétabli une volémie satisfaisante. L'administration exclusive d'emblée de sérum salé hypotonique à 0,45 % n'est envisageable qu'en cas de surcharge hydro-sodée chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique oligoanurique. D'autres auteurs réalisent l'expansion volémique par des macromolécules suivie de la perfusion de sérum salé hypotonique. Dans tous les cas, il faut contrôler la rapidité de correction des volumes hydriques extra et intracellulaires.

L'ajustement thérapeutique est fait essentiellement sur la réponse clinique du patient. La quantité totale de liquide à perfuser dépend du déficit hydrique total du patient (le plus souvent 10 à 15L). La moitié sera perfusée dans les 12 premières heures à une vitesse d'environ 500 mL.h⁻¹, le restant sur les 24-48 heures suivantes. L'estimation des pertes hydriques par des formules reste imprécise, de sorte que la quantité et la vitesse de perfusion du liquide hypotonique doivent être ajustées sur les données cliniques et biologiques répétées (initialement toutes les 2 heures). Quelque soit le protocole thérapeutique choisi, la décroissance de l'osmolarité plasmatique ne doit pas dépasser 5 mOsm.L⁻¹. h⁻¹ s'il existe des troubles neurologiques. Elle doit être

encore plus lente, d'environ $2,5 \text{ mOsm.L}^{-1}.\text{h}^{-1}$, et plus prudente chez le patient sans signes neurologiques, âgé ou ayant une pathologie cardiaque sous-jacente.

La réhydratation orale n'est jamais suffisante si les perturbations hydroélectrolytiques sont importantes. Chez les patients avec une insuffisance rénale chronique, la correction des troubles hydro-sodés nécessite une technique d'épuration extrarénale.

Cette restauration de la volémie et de l'équilibre hydro-sodé se fera par la surveillance de la diurèse, la pression veineuse centrale, et certaines constantes comme la tension artérielle et la fréquence cardiaque.

2. Restauration des pools potassique et phosphoré ^[4]

La réhydratation et l'insulinothérapie induisent une pénétration intracellulaire de potassium aggravant l'hypokaliémie. L'apport de potassium par voie intraveineuse doit donc se faire dès le début du traitement si la kaliémie de départ est normale ou basse, et en tout cas très rapidement dès la mise en route de l'insulinothérapie. La quantité préconisée est de l'ordre de $10 \text{ à } 30 \text{ mmol.L}^{-1}.\text{h}^{-1}$, en fonction de la quantité d'insuline administrée. Un des moyens simples de contrôler cette kaliémie est de maintenir dans le temps un rapport quantité totale de potassium en mmol.L^{-1} sur quantité totale d'insuline en UI (QK/QI) égal à 1. Pendant les premières heures, la surveillance repose sur un contrôle régulier de la kaliémie et surtout de l'ECG. L'administration de phosphore et de magnésium sera également nécessaire dans un second temps, en surveillant leur concentration plasmatique.

3. Insulinothérapie ^[4]

La seule hydratation corrige déjà en grande partie l'hyperglycémie par le biais d'une dilution, mais aussi en rétablissant la diurèse osmotique avec glycosurie. De ce fait, la persistance de l'hyperglycémie ne reflète pas forcément une « insulino-résistance », mais plutôt une altération du débit de filtration glomérulaire. L'insulinothérapie fait toujours appel à une insuline d'action courte, administrée par voie veineuse à la seringue automatique. Pour la plupart des patients, de faibles doses sont préconisées, en débutant par un bolus intraveineux de 0,1 à 0,2 UI.kg⁻¹ (soit 5 à 10 UI), suivi d'une administration continue de 3 à 5 UI.h⁻¹, adaptée en fonction de la glycémie. Cette posologie permet une décroissance lente de la glycémie (5,5 mmol.L⁻¹.h⁻¹) mettant à l'abri d'un collapsus sévère, d'une hypokaliémie, d'une hypophosphatémie ou d'un œdème cérébral. Tant qu'il existe une hypovolémie franche, l'insulinothérapie ne doit pas être débutée (**Figure 6**). L'insulinothérapie doit être précoce ou utiliser des doses plus importantes dans des situations particulières telles que l'insuffisance rénale chronique pour laquelle la réhydratation est limitée, l'hyperkaliémie sévère ou l'acidocétose associée. La glycémie sera contrôlée de façon horaire. Elle se fera par une glycémie capillaire (Dextro/h) pour adapter l'insulinothérapie. Dès qu'elle atteindra le seuil de 12-15 mmol.L⁻¹ (216 mg/dL – 270 mg/dL), le débit d'insuline sera diminué à 2-3 UI.h⁻¹ et associé à une perfusion de soluté glucosé à 5 %.

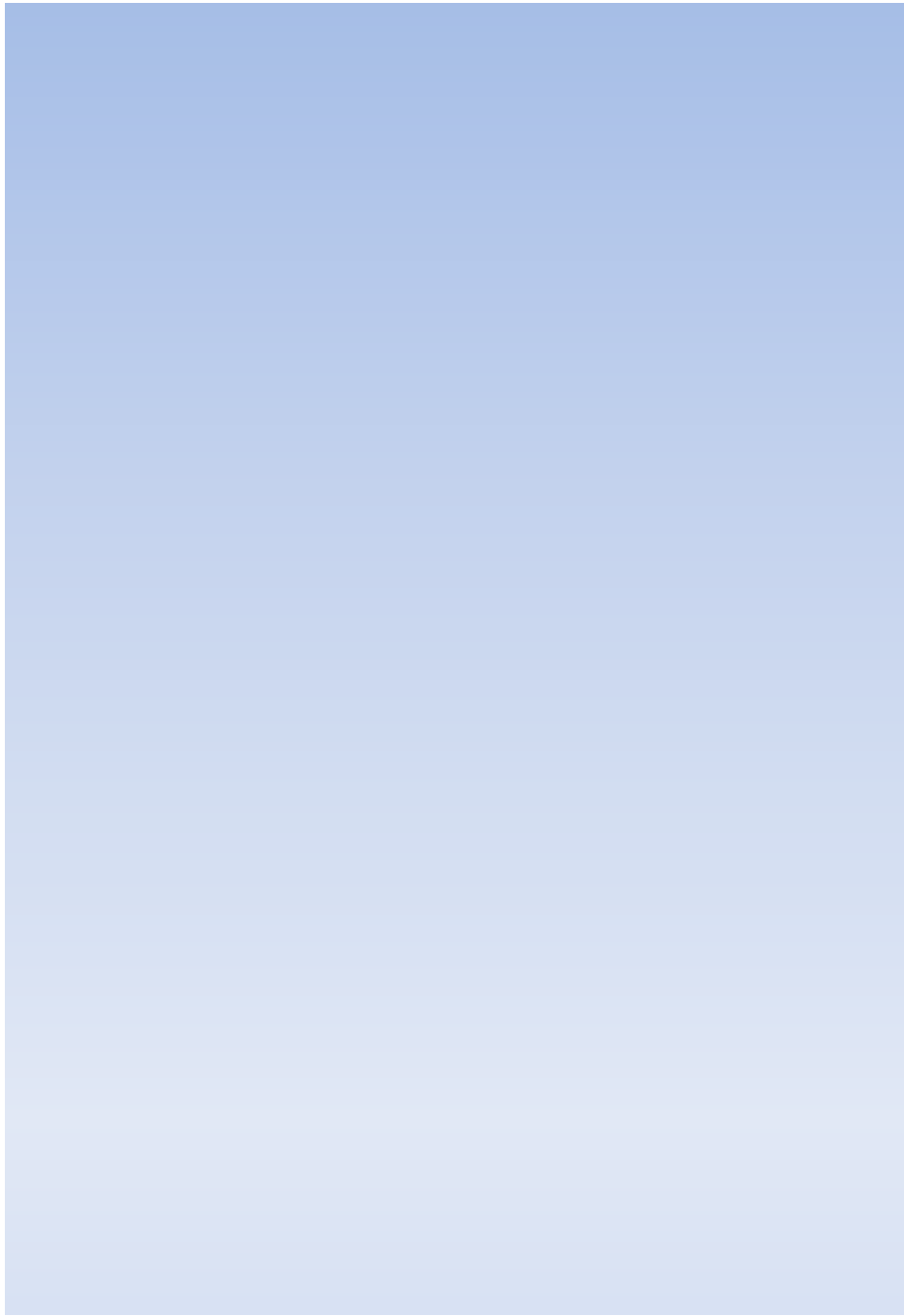


Figure 6 : Effet de l'insulinothérapie

A. Hypertonies plasmatiques, hyperglycémie avec déshydratation intracellulaire et fausse hyponatrémie

B. Polyurie osmotique en rapport avec l'hyperglycémie aggravant la déshydratation intracellulaire et conduisant à une hypovolémie (déshydratation extracellulaire)

C. L'apport d'insuline entraîne l'afflux de glucose et d'eau (18 molécules d'eau pour une molécule de glucose) du SEC vers le SIC, ce qui est à l'origine d'une diminution du SEC et d'une aggravation de l'hypovolémie.

SIC : secteur intracellulaire ; SEC : secteur extracellulaire ; MC : membrane cellulaire

Source : Jaouar H., Blay M., Raucoules-Aimé M. Le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (SHH). Méd/Thér 2002;8:181-187.

4. Identifier et traiter la cause

Bien que l'administration systématique d'antibiotiques pour tous les patients avec suspicion d'infection ne soit pas recommandée, une antibiothérapie est justifiée en attendant les résultats de culture chez les patients âgés ou chez ceux présentant une hypotension. Selon une étude ^[9], des niveaux élevés de protéine C réactive et l'interleukine-6 sont des marqueurs précoces de la septicémie chez les patients atteints d'un état hyperglycémique hyperosmolaire.

Il est également important d'examiner tous les médicaments qui peuvent avoir précipité ou aggravé l'événement, et interrompre ou réduire la posologie de tout agent soupçonné. Une enquête sur d'autres causes peut être effectuée comme indiqué, après avoir examiné la liste des facteurs précipitants énumérés dans le **Tableau I**.

5. Complications du traitement ^[10]

Les complications d'un traitement inadéquat comprennent des occlusions vasculaires (par exemple, l'occlusion de l'artère mésentérique, l'infarctus du myocarde, le syndrome de bas débit, et une coagulopathie intravasculaire disséminée) et une rhabdomyolyse. L'hyperhydratation peut conduire à un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte et induire un œdème cérébral, ce qui est rare mais souvent mortel chez les enfants et les jeunes adultes. L'œdème cérébral doit être traité par voie intraveineuse de mannitol (Osmitol®) à une dose de 1 à 2 g par kg pendant plus de 30 minutes et la dexaméthasone (Decadron®) par voie intraveineuse. Le ralentissement de la correction de l'hyperosmolarité chez les enfants peut empêcher l'œdème cérébral.

6. Prévention ^[10]

Le patient et une autre partie responsable doivent être engagés dans un important effort d'éducation qui encourage l'adhésion à la surveillance de la glycémie et de la conformité avec les médicaments prescrits. Il est particulièrement important que le patient ait accès à un approvisionnement en eau adéquat. Si le patient vit seul, un membre de la famille ou un ami doit vérifier quotidiennement le patient, surveiller tout changement de l'état mental et aviser le médecin si cela se produit. Dans les foyers de soins, les recommandations ci-dessus doivent être suivies et le personnel du foyer de soins infirmiers doit être éduqué sur les signes et symptômes du SHH et l'importance de l'apport hydrique et une surveillance adéquate.



*III. Thrombophlébites
cérébrales*



A. Introduction [11]

La thrombose veineuse cérébrale (TVC) à savoir la thrombose des veines intracrâniennes et des sinus, est un type rare de maladie cérébro-vasculaire qui touche environ 5 personnes par million et représente 0,5% de tous les accidents vasculaires cérébraux. La thrombose veineuse cérébrale a d'abord été reconnue au début du 19^{ème} siècle et elle a longtemps été considéré comme étant un trouble infectieux qui affecte communément le sinus sagittal supérieur et qui abouti à un déficit focal bilatéral ou alterne, des convulsions et un coma, ce qui conduit généralement à un décès. A cette époque, la TVC était souvent diagnostiquée à l'autopsie et généralement montrait des lésions hémorragiques, ce qui, par analogie avec les accidents vasculaires cérébraux artériels, a permis de contre-indiquer l'utilisation d'héparine.

Au cours des 25 dernières années, l'utilisation généralisée de la neuro-imagerie a aidé au diagnostic précoce de la TVC et a donc complètement modifié les informations que nous avons actuellement sur ce trouble. La TVC est maintenant reconnu comme un trouble non septique avec différentes présentations cliniques avec une issue généralement favorable et une mortalité nettement inférieure à 10%. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'angiographie sont les meilleurs moyens de diagnostic et l'héparine est le traitement de première ligne.

Cependant, le diagnostic de la TVC est encore couramment négligé ou retardée en raison de la remarquable diversité de ses signes cliniques, les modes d'apparition, et les signes de neuro-imagerie. De plus, aucune étiologie ne peut être trouvée dans environ 15% des cas, l'issue individuelle peut encore être difficile à prédire, et le désordre peut parfois empirer malgré l'anticoagulation.

La TVC reste donc un défi diagnostique et thérapeutique. Ces dernières années, certains progrès ont été réalisés soit à partir de différentes études qui portaient sur la clinique, l'IRM, la génétique, ou les aspects thérapeutiques.

B. Rappel anatomique

Le sang veineux de l'encéphale se draine par les veines cérébrales superficielles et profondes. Les veines superficielles, variables en nombre et en siège, drainent le sang de la majeure partie du cortex, à l'exception de la face interne des lobes temporaux et des lobes occipitaux.

Les veines profondes, constantes, constituent des repères anatomiques et drainent le sang des noyaux gris du diencéphale et de la substance blanche profonde des hémisphères. Les veines de la fosse postérieure sont variables dans leur trajet.

Les veines cérébrales se drainent dans les sinus dure-mériens : sinus sagittal supérieur (SSS) et sinus latéraux (SL) pour les veines superficielles, sinus droit et sinus latéraux pour les veines profondes. Le sinus caverneux reçoit le sang veineux de la majeure partie de la face et de l'étage antérieur du crâne. Il se draine dans les SL par l'intermédiaire des sinus pétreux inférieur et supérieur. Les sinus dure-mériens sont anastomosés entre eux ainsi qu'avec le système veineux extracrânien, et se drainent ensuite vers les deux veines jugulaires internes.

1. Veines cérébrales ^[12]

La vascularisation veineuse de l'encéphale comprend un riche réseau de veines superficielles et profondes se drainant dans les sinus veineux de la dure-mère. Elles ne possèdent pas de valves. Ceci explique la possibilité d'un flux rétrograde. Les réseaux veineux et artériels ne sont pas superposables.

1.1. Veines cérébrales superficielles (figure 7)

Les veines cérébrales superficielles sont anatomiquement extrêmement variables. Elles drainent le sang veineux de la majeure partie du cortex, à l'exception des faces internes des lobes temporaux et occipitaux.

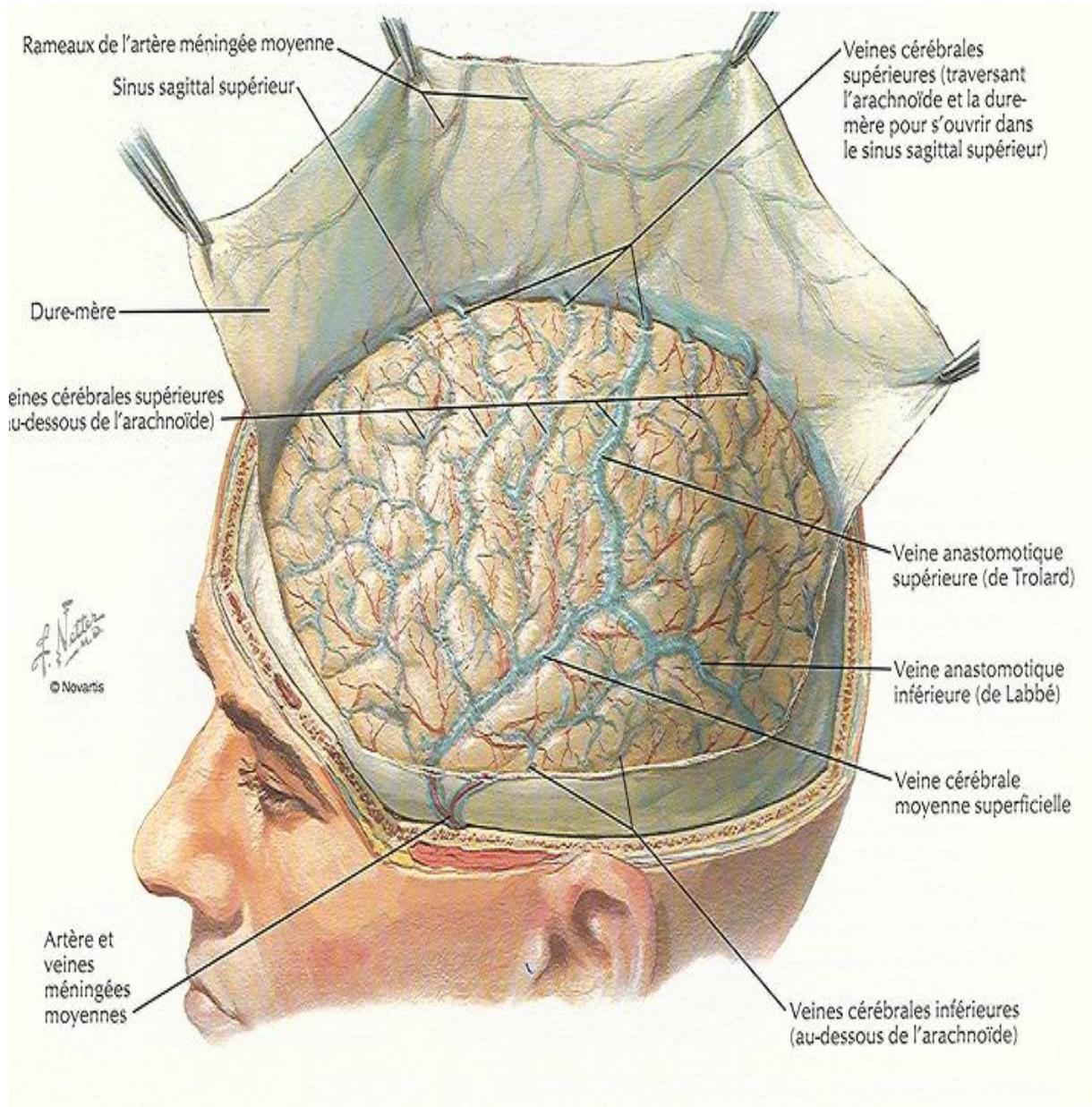


Figure 7 : Veines cérébrales superficielles

Source : Frank H. Netter, M. D., Atlas d'anatomie humaine, 4^{ème} édition, Edition Masson, 2008

a. Veines cérébrales superficielles supérieures

Elles collectent le sang veineux provenant des faces externes et internes des hémisphères frontaux et pariétaux. Ces veines s'abouchent dans le SSS à peu près à angle droit, sauf pour les veines corticales postérieures, volumineuses, qui se présentent selon un axe opposé au flux sanguin dans le SSS. On note, au niveau de la région pariétale, l'existence de la grande veine anastomotique de Trolard unissant le SSS à la veine sylvienne superficielle et au sinus caverneux.

b. Veine superficielle moyenne ou sylvienne superficielle

Elle draine les lobes temporal et pariétal adjacents à la vallée sylvienne. Elle se termine au niveau du sinus caverneux. Elle s'anastomose avec le SSS par l'intermédiaire de la grande veine anastomotique de Trolard et avec le SL par l'intermédiaire de la veine anastomotique inférieure de Labbé.

c. Veines cérébrales superficielles inférieures

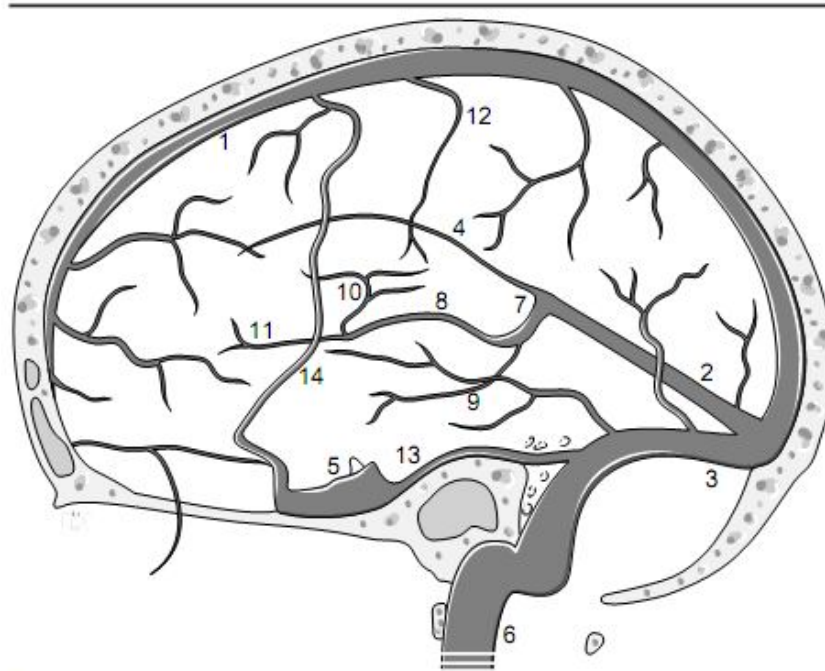
Elles drainent la face inférieure des hémisphères cérébraux.

1.2. Veines cérébrales profondes

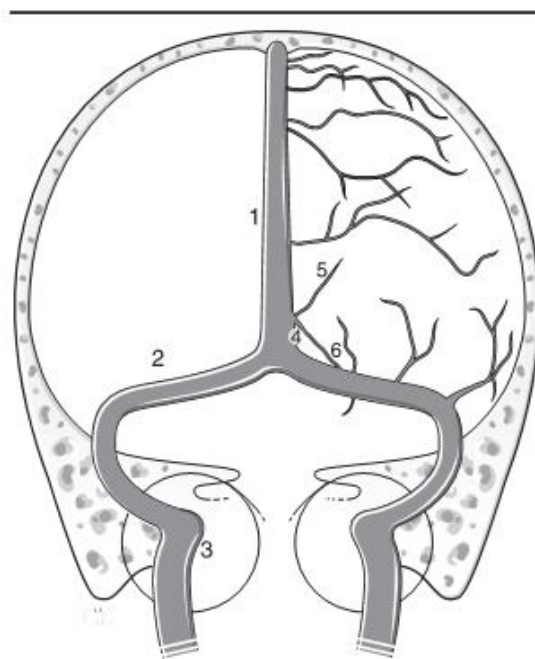
Elles ont une remarquable constance anatomique.

a. Veines cérébrales internes (figure 8)

Elle naît de l'union, au niveau du foramen interventriculaire (dit de Monro), de la veine septale, de la veine thalamostriée et de la veine choroïdienne supérieure. Elle chemine dans l'épaisseur de la toile choroïdienne supérieure. Elle chemine dans l'épaisseur de la toile choroïdienne du 3^{ème} ventricule le long de la face supérieure médiane du thalamus. Elle reçoit alors de nombreuses veines sous-épendymaires. Les deux veines cérébrales internes cheminent côte à côte et s'unissent pour former la grande veine cérébrale de Galien. Les veines cérébrales internes drainent les noyaux gris du diencéphale et la substance blanche profonde des hémisphères cérébraux.



a Sinus et veines cérébrales de profil. 1. Sinus sagittal supérieur ; 2. sinus droit ; 3. sinus latéral ; 4. sinus sagittal inférieur ; 5. sinus caverneux ; 6. veine jugulaire interne ; 7. ampoule de Galien ; 8. veine cérébrale interne ; 9. veine basilaire ; 10. veine thalamostriée ; 11. veine septale ; 12. veine corticale pariétale ; 13. sinus pétreux supérieur ; 14. veine de Labbé (anastomose corticale frontotemporale).



b Sinus et veines cérébrales de face. 1. Sinus sagittal supérieur ; 2. sinus latéraux ; 3. golfe de la jugulaire ; 4. sinus droit ; 5. veine thalamostriée ; 6. veine basilaire.

Figure 8 (a et b): sinus et veines cérébrales de profil (vue de face et de profil)

Source : Crassard I., Ameri A., Rougemont D. et Boussier M. G. Thromboses veineuses cérébrales. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-046-R-10, 2003.12 p.

b. Veines basilaires (ou veine basale de Rosenthal) [figure 8]

Elle est formée par la jonction de petites veines qui proviennent de la face inférieure du lobe frontal, de l'insula et des noyaux gris centraux qui se rejoignent à la pointe du lobe temporal au niveau de la face inférieure de l'espace perforé antérieur. Elle se dirige en arrière en contournant la face latérale du pédoncule cérébral puis entre dans la citerne quadrigéminal pour se jeter dans la grande veine cérébrale de Galien.

c. Grande veine cérébrale de Galien (figure 8)

Elle mesure 1cm de longueur et 0,5cm de diamètre. Elle reçoit de nombreuses afférences veineuses :

- Les veines cérébrales profondes (ventriculaires, sous-épendymaires, thalamiques, choroïdiennes, cérébrales internes, cisternales) ;
- Les veines corticales superficielles (temporales, occipitales internes et inférieures) ;
- Les veines cérébelleuses supérieures (précentrale, vermiennes supérieures).

d. Veines de la fosse postérieure (figure 8)

Elles peuvent être divisées en trois groupes : supérieur se drainant dans la veine de Galien, antérieur se drainant dans le sinus pétreux, et postérieur se drainant dans le torcular ou les sinus latéraux. Elles sont variables dans leur trajet et le diagnostic de leur occlusion est très difficile.

2. Sinus duraux (figure 9, 10) [12]

Ils sont situés dans un dédoublement de la dure-mère. Ils drainent le sang veineux du cerveau vers les veines jugulaires internes. Seuls les principaux sinus sont décrits.

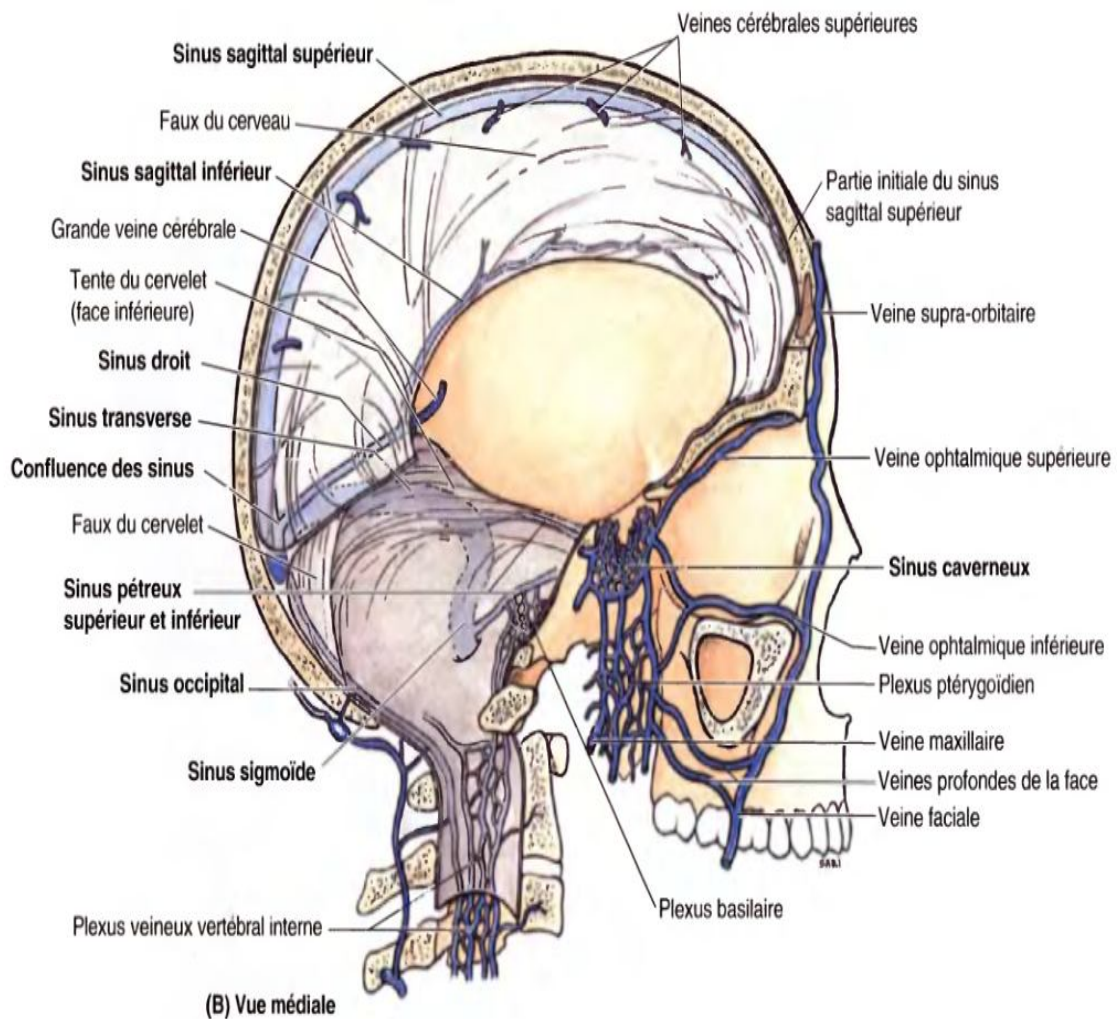
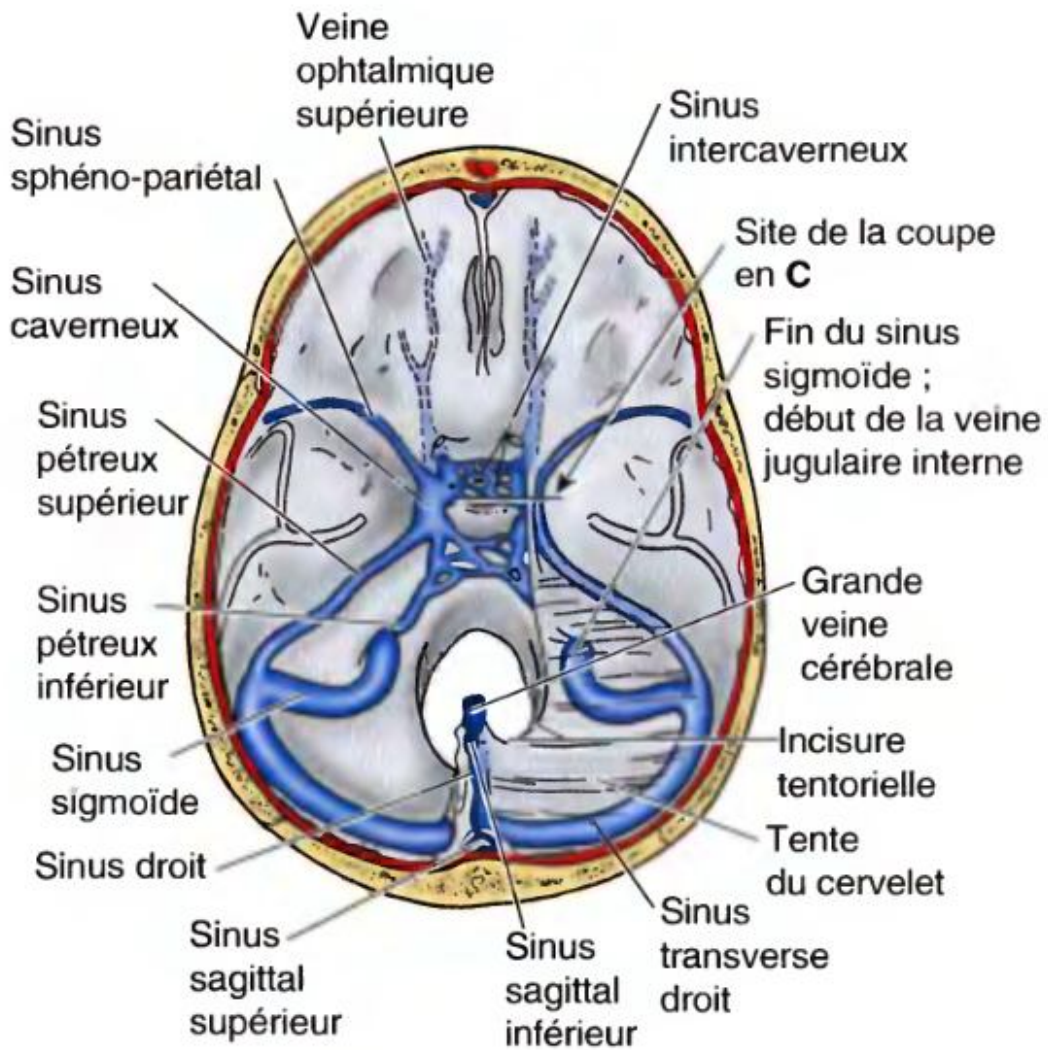


Figure 9 : Sinus veineux de la dure-mère et leurs communications sur une vue médiale.

Source: Keith L. Moore et Arthur F. Dalley, Anatomie médicale: Aspects fondamentaux et applications cliniques, 5ème Edition, Editions De Boeck Université, 2007.



(B) Vue supérieure

Figure 10 : sinus veineux de la dure mère et leurs communications sur une vue supérieure.

Source : Keith L. Moore et Arthur F. Dalley, Anatomie médicale: Aspects fondamentaux et applications cliniques, 5ème Edition, Editions De Boeck Université, 2007.

2.1. Sinus de la base

Le sinus caverneux est pair et symétrique. Il s'étend de part et d'autre de la selle turcique, sur les parois latérales du corps du sphénoïde. Sa section a un aspect alvéolaire car il est cloisonné par de nombreuses trabécules fibreuses. Il est volumineux et correspond au confluent veineux antérieur. Il contient l'artère carotide interne, les nerfs abducens, oculomoteur, trochléaire, ophtalmique et maxillaire. Il permet le drainage veineux de la majeure partie de la face et l'étage antérieur.

Les sinus caverneux sont très souvent concernés par les infections de la face ou de la cavité sphénoïdale. Leur atteinte est donc habituellement en rapport avec une cause infectieuse, contrairement à celle des autres sinus. Ils sont bien visualisés sur l'IRM ou le scanner mais rarement injectés sur l'angiographie.

Il reçoit :

- les veines ophtalmiques ;
- la veine centrale de la rétine ;
- le sinus sphéno-pariétal qui longe le bord postérieur de la petite aile du sphénoïde ;
- le sinus intracaverneux unissant les deux sinus caverneux ;
- le sinus occipital transverse ou plexus basilaire ;
- la veine cérébrale moyenne superficielle.

Le sang veineux, après son passage dans le sinus caverneux, est acheminé vers les SL et la veine jugulaire interne par :

- les sinus pétreux supérieur et inférieur ;

- le sinus pétro-occipital ;
- le sinus carotidien

2.2. Sinus de la voûte

a. Sinus sagittal supérieur (SSS)

Situé dans l'insertion supérieure de la faux du cerveau, il la parcourt d'avant en arrière depuis l'apophyse crista-galli jusqu'à la protubérance occipitale interne, où il s'unit au sinus droit et aux sinus latéraux pour former le torcular (ou pressoir d'Hérophile). Sa partie antérieure est souvent grêle et peut être remplacée par deux veines frontales parasagittales se rejoignant derrière la suture coronale. Il reçoit la plus grande partie des veines drainant les faces externes et internes de l'hémisphère, mais aussi des veines méningées et diploïques qui communiquent par l'intermédiaire des veines émissaires avec les veines du cuir chevelu. Ceci explique certaines observations de thrombose du SSS après infection cutanée ou contusion du scalp. Le SSS et d'autres sinus jouent un rôle important dans la circulation du liquide céphalorachidien (LCR) car ils communiquent latéralement par l'intermédiaire de lacunes veineuses avec les villosités arachnoïdiennes (granulations de Pacchioni) qui constituent un des principaux sièges de résorption du LCR. Il existe ainsi une relation directe entre la pression veineuse intracérébrale et la pression du LCR, de sorte qu'en cas de thrombose du SSS ou des SL apparaît fréquemment une hypertension intracrânienne.

b. Sinus sagittal inférieur

Il est impair et médian. Il est souvent grêle et occupe le bord libre de la faux du cerveau. Il croît d'avant en arrière. Il se jette dans l'extrémité antérieure

du sinus droit. Il reçoit des veines de la face médiale de l'hémisphère, de la faux du cerveau et du corps calleux.

c. Sinus droit

Il est impair et médian. Il s'étend sur toute la longueur de la base de la faux du cerveau. Sectionné, il a la forme d'un triangle dont la base répond à la partie moyenne de la tente du cervelet. Il draine les veines cérébrales profondes, la veine de Galien, la veine cérébelleuse médiane supérieure, le sinus sagittal inférieur. Il rejoint le torcular en arrière.

d. Torcular ou confluent veineux postérieur ou pressoir d'Hérophile

Il est situé au niveau de la protubérance occipitale interne. Il est formé par la confluence du SSS, du sinus droit et du sinus occipital inférieur. Il donne naissance aux deux SL.

e. Sinus latéraux

Au nombre de deux, ils naissent de la division du SSS au niveau du torcular. Ils présentent deux segments : le premier ou sinus transverse, horizontal, est compris dans un dédoublement de l'insertion de la tente du cervelet et se termine à l'angle postéro-supérieur du rocher. Le deuxième, ou sinus sigmoïde, parcourt une portion située au bord postérieur de la face endocrânienne de la mastoïde et se termine au golfe de la jugulaire.

Les SL drainent le sang du cervelet, du tronc cérébral et de la partie postérieure des hémisphères. Ils reçoivent également quelques-unes, moyennes, qui peuvent être une voie de transmission d'une infection de voisinage (otite, infection oto-rhino-laryngologique). Il existe de nombreuses variations anatomiques des SL pouvant conduire au diagnostic erroné de thrombose. Le SL

droit, plus large que le gauche, est souvent la prolongation directe du SSS. Une absence isolée de remplissage d'un sinus transverse est plus évocatrice d'une hypoplasie que d'une thrombose.

3. Veines diploïques ^[12]

Elles sont situées dans le diploé et s'anastomosent aux sinus de la dure-mère et aux veines de l'épicrâne. Il est possible de distinguer les veines diploïques frontale, temporale antérieure, temporale postérieure et occipitale qui se drainent respectivement dans la veine supra-orbitaire, le sinus sphéno-pariétal, et le sinus transverse pour les deux dernières.

C. Physiopathologie ^[12]

La triade de Virchow définit les principaux facteurs pathogènes impliqués dans la formation de thrombus : la stase veineuse, les troubles de l'hémostase, les anomalies pariétales. Il semble que l'hypercoagulabilité soit le facteur le plus déterminant. La présence de la mutation du facteur V de Leiden et celle de la mutation du gène de la prothrombine G20210A sont des facteurs de risque génétique des TVC.

Des facteurs morphologiques entrent également en ligne de compte. La configuration anatomique du drainage veineux des veines corticales dans le SSS peut expliquer la fréquence élevée de thrombus à ce niveau. Les veines corticales supérieures se drainent à contre-courant du flux sanguin à l'intérieur de ce sinus. Ces deux éléments augmentent les zones de turbulence sanguine, ce qui favorise la formation de thrombi. Les abouchements des veines corticales à contre-courant ont été également observés au niveau des sinus transverses.

Enfin, le processus infectieux favorise également l'apparition d'anomalies pariétales, de stase veineuse et de troubles de l'hémostase. La dissémination infectieuse au réseau d'aval se fait par voie anatomique. Les TVC infectieuses du SSS sont liées, par exemple, à des infections du cuir chevelu par l'intermédiaire d'une ostéite qui, par contamination de contiguïté, est à l'origine d'une thrombose des veines diploïques puis de sinus veineux durs. Les TVC des sinus transverses peuvent être causées par des infections otologiques ; ces sinus contribuent au drainage de l'oreille moyenne, de la cavité tympanique et de l'antre mastoïdien. Les thromboses du sinus caverneux sont, dans une grande majorité des cas, liées à une pathologie infectieuse maxillo-faciale. Par l'intermédiaire de la veine angulaire, le sang veineux peut être drainé de la veine faciale vers la veine ophtalmique supérieure puis vers le sinus caverneux. La veine angulaire est une anastomose entre le système de drainage facial et le système de drainage veineux cérébral. Les infections de la face peuvent se propager par cette voie vers le sinus caverneux.

Les conséquences neurologiques des TVC sont très variables. De nombreux facteurs sont en cause dans la genèse des lésions neurologiques. Il est possible de distinguer : l'augmentation de pression dans les sinus durs, la vitesse du flux sanguin dans la veine, la présence de veines de drainage collatérales, le degré d'occlusion, le développement d'un œdème vasogénique et cytotoxique, l'apparition d'un infarctus veineux ou d'une zone hémorragique. Tous ces facteurs sont liés. De façon schématique, l'occlusion des veines cérébrales peut se traduire par un infarctus presque toujours hémorragique, se présentant sous forme de pétéchies, parfois sous forme de véritable hématome intraparenchymateux. De plus, les lésions du parenchyme cérébral

s'accompagnent d'un œdème cytotoxique causé par l'atteinte membranaire des cellules et d'un œdème vasogénique causé par la rupture de la barrière hémato-encéphalique et la fuite de plasma dans les espaces interstitiels. La thrombose des sinus veineux entraîne une augmentation de la pression veineuse, diminuant ainsi l'absorption du liquide céphalorachidien (LCR), ce qui entraîne une augmentation de la pression intracrânienne. L'obstruction des voies de drainage du LCR étant localisée au niveau des villosités arachnoïdiennes, les ventricules cérébraux ne sont pas dilatés.

D. Aspects cliniques ^[11]

L'expression clinique des TVC est très polymorphe et souvent trompeuse, comme en témoigne la diversité des symptômes et des signes rencontrés (**tableau III**).

1. Mode de survenue

À la différence des accidents ischémiques artériels, le mode de survenue des TVC est extrêmement variable. Dans 50 % des cas, il est subaigu (> 48 heures, moins de 30 jours), mais il peut être aussi aigu (< 48 heures) dans 30 % des cas ou chronique (> 30 jours) dans 20 % des cas.

2. Symptomatologie

Les céphalées sont le symptôme le plus fréquent, présent dans environ 80 % des cas. C'est aussi, dans deux tiers des cas, le premier symptôme. Elles n'ont pas de caractéristiques particulières. Leur intensité va de la simple impression de tête lourde jusqu'à la céphalée en coup de tonnerre (avec ou sans hémorragie sous-arachnoïdienne), en passant par la céphalée typique et fréquente de l'hypertension intracrânienne.

La fréquence des autres symptômes varie selon les séries.

La fréquence de l'œdème papillaire est estimée entre 7 et 80 % des cas dans les séries récentes. Il peut se manifester par des éclipses visuelles ou une baisse d'acuité visuelle.

Les déficits focaux sont inauguraux dans 15 % des cas et sont présents au cours de l'évolution de la TVC chez près de la moitié des patients. Le type de déficit varie selon la topographie et l'extension de la thrombose. Les plus fréquents sont des déficits moteurs ou sensitifs, le plus souvent unilatéraux et prédominants au membre inférieur. Les troubles du langage, les atteintes des nerfs crâniens et les hémianopsies homolatérales sont plus rares. Les crises convulsives sont inauguraux dans 15 % des cas et surviennent au cours de l'évolution dans environ 40 % des cas. Ces crises prennent de nombreux aspects cliniques, mais se répartissent pour moitié de façon grossière entre crises généralisées et crises focales, l'association de ces deux types de crises n'étant pas rare. Rarement isolées, elles peuvent rester peu fréquentes ou réaliser un état de mal, et surtout, elles peuvent au cours de l'évolution varier de type ou toucher alternativement un côté ou l'autre. Les crises comitiales sont particulièrement fréquentes chez l'enfant (58 %), surtout chez le nouveau-né (71 %).

Les troubles de la conscience sont présents jusque chez la moitié des patients. Ils sont rarement inauguraux et plutôt un signe tardif.

D'autres signes tels qu'une incoordination cérébelleuse, une paraplégie ou des troubles psychiatriques peuvent également être présents mais sont plus rares. La présentation jadis classique de thrombose du SSS caractérisée par la survenue de déficits et/ou de crises comitiales bilatérales ou à bascule témoigne d'une forme évoluée et n'est actuellement que rarement rencontrée.

Tableau III : principaux symptômes et signes cliniques dans différentes séries (données exprimées en pourcentage)

	Milandre et al ^[13] n=20	Einhaupl et al ^[14] n = 70	Cantu et Barrinagarrementeria ^[15]		Tsai et al (1995) n = 29	Daif et al ^[16] n = 40	Ferro et al ^[17] n = 142	Bousser ^[18] (2001) n = 200
			Grossesse n = 67	Non n = 46				
Céphalées	75	91	88	70	31	82	92	85
Œdème papillaire	35	27	40	52	7	80	45	47
Déficit focal	80	66	79	76	31	27	42	42
Crises convulsives	25	48	60	63	10	10	37	41
Altération de la vigilance	25	56	63	59	93	10	13	29

Source : Crassard I., Ameri A., Rougemont D. et Bousser M.G. Thromboses veineuses cérébrales. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-046-R-10, 2003.

3. Regroupement syndromique

Les TVC ont une présentation clinique très variée associant à des degrés divers des signes d'hypertension intracrânienne (HIC), lorsque l'occlusion se limite aux sinus veineux durs, et des signes focaux lorsque la thrombose intéresse les veines corticales avec apparition d'un œdème focal ou constitution d'un infarctus veineux. Selon le regroupement des symptômes, quatre présentations principales peuvent être décrites :

❖ la première est l'HIC isolée avec des céphalées, un œdème papillaire, parfois une paralysie de la 6^e paire crânienne mimant une hypertension intracrânienne bénigne. Elle représente 20 à 40% des formes cliniques publiées. L'existence de ces formes rend compte de la nécessité d'avoir exclu par IRM ou angiographie une TVC avant de retenir le diagnostic d'HIC idiopathique ;

❖ la deuxième, la plus fréquente, est dominée par les signes focaux qui peuvent eux-mêmes être isolés ou associés à des signes d'HIC. Elle représente environ 75 % des cas publiés. Il s'agit d'une présentation clinique très hétérogène tant en ce qui concerne le mode d'installation que la nature des signes focaux (déficit constitué, transitoire et/ou crise comitiale) et la présence ou non de troubles de la conscience. Les cas aigus peuvent simuler un accident artériel, mais la présence de crises comitiales, la prédominance du déficit (s'il existe) au membre inférieur, l'absence de systématisation vasculaire artérielle et l'aggravation rapide des signes cliniques orientent vers la TVC. Les cas chroniques simulent une tumeur alors que les cas subaigus peuvent orienter vers une encéphalite ou un abcès, surtout si le patient est fébrile ;

❖ la troisième est celle d'une encéphalopathie diffuse caractérisée essentiellement par des troubles psychiques, une confusion ou un coma associés à des degrés divers avec des déficits focaux, des crises d'épilepsie et des céphalées ;

❖ la quatrième présentation est celle de la thrombose du sinus caverneux qui a une traduction clinique distincte et bien individualisée : dans sa forme aiguë, elle associe un chémosis, un ptosis et une ophtalmoplégie douloureuse. Non traitée, son évolution peut être dramatique avec une extension aux autres sinus. Son pronostic demeure sévère malgré l'antibiothérapie. Il en existe toutefois des formes insidieuses, soit spontanément, soit du fait d'un traitement antibiotique inadéquat, se traduisant par une paralysie isolée du VI, un chémosis et/ou un ptosis.

Ces quatre tableaux cliniques regroupent le plus grand nombre de TVC, mais certaines se manifestent par des formes trompeuses ou paucisymptomatiques. Certains patients peuvent se présenter avec une HIC isolée et développer dans un second temps des signes focaux. D'autres n'ont que des symptômes transitoires à type de crise comitiale isolée, d'accident ischémique transitoire ou même d'aura d'allure migraineuse. En cas de syndrome post-ponction lombaire, toute disparition du caractère orthostatique de la céphalée doit faire évoquer une TVC, complication rare mais documentée de brèche durale. Les troubles psychiatriques (irritabilité, anxiété, dépression) sont parfois au premier plan et peuvent être particulièrement trompeurs. D'autres cas se révèlent par des céphalées isolées, parfois d'installation brutale, en « coup de tonnerre », évoquant une hémorragie méningée. Ceci souligne l'importance de

l'examen des temps veineux à l'angiographie, dans une hémorragie méningée sans malformation vasculaire décelable.

Enfin, certaines TVC peuvent être découvertes de façon fortuite lors de la réalisation d'une IRM, voire d'une autopsie.

En résumé, aucun tableau clinique n'est pathognomonique de TVC, d'où la nécessité d'évoquer systématiquement ce diagnostic devant un quelconque symptôme et signe évoqués ci-dessus, afin d'effectuer le plus rapidement possible les examens complémentaires pertinents.

E. Topographie

La topographie des thromboses veineuses cérébrales est très variable. La fréquence relative dans différentes séries est indiquée dans le **tableau IV**. Il s'agit d'une estimation grossière, en particulier pour l'atteinte des veines corticales qui est souvent mal détectée par les examens neuroradiologiques non invasifs. Elles intéressent par ordre de fréquence décroissante le sinus sagittal supérieur, les sinus latéraux, le sinus droit et les sinus caverneux. Les thromboses isolées des veines corticales sont très rares, et celles des veines cérébelleuses exceptionnelles. Très fréquemment, les thromboses sont multiples, concernant à la fois les sinus et les veines cérébrales, ce qui explique l'impossibilité de décrire des syndromes topographiques semblables à ceux qui résultent d'une occlusion artérielle. Les corrélations anatomo-cliniques sont d'autant moins précises que les veines corticales sont variables en nombre et en topographie, et qu'une abondante circulation collatérale se développe volontiers en cas d'occlusion veineuse.

Les manifestations cliniques de la TVC peuvent aussi dépendre de la localisation de la thrombose. Le sinus longitudinal supérieur est le plus souvent en cause, et peut conduire à des maux de tête, augmentation de la pression intracrânienne, et un œdème papillaire. Un déficit moteur, avec parfois des crises d'épilepsie, peut également se produire. Un œdème et des veines dilatées cuir chevelu peuvent être vus à l'examen. Pour les thromboses des sinus latéraux, les symptômes liés à une affection sous-jacente (infection de l'oreille moyenne) peuvent être notés, y compris des symptômes constitutionnels, tel qu'une fièvre, et un écoulement de l'oreille. Une douleur dans la région de l'oreille ou de la mastoïde et des maux de tête sont typiques. À l'examen, l'augmentation de la pression intracrânienne et la distension des veines du cuir chevelu peuvent être notées. Une hémianopsie, une faiblesse controlatérale, et une aphasie peuvent parfois être vues en raison d'atteinte corticale. Environ 16% des patients avec une thrombose du système veineux profond cérébrale (veine cérébrale interne, la veine de Galien et le sinus droit), qui peut conduire à un infarctus thalamique ou ganglionnaires basales. La plupart des patients présentent une détérioration neurologique rapide. Les TVC peuvent être confondues avec d'autres conditions médicales. Une thrombose veineuse corticale est également rare, et des syndromes cliniques spécifiques liés aux plus grandes veines corticales sont rarement vus (par exemple, l'hémorragie du lobe temporal associée à une thrombose veineuse du Labbé).

Tableau IV : Topographie de la thrombose dans différentes séries. Les chiffres représentent le nombre de patients.

	Milandre et al ^[13] n=20	Cantu et Barrinagarrementeria ^[15]		Daif et al ^[16] n = 40	Ferro et al ^[17] n = 142	Bousser ^[18] (2001) n = 200
		Grossesse n = 67	Non n = 46			
Sinus sagittal supérieur	13	60	45	34	94	128
Sinus latéral	2	23	20	14	92	148
Sinus droit	5	0	0	3	12	28
Sinus caverneux	1	0	0		0	4
Veines corticales	10	13	14	4	5	39
Système veineux profond	1	17	10		9	15
Thromboses multiples	12	39	34	26	74	121

Source : Crassard I., Ameri A., Rougemont D. et Bousser M. G. Thromboses veineuses cérébrales. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-046-R-10, 2003.

F. Diagnostic radiologique

1. Scanner cérébral sans et avec injection de contraste ^[11]

Le scanner cérébral sans et avec injection est le premier examen à effectuer lorsqu'une TVC est suspectée. Bien que fournissant rarement la preuve de la TVC, il demeure l'examen le plus habituel de débrouillage, et permet dans un premier temps d'éliminer les nombreuses autres affections telles que tumeurs, abcès ou encéphalites pouvant donner la même symptomatologie clinique. Les anomalies constatées en scanographie ont été abondamment décrites dans la littérature et sont actuellement bien répertoriées. Elles sont classées en signes directs et signes indirects.

1.1. Signes directs de thrombose veineuse cérébrale

Sans injection, l'hyperdensité spontanée de la thrombose est rapportée sous le nom de « signe de la corde » lorsqu'elle siège au sein d'une veine corticale et sous celui de « triangle dense » au niveau du sinus sagittal supérieur (**figure 11**). C'est un signe très précoce, mais rare. Il a également été décrit au niveau du sinus latéral ou du sinus droit. Il est parfois difficile à affirmer à cause de l'environnement osseux hyperdense, du tissu cérébral avoisinant moins dense ou dans certaines situations cliniques (hématocrite élevé, enfant).

Sur le cliché avec injection, on peut retrouver le signe du « delta » ou du « triangle vide », correspondant à la prise de contraste des parois richement vascularisées du sinus sagittal supérieur, contrastant avec la non-injection de la lumière thrombosée (**figure 12**).

C'est le signe direct le plus fréquent, présent dans approximativement 20 % des cas publiés. Il apparaît à partir du cinquième jour d'évolution et disparaît après 2 mois.

Considéré comme quasi pathognomonique, il peut cependant être simulé par certains cas rares de bifidité de la partie terminale du SSS.

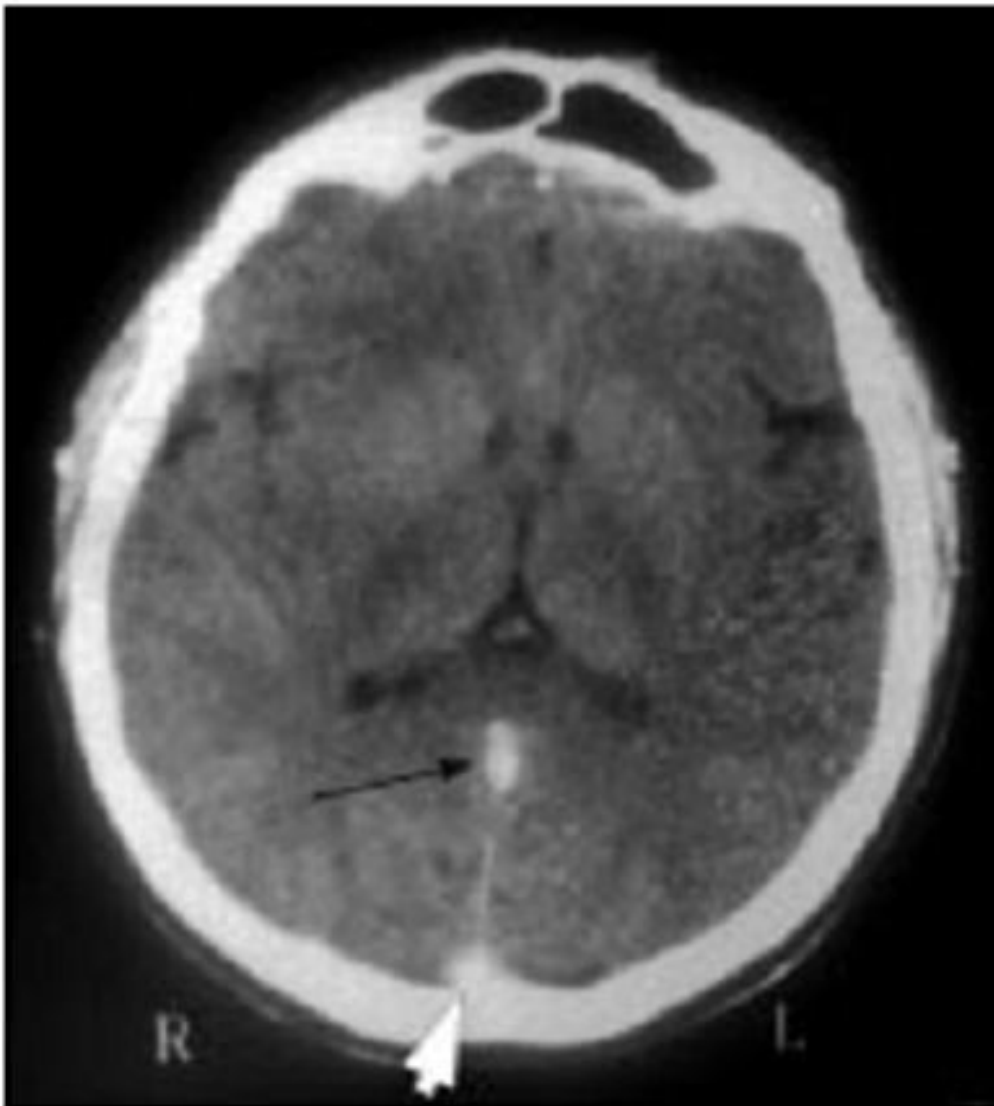


Figure 11 : Scanner cérébral sans injection : aspect spontanément hyperdense du sinus sagittal supérieur (triangle dense) et du sinus droit

Source : Crassard I., Ameri A., Rougemont D. et Boussier M. G. Thromboses veineuses cérébrales. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-046-R-10, 2003.

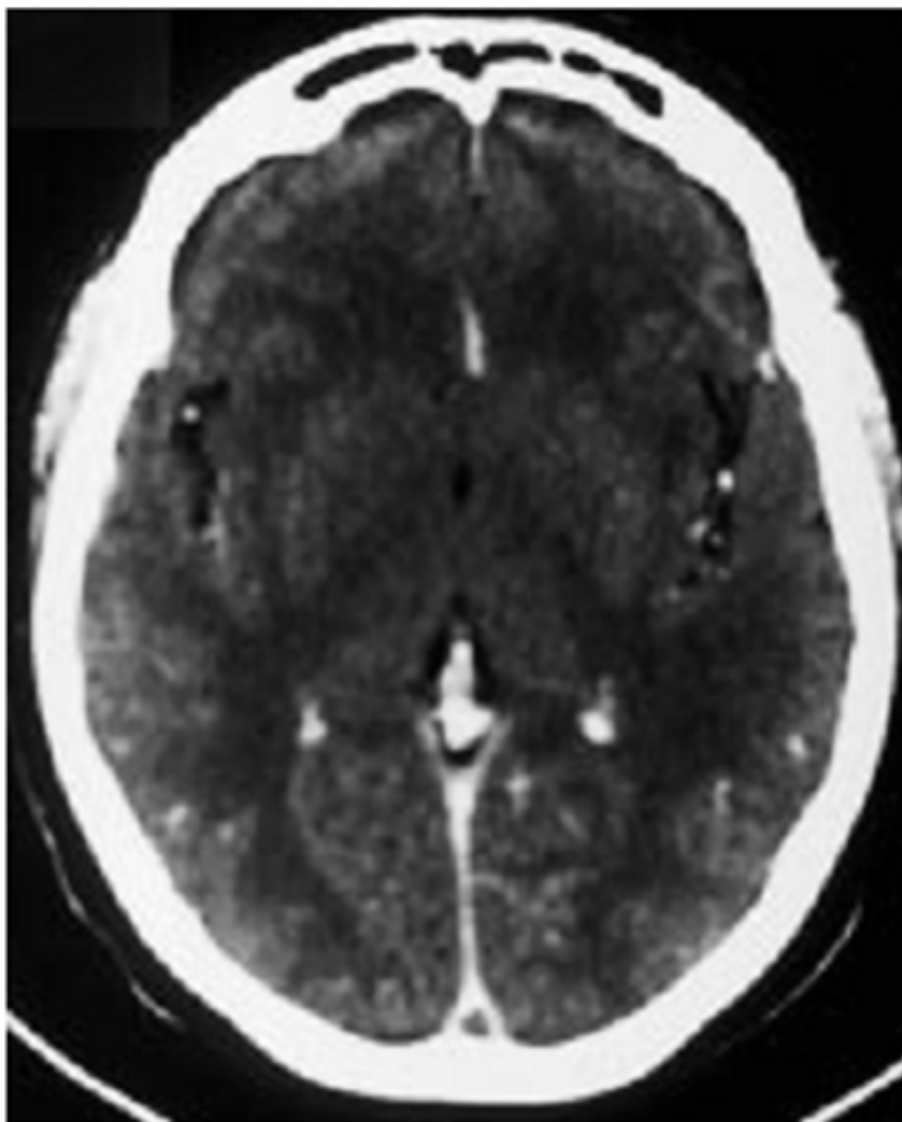


Figure 12 : Scanner cérébral (signe du delta)

Source : Crassard I., Ameri A., Rougemont D. et Bousser M. G. Thromboses veineuses cérébrales. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-046-R-10, 2003.

1.2. Signes indirects de thrombose veineuse cérébrale

Ils sont beaucoup plus fréquents que les précédents et souvent peu spécifiques. Il peut s'agir d'une prise de contraste anormale au niveau de la faux du cerveau et de la tente du cervelet, d'un œdème cérébral ou de lésions parenchymateuses cérébrales.

La prise de contraste anormale de la tente du cervelet et de la faux du cerveau est retrouvée dans 20% des cas dans la littérature. L'hyperhémie et la stase veineuse sont responsables d'une prise de contraste anormalement étendue et floue des sinus veineux. Une telle image s'observe surtout au niveau de l'insertion tentorielle des sinus latéraux. Elle attire l'attention et permet d'envisager le diagnostic. Elle est souvent constatée dans les thromboses du sinus droit mais peut également être présente dans les thromboses du SSS. Elle peut être associée à la présence de veines médullaires intracérébrales dilatées, reflétant un engorgement veineux important, le plus souvent en rapport avec une thrombose étendue du SSS.

Les signes d'œdème cérébral peuvent être diffus ou localisés, isolés ou associés à d'autres lésions: l'œdème de la substance blanche sous-corticale entraîne une augmentation de la différence de densité entre substance blanche et cortex cérébral. Il s'accompagne d'un effet de masse souvent discret, marqué par une compression du système ventriculaire (aspect de petits ventricules) et un effacement des sillons corticaux. Bien que décrit dans 20 à 50% des cas, il est aspécifique et peut parfois être difficile à différencier de l'aspect normal, particulièrement chez le sujet jeune.

Plus souvent, le scanner met en évidence les conséquences de la thrombose sur le parenchyme cérébral sous forme, soit d'une hypodensité correspondant à de l'œdème ou à un «infarctus veineux», soit d'une hyperdensité liée à une hémorragie allant de quelques pétéchies à un véritable hématome (**figure 13**). Le ramollissement est hémorragique dans 10 à 50% des cas et réalise des hyperdensités souvent multiples et groupées, de siège cortico-sous-cortical. Après injection, il existe généralement une prise de contraste de morphologie et d'étendue variables. Dans de rares cas, il peut y avoir une hémorragie méningée ou un hématome sous-dural qui peuvent parfois être les seuls signes de TVC.

Si certaines de ces anomalies orientent vers le diagnostic de TVC, d'autres sont trompeuses, et le scanner peut même être strictement normal dans 10 à 20% des cas, plus fréquemment chez les patients ayant une HIC isolée (50 %) que chez ceux qui ont des signes focaux.

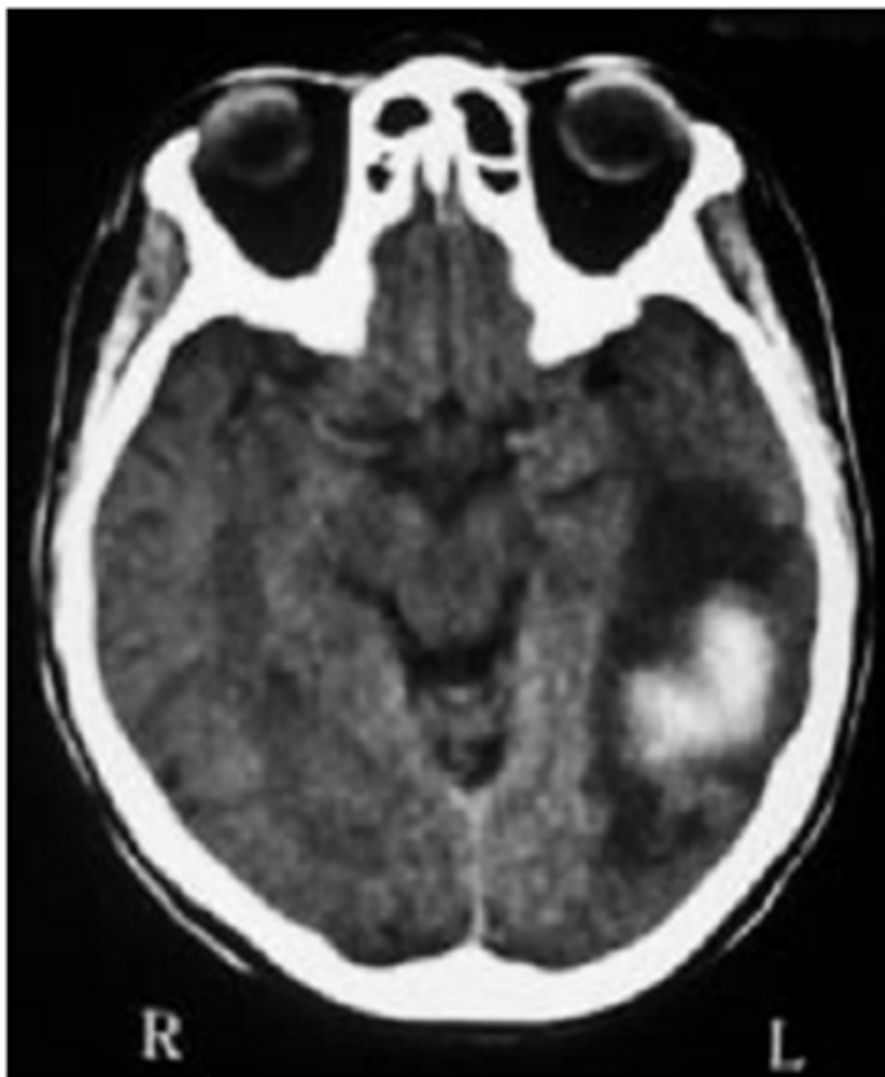


Figure 13: Scanner cérébral sans injection : lésion parenchymateuse temporale gauche d'aspect hétérogène correspondant à un <<ramollissement veineux hémorragique>>

Source : Crassard I, Ameri A, Rougemont D et Bousser M. G. Thromboses veineuses cérébrales. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-046-R-10, 2003.

2. Imagerie par résonance magnétique cérébrale

L'IRM est très performante pour le diagnostic des TVC car elle visualise à la fois la thrombose, son évolution, les éventuelles lésions parenchymateuses associées et parfois la cause sous-jacente. Elle est souvent complétée par la réalisation d'une veinographie par résonance magnétique (VRM) objectivant l'absence de visualisation du sinus thrombosé.

En IRM, la thrombose se caractérise par l'existence d'un hypersignal à l'intérieur de la lumière vasculaire qui remplace l'hyposignal normal du flux circulant en T1 et T2. Les coupes les plus pertinentes pour le diagnostic de thrombose veineuse sont en T1 les coupes sagittales pondérées et en T2 les coupes coronales. En effet, les coupes sagittales donnent une vue d'ensemble du SSS, et les coupes coronales permettent d'étudier la totalité du SSS et les sinus latéraux.

En cas de thrombose d'un sinus, une modification du signal intravasculaire est observée, variable selon l'âge de la thrombose et le type de séquence pratiqué (**tableau V**).

Un hypersignal sur les séquences T1 et T2 est constant au cours des 2^{ème} et 3^{ème} semaines (**figure 14**).

À la phase de thrombose fraîche, avant le 5^{ème} jour, l'IRM peut être faussement négative en raison d'un isosignal en T1 et d'un hyposignal en T2 (**figure 15**). Au-delà de la 3^e semaine, l'hypersignal peut disparaître en T1 mais persister en T2, sauf en cas de reperméabilisation traduite par la réapparition d'un isosignal. Il est ainsi possible de suivre l'évolution de la thrombose veineuse en IRM au cours du temps de façon atraumatique.

Les lésions parenchymateuses sont variées, allant comme au scanner, de l'œdème isolé aux lésions cérébrales plus ou moins étendues. Étant souvent hémorragiques, les lésions parenchymateuses apparaissent sous la forme de lésions ovalaires ou arrondies cortico-sous-corticales très œdémateuses, qui se caractérisent par un hypersignal en T1 et un hypersignal souvent entouré d'un anneau noir d'hyposignal (dépôt d'hémosidérine) en T2. Ces images sont aspécifiques, mais leur diagnostic est rendu plus facile par l'existence conjointe d'anomalie de signal dans les sinus thrombosés (**figure 16**).

L'imagerie de diffusion peut être utilisée chez les patients avec TVC. Le thrombus lui-même peut être visualisé sous forme d'hypersignal dans le sinus atteint (**figure 17**). L'apport de ce signe par rapport à l'IRM conventionnelle est indéterminé pour l'instant. Le principal intérêt de l'imagerie de diffusion est de révéler un aspect totalement différent des lésions parenchymateuses par rapport aux infarctus d'origine artérielle. En effet, ces derniers sont visualisés sur l'imagerie de diffusion avant l'apparition des anomalies de signal sur les séquences pondérées en T2, sous forme d'une diminution du coefficient apparent de diffusion (ADC) en rapport avec un œdème cytotoxique. Au cours des TVC, les lésions tissulaires prennent en diffusion un aspect beaucoup plus variable, avec des valeurs d'ADC qui peuvent être hétérogènes (diminuées, normales ou augmentées) au sein d'un même hypersignal en diffusion. Cet aspect révèle le plus souvent un œdème essentiellement vasogénique, potentiellement réversible, expliquant en partie la meilleure récupération observée dans les lésions parenchymateuses d'origine veineuse comparées aux infarctus artériels et peut-être aussi la disparité du pronostic selon les différentes séries.

Tableau V : Evolution du signal du thrombus en imagerie par résonance magnétique selon l'ancienneté de la thrombose et la séquence

Séquences	Sinus normal	Thrombose veineuse cérébrale		
		< j5	j5 à j30	> 1 mois
Images pondérées en T1	Hyposignal	Isosignal	Hypersignal	Isosignal
Images pondérées en T2	Hyposignal	Hyposignal	Isosignal puis hypersignal	Isosignal puis hypersignal

Source : Crassard I., Ameri A., Rougemont D. et Boussier M. G. Thromboses veineuses cérébrales. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-046-R-10, 2003.

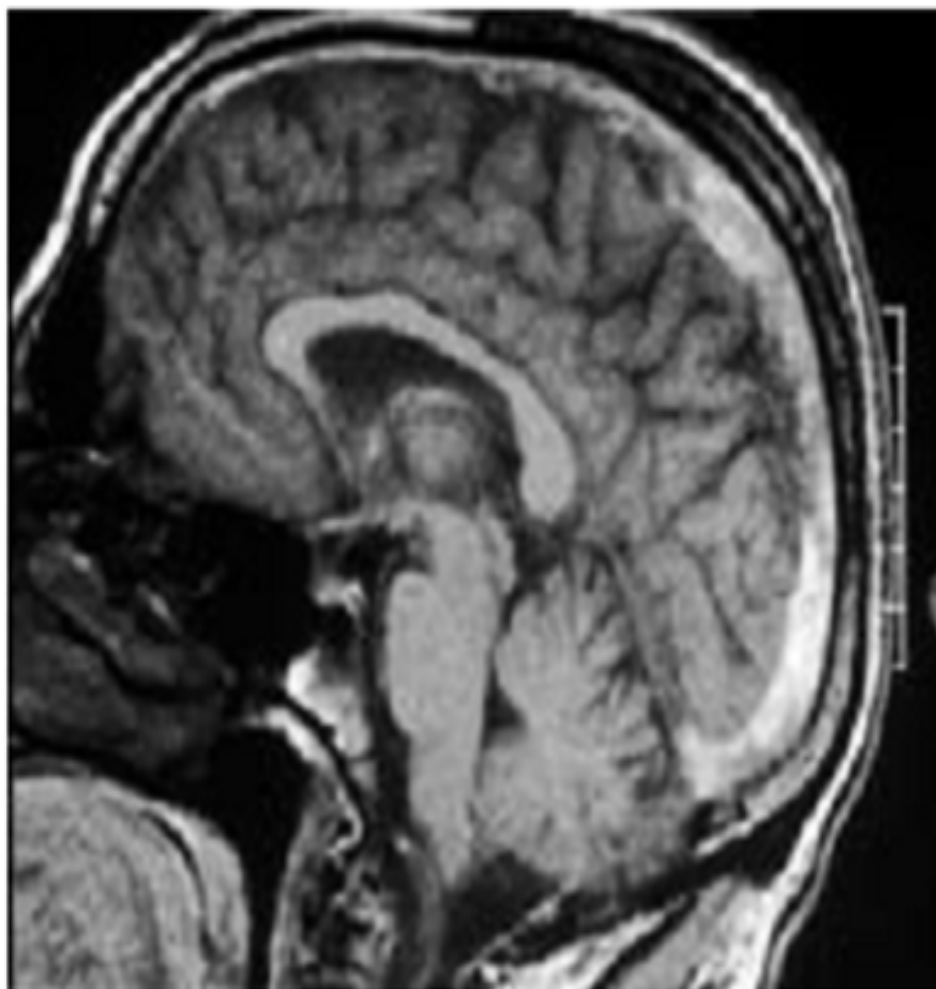


Figure 14: imagerie par résonance magnétique.
Séquence sagittale en T1. Hypersignal du sinus sagittal supérieur
témoignant de sa thrombose

Source : Crassard I., Ameri A., Rougemont D. et Bousser M. G. Thromboses veineuses
cérébrales. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-046-
R-10, 2003.

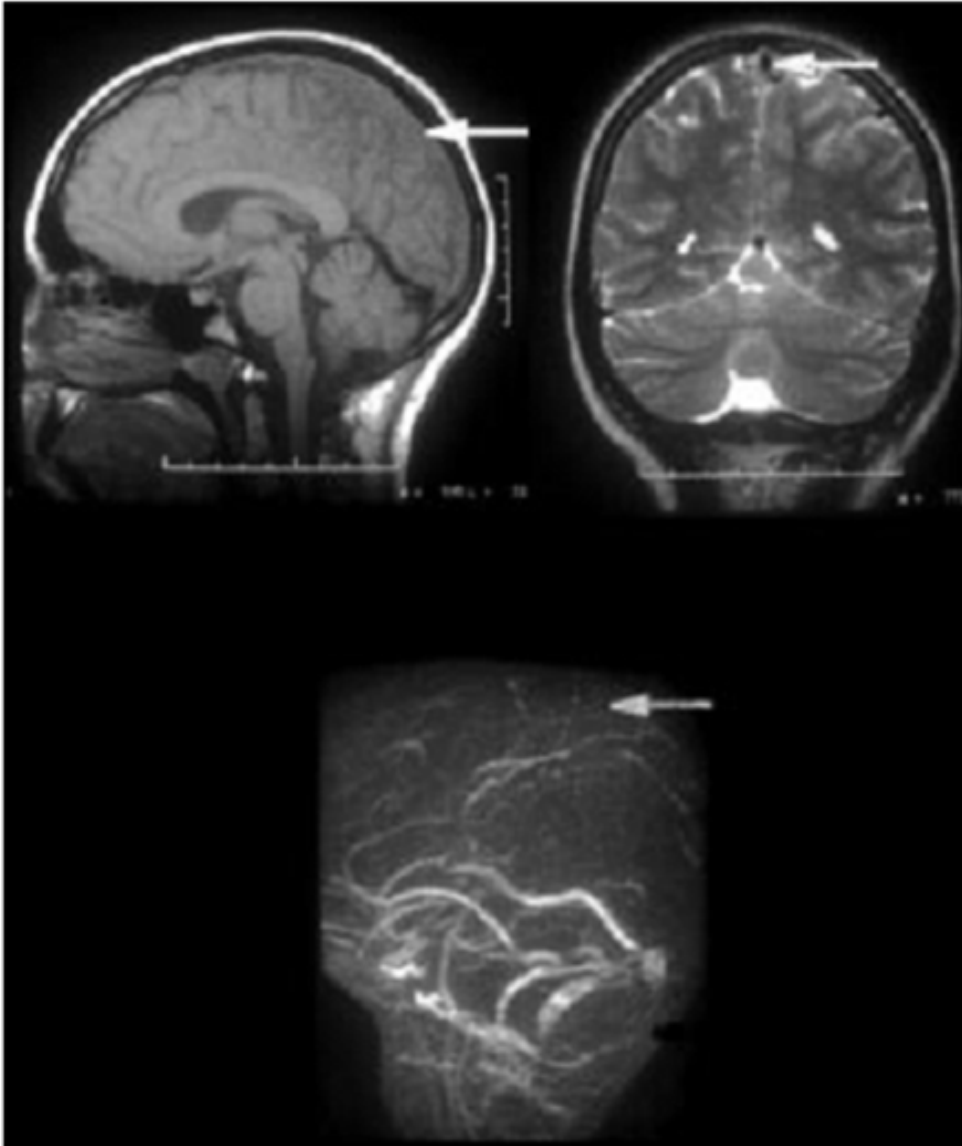


Figure 15: imagerie par résonnance magnétique.
Aspect en isosignal T1, hyposignal T2 d'une thrombose du sinus sagittal supérieur à la phase précoce, thrombose confirmée sur l'angiographie par résonnance magnétique : non-visualisation du sinus sagittal supérieur.

Source : Crassard I., Ameri A., Rougemont D. et Bousser M. G. Thromboses veineuses cérébrales. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-046-R-10, 2003.

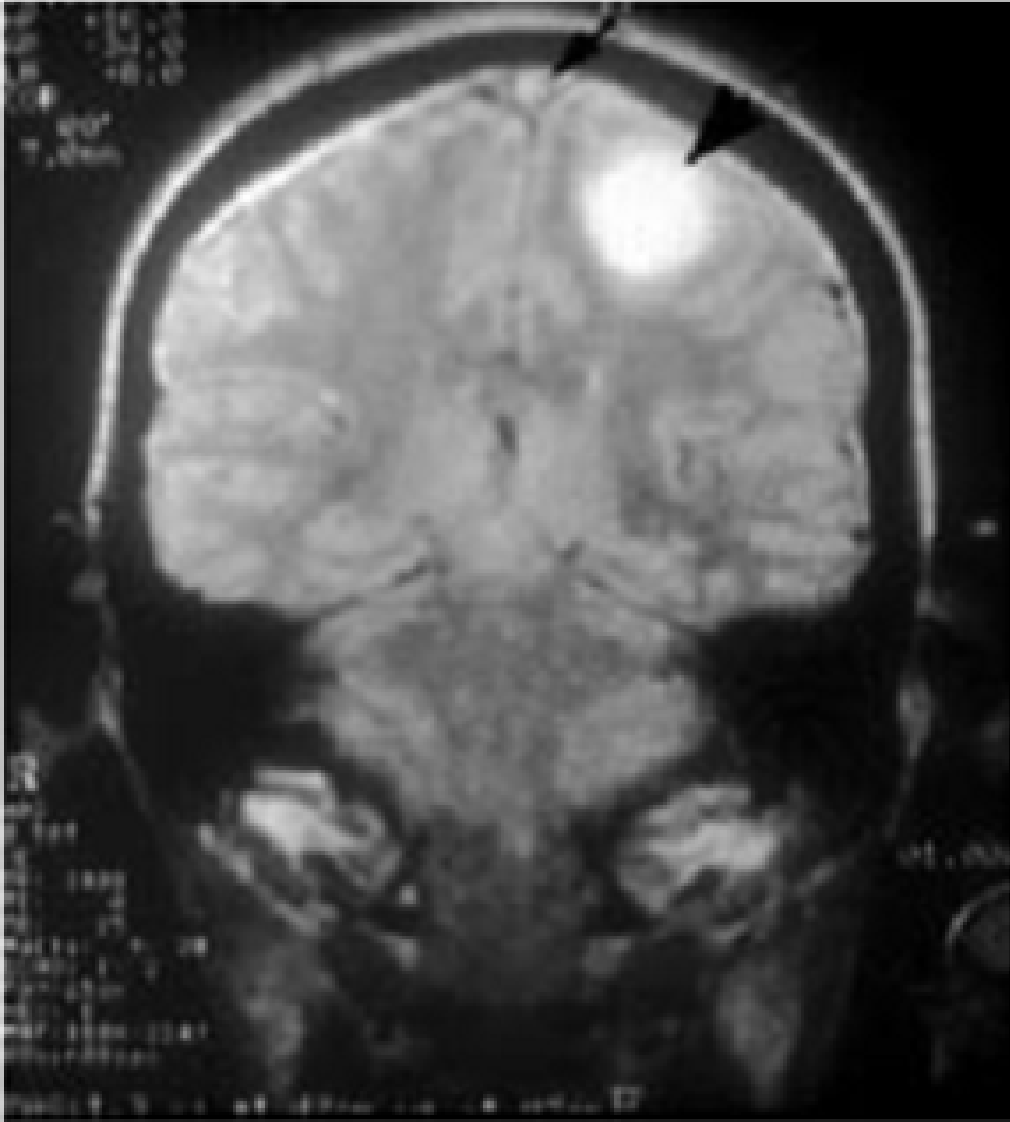


Figure 16: imagerie par résonance magnétique. Séquence coronale en T2. Hypersignal cortico-sous-cortical témoignant d'un infarctus veineux secondaire à une thrombose du sinus sagittal supérieur (hypersignal T2 du thrombus).

Source : Crassard I, Ameri A., Rougemont D. et Boussier M. G. Thromboses veineuses cérébrales. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-046-R-10, 2003.

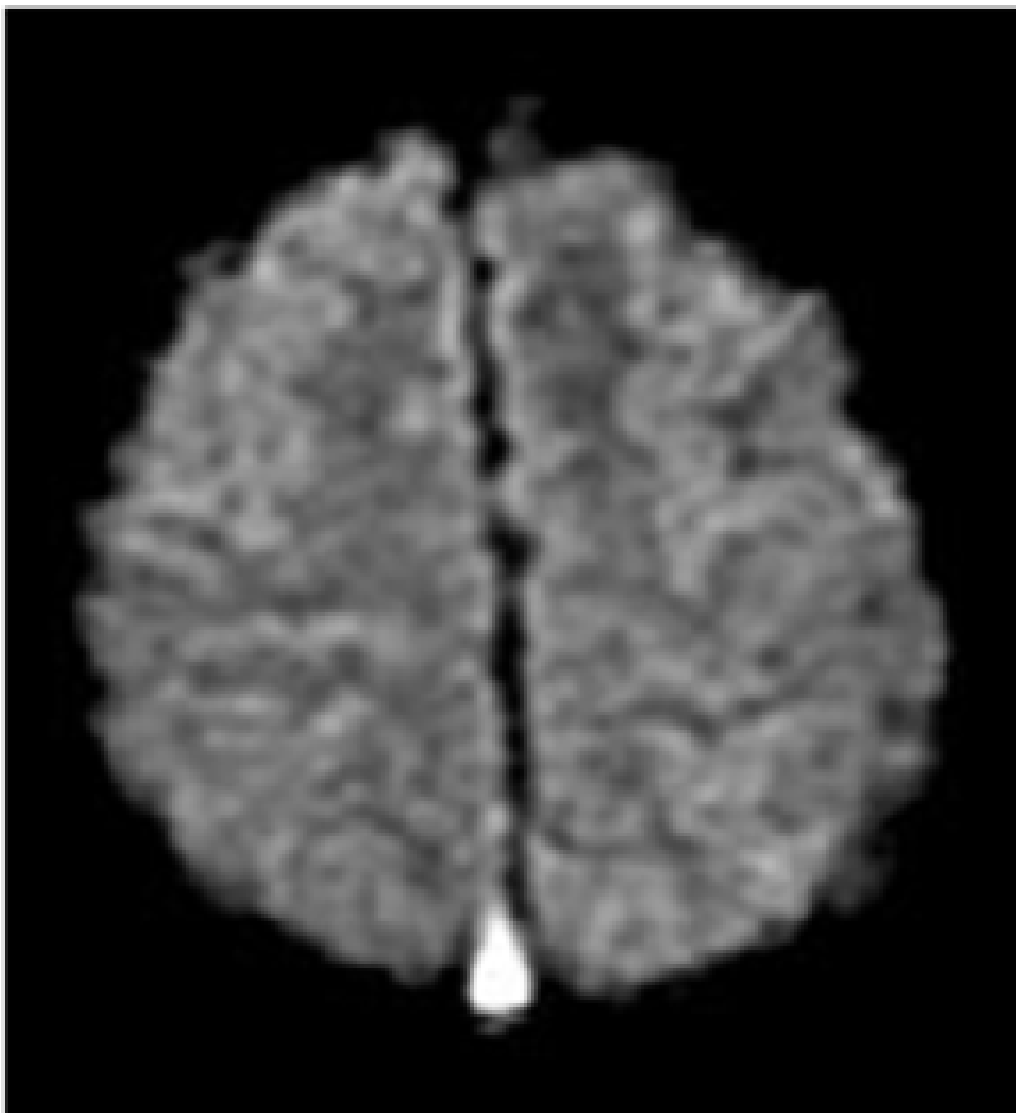


Figure 17: Imagerie en résonance magnétique, séquence de diffusion. Aspect en hypersignal du thrombus du sagittal supérieur.

Source : Crassard I., Ameri A., Rougemont D. et Boussier M. G. Thromboses veineuses cérébrales. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-046-R-10, 2003.

3. Angiographie par résonance magnétique (ARM)

Elle remplace maintenant habituellement l'angiographie conventionnelle. Plusieurs techniques sont utilisées : temps de vol ou contraste de phase. Le diagnostic de thrombose est retenu en cas d'absence de flux. Elle peut être particulièrement utile en cas de «faux négatifs» de l'IRM, notamment à la phase précoce, ou bien en cas de «faux positifs» liés à la présence de flux lents qui apparaissent sous forme d'hypersignal en IRM. L'ARM peut parfois être un examen d'interprétation difficile en cas de thrombose partielle, de thrombose du sinus caverneux ou de veine corticale.

4. Angioscanner

Une alternative diagnostique à l'association IRM-VRM (veinographie par résonance magnétique) est l'angioscanner cérébral. Aisément réalisable, immédiatement après le scanner cérébral, il objective la non-visualisation du sinus thrombosé. Certains signes sont également évocateurs, comme la forte prise de contraste de la paroi du sinus ou la présence d'une circulation collatérale.

5. Angiographie

En l'absence d'image de certitude à partir des explorations précédentes, le recours à l'angiographie demeure parfois indispensable. Ceci peut être notamment le cas des thromboses des veines corticales, parfois seulement suspectées sur la présence de veines collatérales en «tire-bouchon ». La réalisation de l'angiographie doit être rigoureuse : étude des quatre axes, au moins deux incidences différentes, avec si possible une incidence de trois quarts

permettant de visualiser la totalité du SSS. Des clichés tardifs en cas d'absence d'opacification du réseau veineux sont également utiles.

L'angiographie objective l'absence d'opacification des sinus thrombosés et le développement éventuel de la circulation collatérale (**figure 18**). Le diagnostic est facile lorsque l'interruption est étendue. Il peut être difficile lorsqu'il s'agit d'une occlusion localisée sur 1 à 2 cm, d'autant plus qu'elle doit être distinguée d'un défaut de remplissage lié à un flux de lavage en regard de l'afférence de veines corticales controlatérales. La réalisation d'une angiographie controlatérale permet d'éviter ces faux positifs. L'absence d'opacification de la portion transverse des sinus latéraux est parfois un problème diagnostique car une hypoplasie y est fréquente.

Deux signes permettent classiquement d'évoquer la thrombose :

- la présence sur la radiographie de crâne de la gouttière osseuse correspondant au sinus latéral occlus ;
- la visibilité de la portion initiale du sinus latéral et/ou son arrêt abrupt.

C'est maintenant le plus souvent sur les coupes parenchymateuses d'IRM (coupes sagittales T1) que se fait cette différenciation. Elles permettent d'apprécier la taille en coupe du sinus latéral et la présence éventuelle d'un thrombus sous forme d'un hypersignal.

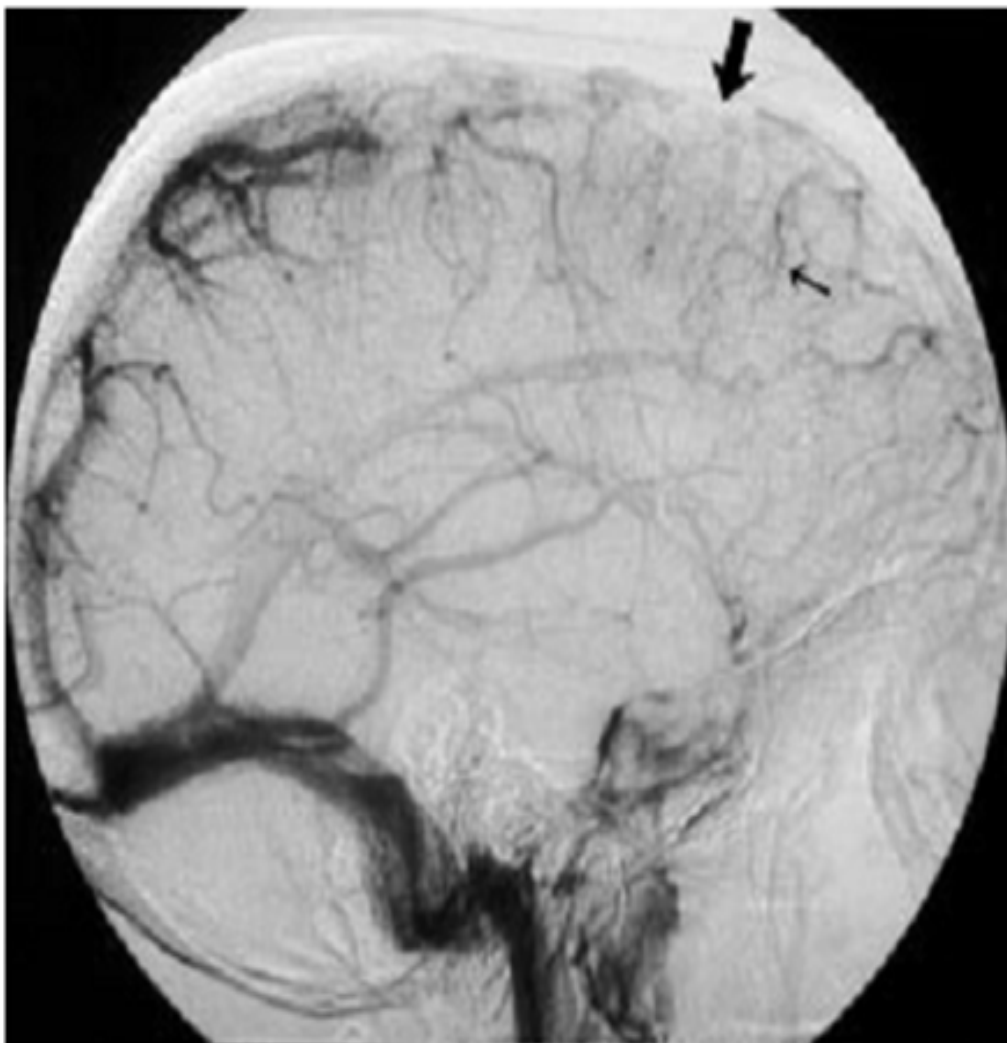


Figure 18: Angiographie conventionnelle : occlusion étendue du sinus sagittal supérieur (flèche), aspect de veines collatérales en <<tire-bouchon>> (petite flèche)

Source : Crassard I., Ameri A., Rougemont D. et Boussier M. G. Thromboses veineuses cérébrales. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Neurologie, 17-046-R-10, 2003.

G. Autres examens ^[11]

1. Examens sanguins

Ils n'ont pas d'intérêt pour le diagnostic positif. Ils trouvent leur importance pour le diagnostic étiologique, leur perturbation orientant vers des causes infectieuses, inflammatoires ou malignes. Un bilan détaillé de l'hémostase doit être réalisé devant toute TVC, les causes ou facteurs favorisants associés étant fréquents. L'intérêt des D-dimères n'est pas établi dans le diagnostic des TVC. Si la valeur prédictive négative des D-dimères dans les thromboses veineuses des membres inférieurs est bien établie, elle reste à déterminer au cours des TVC.

2. Liquide céphalorachidien

Il est strictement normal dans 10% des cas en composition et pression. Les anomalies de composition sont une hyperprotéinorachie (rarement supérieure à 1g/L), une augmentation des hématies supérieure à 20/mm³ dans deux tiers des cas et/ou une pléiocytose de formule variable à prédominance lymphocytaire mixte ou plus rarement polynucléée (un tiers des cas). L'association des trois anomalies est une formule classique retrouvée dans 30 à 50% des cas de la littérature. L'étude du LCR est essentielle devant tout tableau d'HIC isolée : à titre diagnostique grâce à la mesure de la pression d'ouverture, mais également à titre thérapeutique permettant de soulager rapidement une HIC menaçant les nerfs optiques. L'étude du LCR reste également utile dans les formes fébriles pour éliminer une méningite, et dans les formes sans cause apparente à la recherche d'une méningite chronique.

3. Electroencéphalogramme

Il est anormal dans environ 75% des cas, et montre des anomalies souvent plus diffuses que ne laisserait supposer la clinique, mais sans aucune spécificité : ralentissement du rythme de base, ondes lentes en foyer, activité épileptique. Il garde essentiellement un intérêt dans les formes à symptomatologie confusionnelle ou psychiatrique prédominante.

4. Doppler veineux

Il a actuellement un rôle limité pour le diagnostic de TVC. L'état de la circulation veineuse a été étudié par le doppler transcrânien et l'échographie transcrânienne. En cas de thrombose du SSS, les vitesses enregistrées dans le système veineux profond sont élevées. De même, des signaux microemboliques ont pu être enregistrés dans les veines jugulaires internes. Le doppler transcrânien peut être utile pour la surveillance rapprochée des thromboses étendues du SSS, permettant un monitoring quotidien.

H. Enquête étiologique ^[11]

De multiples affections (**Tableau VI**) sont responsables des TVC. On peut actuellement dénombrer près d'une centaine de causes ou de facteurs favorisants. Ce sont schématiquement toutes les causes de thromboses veineuses périphériques, auxquelles viennent s'ajouter les causes locales (traumatisme crânien, infection de voisinage, tumeur cérébrale). Il est fréquent que plusieurs causes ou facteurs favorisants soient associés, ce qui implique la nécessité d'un bilan étiologique complet systématique, même en cas d'étiologie apparemment évidente.

1. Causes infectieuses

Leur fréquence a beaucoup diminué dans les pays développés depuis l'introduction des antibiotiques. Elles représentent actuellement moins de 10% des cas.

Bien que rare, la thrombose du sinus caverneux est la forme la plus classique de TVC septique, compliquant une infection du tiers moyen de la face à *Staphylococcus aureus* (staphylococcie maligne de la face). Les autres causes infectieuses sont les sinusites sphénoïdales ou ethmoïdales, les abcès dentaires, les complications infectieuses des pathologies de l'oreille moyenne et de la mastoïde. Les germes impliqués sont ceux des infections oto-rhino-laryngologiques, plus particulièrement ceux des otites moyennes (*Proteus aureus*, *Escherichia coli*, ...). Dans les formes chroniques, les germes à Gram négatif ou les champignons comme *Aspergillus* sont plus volontiers en cause.

Parmi les causes générales, des infections parasitaires telles que la trichinose, ou virales, à virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et cytomégalovirus, ont été ajoutées aux étiologies infectieuses classiques des TVC.

Tableau VI: Causes et facteurs favorisants dans les thromboses veineuses cérébrales.

Causes infectieuses	
Locales	
Traumatisme crânien direct	
Processus infectieux intracrâniens	Abcès, empyème sous-dural, méningites, ostéites syphilitiques
Infections de voisinage	Infections de l'oreille moyenne et/ou de la mastoïde, infections buccodentaires ou orbitofaciales, sinusites, infections du cuir chevelu
Générales	
Bactériennes	Septicémie, endocardite, typhoïde, tuberculose...
Virales	Encéphalite, rougeole, hépatite, CMV, VIH...
Parasitaires	Paludisme, ankylostomiase, trichinose...
Mycosiques	Aspergillose...
Causes non infectieuses	
Locales	
Traumatismes crâniens ouverts ou fermés avec ou sans fracture	
Tumeurs	Méningiome, métastases, tumeur glomique, médulloblastome, lymphome, astrocytome...
Malformations intracrâniennes	Cavité porencéphalique, kyste arachnoïdien...
Malformations vasculaires	Fistule dure-mérienne
Infarctus artériels ou hémorragies intracérébrales	
Gestes interventionnels	Ponction lombaire, myélographie, injection intrathécale de corticoïdes
Cathétérisme veineux, ligature veine jugulaire ou veine cave	
Générales	
Chirurgicales	Toute intervention (avec ou sans thrombose veineuse des membres inférieurs)
Gynéco-obstétriques	Grossesse et post-partum, contraception orale
Maladies auto-immunes et inflammatoires	Lupus érythémateux systémique, maladie de Behcet, sarcoïdose, maladie de Wegener, colite inflammatoire, maladie de Crohn, thyroïdite...
Cancers viscéraux	
Hémopathies	Leucémie, maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien, hémoglobinurie paroxystique nocturne, drépanocytose, polyglobulie, thrombocytémie, anémie...
Thrombophilies et troubles de l'hémostase	Déficit en antithrombine, en protéine C, en protéine S, Syndrome des antiphospholipides, mutation de facteur V Leiden, mutation G 20210 A du facteur II, déficit en plasminogène, coagulation intravasculaire disséminée, cryoglobulinémie, thrombopénie induite par l'héparine
Médicaments	L-asparaginase, androgènes, acide aminocaproïque, époétine, corticoïdes
Divers	Cardiopathies (congénitales, insuffisance ventriculaire droite), syndrome néphrotique, cirrhose, déshydratation sévère...
Idiopathiques	20 à 35%

CMV: cytomégalovirus; VIH: virus de l'immunodéficience humain

Source : Crassard I., Ameri A., Rougemont D. et Bousser M. G. Thromboses veineuses cérébrales. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Neurologie, 17-046-R-10, 2003, 12 p.

2. Causes non infectieuses

Elles sont actuellement les plus fréquentes, avec cinq circonstances étiologiques prédominantes :

- les causes locales ;
- l'état gravido-puerpéral ;
- la prise de contraceptif oral ;
- les maladies générales ;
- les thrombophilies congénitales.

2.1. Causes locales

Il peut s'agir de traumatismes crâniens ouverts ou fermés qui peuvent passer inaperçus. Une malformation artério-veineuse ou des fistules dure-mériennes sont également des causes possibles.

Elles touchent préférentiellement les sinus latéraux

2.2. Post-partum immédiat et prise de contraceptifs oraux

Chez la femme jeune, les TVC surviennent plutôt en post-partum que durant la grossesse. Elles restent fréquentes dans les pays en développement. Dans les pays industrialisés, la contraception orale est beaucoup plus souvent impliquée. La prise de contraceptifs oraux comme seul facteur favorisant la thrombose, est retrouvée dans seulement 10 % des cas.

Il s'agit en effet le plus souvent d'un facteur s'ajoutant à d'autres causes telles que le lupus érythémateux systémique (LES), la maladie de Behçet ou les thrombophilies.

2.3. Thrombophilies constitutionnelles

Les déficits constitutionnels en inhibiteur de la coagulation sont décrits depuis longtemps comme pouvant être associés à la survenue d'une thrombose, que ce soit le déficit en antithrombine III, en protéine C ou en protéine S.

Par la suite, de nombreuses études ont été publiées à propos de la mutation Leiden du facteur V ou de la mutation 20210A du gène de la prothrombine. Concernant la mutation 20210A du facteur II, la majorité des études retrouvent des résultats concordants, montrant que cette mutation est un fort facteur de risque de thrombose veineuse cérébrale.

Sa prévalence est trouvée entre 5,7 et 20 %.

Les principales séries de la littérature sont résumées dans le **tableau III**.

2.4. Thrombophilies acquises et facteurs favorisants

Classiquement, les anticorps antiphospholipides et/ou anticardioline ont été décrits dans des cas de thrombose veineuse cérébrale et dans certaines séries. Néanmoins, la thrombose veineuse cérébrale est une manifestation rare du syndrome des antiphospholipides, pour laquelle on ne trouve dans la littérature que quelques cas rapportés. En revanche, on trouve dans les causes classiques de thrombose veineuse cérébrale des maladies acquises telles que le lupus érythémateux disséminé qui peut être associé à un lupus anticoagulant ou des anticorps anticardioline, une coagulation intravasculaire disséminée associée à un processus néoplasique ou infectieux.

D'autre part, des maladies générales sans trouble de l'hémostase peuvent être trouvées lors du bilan étiologique d'une thrombose veineuse cérébrale: des maladies inflammatoires telles que la rectocolite hémorragique ou la maladie

de Crohn, des maladies de système comme la maladie de Behçet, ou des maladies néoplasiques telles que les cancers ou les hémopathies malignes sans coagulation intravasculaire disséminée associée.

Enfin, des facteurs favorisants sont très souvent trouvés dans la survenue d'une thrombose veineuse cérébrale. Au premier rang de ces facteurs favorisants se trouve la contraception orale par œstroprogestatifs et la grossesse, en particulier le post-partum immédiat. Ces 2 facteurs favorisants expliquent le pic d'incidence de la thrombose veineuse cérébrale chez la femme jeune.

En réalité, on constate fréquemment l'association d'une anomalie de l'hémostase acquise ou constitutionnelle et d'un facteur favorisant dont l'exemple type est l'association mutation 20210A du facteur II et contraception orale. Certaines études ont même décrit des cas de 3 « facteurs favorisants » associés comme un déficit en protéine C, une mutation Leiden du facteur V et la survenue de l'accident en post-partum immédiat. Ainsi selon les études de Reuner et al. ^[19] et Deschiens et al. ^[20], des facteurs de risque additionnels peuvent être mis en évidence dans 80 à 85 % des cas de thrombose veineuse cérébrale répondant à une thrombophilie constitutionnelle.

En résumé, de nombreuses études ont montré que la thrombose veineuse cérébrale est une maladie multigénique et multifactorielle. Dans les situations où elles sont cliniquement symptomatiques, les diverses anomalies prothrombotiques apparaissent comme fréquemment conjuguées à d'autres facteurs de risque. Cependant, malgré des bilans exhaustifs, environ 20 % des thromboses veineuses cérébrales sont considérées comme idiopathiques et nécessitent un suivi à long terme.

2.5. Déshydratation

La déshydratation est une autre cause à suspecter surtout chez les très jeunes et les personnes âgées mais aussi chez les patients dénutris. Une bonne hydratation constitue un élément essentiel du traitement.

I. Pronostic [21]

L'évolution clinique et le pronostic des TVC sont imprévisibles à titre individuel. En effet, certains patients peuvent être initialement dans le coma et survivre sans séquelles, alors que d'autres peuvent présenter des symptômes mineurs puis s'aggraver et garder de lourdes séquelles. Le taux de mortalité dans les pays développés est d'environ 10 à 20 %, alors qu'il était de 30 à 50 % dans les années 1960.

Chez les survivants, le pronostic fonctionnel est meilleur que dans l'ischémie artérielle, avec 10 à 20% des patients gardant des séquelles (épilepsie, déficit focal, atrophie optique). Quelques facteurs de mauvais pronostic ont été décrits : certains sièges de thrombose (veines profondes, cérébelleuses et thrombose corticale isolée) ; la nature de la maladie sous-jacente ; la présence de signes focaux, d'un coma ; l'âge de début (enfant ou sujet âgé) ; l'existence d'un infarctus hémorragique ou d'un signe du delta sur le scanner ; l'association à une embolie pulmonaire ; ou enfin la vitesse de progression de la thrombose.

L'étude la plus importante et la plus récente concernant le pronostic des thromboses veineuses cérébrales est celle de l'ISCVT (*International Study on Cerebral Vein and dural sinus Thrombosis*) publiée en 2004. Elle est prospective, multicentrique et concerne 624 patients suivis pendant une

moyenne de 16 mois. Le risque de mortalité à la phase aiguë de la thrombose veineuse cérébrale est dans cette étude de 4,3 % (27 décès sur 624 patients).

Les facteurs prédictifs de décès mis en évidence par analyse multivariée sont :

- le coma à l'admission (score de Glasgow < 9) ;
- la confusion ;
- les crises d'épilepsie ;
- les thromboses veineuses cérébrales touchant le système veineux profond;
- une lésion de fosse postérieure ;
- une aggravation de signes préexistants ou l'apparition de nouveaux signes focaux après l'admission.

La cause de décès principale était l'engagement sous-tentorial (20/27 décès) secondaire à un effet de masse focal ou lié à des lésions multiples et un œdème cérébral. Le pronostic neurologique à 16 mois évalué par un score de Rankin identifie un risque de séquelles neurologiques chez 13 % des patients (Rankin > 1) (**tableau VII**).

Les récurrences de thrombose veineuse cérébrale semblent rares. Seuls 14 patients sur 624 (2,2%) ont eu une récurrence de thromboses veineuses cérébrales au cours du suivi (durée moyenne 16 mois). Cependant, compte tenu de la durée variable de l'anticoagulation en fonction des centres mais aussi en fonction des étiologies, il est difficile d'estimer de façon correcte et fiable ce risque de récurrence.

Tableau VII : Pronostic à long terme (suivi de 16 mois)	
Pronostic	Nombre de patients (%)
Rankin 0	356 (57,1)
Rankin 1	137 (22)
Rankin 2	47 (7,5)
Rankin 3	18 (2,9)
Rankin 4	10 (1,6)
Rankin 5	4 (0,6)
Décès	52 (8,3)
Récupération complète	493 (79)
Mort ou dépendance	84 (13,4)

Source: Ferro J. M., Canhao P., Stam J., Bousser M. J., Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke 2004; 35(3): 664-70.

J. Traitement

Le traitement des TVC a plusieurs modalités : traitement du processus thrombotique, traitement étiologique et traitement symptomatique.

1. Traitement antithrombotique ^[11]

Le but du traitement anticoagulant est de permettre la reperméabilisation de la veine ou du sinus, de prévenir la propagation du thrombus. Les héparines de bas poids moléculaire sont proposées dès le diagnostic posé. Certains préféreront l'utilisation de l'héparine non fractionnée par voie veineuse, en débutant par une dose de charge. Dans l'étude multicentrique ISCVT, 64% des patients ont été traités par de l'héparine intraveineuse, et 34,9% par une héparine de bas poids moléculaire en injection sous-cutanée. Il n'a pas été noté de différence significative d'efficacité entre ces deux thérapeutiques. Un relais *per os* par antivitamine K (AVK) est réalisé rapidement. L'*international normalized ratio* (INR) cible est situé entre 2 et 3. Le traitement est prescrit pour une durée de 6 à 12 mois. Un traitement prolongé par anticoagulants oraux est réservé aux patients présentant une coagulopathie avérée (mutation de facteur V Leiden, déficit en antithrombine III, syndrome des antiphospholipides). Si la TVC entraîne un infarctus veineux hémorragique, une imagerie de contrôle précoce permet de s'assurer de l'absence d'aggravation sous traitement anticoagulant. A ce jour, la thrombolyse in situ par urokinase ou activateur recombiné du plasminogène tissulaire n'a pas fait preuve de son efficacité par rapport à l'héparinothérapie. Dans l'étude ISCVT, 13 patients ont été traités par une thrombolyse in situ. Cinq de ces 13 patients sont décédés dans les suites immédiates ou au cours de la période de suivi précoce. Ce traitement, toujours en évaluation reste cependant indiqué lorsque les patients s'aggravent malgré un

traitement par héparine. Il n'est utilisé que dans des centres spécialisés de neurologie vasculaire.

2. Fibrinolytiques ^[21]

Les fibrinolytiques ont été testés en dehors d'essais thérapeutiques contrôlés par injection directe dans le sinus thrombosé, ou plus rarement par voie intraveineuse. La récupération clinique et la restauration du flux ont été rapportées avec un risque de transformation hémorragique qui semble modéré. En l'absence d'essai thérapeutique et de preuve d'une efficacité supérieure à celle de l'héparine, les fibrinolytiques ne sont envisagés que chez les patients qui s'aggravent malgré un traitement anticoagulant et symptomatique bien conduit et qui ont une extension de leur thrombose veineuse.

3. Traitement étiologique ^[11]

Il est adapté à la cause sous-jacente dès que cela est possible. Ceci est particulièrement important dans les formes septiques qui nécessitent une antibiothérapie adaptée à la porte d'entrée, parfois associée à un traitement chirurgical. De même, un traitement spécifique est nécessaire au cours de certaines maladies générales telles que cancers ou hémopathies, connectivites, etc.

4. Traitement symptomatique ^[11]

Il comporte tout d'abord le traitement anticomitial systématique pour certains, réservé le plus souvent aux cas avec épilepsie avérée. Il n'y a pas de préférence pour une molécule particulière.

Le traitement de l'HIC est la plupart du temps médical. Plusieurs traitements ont été proposés. Les corticoïdes ont été très longtemps utilisés, mais

l'acétazolamide ou la restriction hydrique sont actuellement préférés. Dans les formes avec HIC isolée, l'évacuation de LCR avant la mise sous héparine, associée à l'acétazolamide, entraîne habituellement un contrôle suffisant de la fonction visuelle. Si l'acuité visuelle continue à se détériorer ou si des troubles de la vigilance s'installent, le mannitol est ajouté. Dans les rares cas résistants, le monitoring de la pression intracrânienne est nécessaire, éventuellement suivi d'un shunt ou d'un coma induit par les barbituriques.

5. Prophylaxie

Nous rapportons ci-dessous les dernières recommandations de l'ACCP ^[22], concernant tout particulièrement les patients médicaux.

En effet, en chirurgie, la thromboprophylaxie est assez largement utilisée, c'est donc parmi les patients médicaux que se recrutent désormais la majorité des événements thromboemboliques. Une récente enquête internationale, effectuée dans 32 pays, 358 hôpitaux et portant sur près de 70 000 patients hospitalisés, rapporte que seulement 39 % des patients médicaux à risque élevé reçoivent une prophylaxie appropriée à leur niveau de risque, contre 58,5 % des patients chirurgicaux ^[23].


Pour les patients hospitalisés en médecine, présentant une insuffisance cardiaque ou respiratoire ou confinés au lit avec un ou plusieurs facteurs de risque surajoutés, tels que cancer, antécédent personnel de maladies thromboemboliques veineuses, sepsis, phase aiguë d'une maladie neurologique ou inflammation digestive, une thromboprophylaxie est recommandée par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou par héparine non fractionnée

(HNF) ou par fondaparinux (pentasaccharide de synthèse) ^[22].


Pour les patients présentant un cancer et alités pour une pathologie médicale aiguë, la même thromboprophylaxie « risque élevé » qu'en médecine ci-dessus est recommandée. En revanche, en cas de cathéter central ou en cas de chimio/hormonothérapie chez un patient cancéreux ambulatoire, il n'est pas recommandé de faire une prophylaxie systématique en prévention primaire, par des faibles doses d'AVK ou par HBPM [22].

Pour les patients en soins intensifs, une thromboprophylaxie est recommandée pour la plupart d'entre eux après évaluation du risque thromboembolique. Pour les patients à risque modéré (pathologies médicales ou en postopératoire de chirurgie générale), il est recommandé d'utiliser une prophylaxie par HBPM ou par HNF. Pour les patients à risque plus élevé (en postopératoire de chirurgie orthopédique majeure), il est recommandé d'utiliser une prophylaxie par HBPM [22].

En cas de risque hémorragique élevé, il est recommandé un usage optimal des moyens mécaniques de prévention associant chaussettes élastiques et compression pneumatique intermittente, jusqu'à ce que la réduction du risque hémorragique autorise la reprise de la thromboprophylaxie médicamenteuse, seule ou en association avec les moyens mécaniques [22].



*IV. Mécanisme
physiopathologique des
complications thrombotiques
du syndrome d'hyperglycémie
hyperosmolaire*



On ne sait pas s'il existe une tendance généralisée thrombotique ou si l'effet négatif hémostatique du diabète se limite à l'arbre artériel, où il peut contribuer à l'augmentation notoire des événements cardiovasculaires [24-27]. S'il ya une tendance généralisée à la formation de thrombus dans le système vasculaire, le diabète devrait conduire à un risque accru de thrombo-embolie veineuse (TEV), également. Cependant, malgré le grand intérêt scientifique pour les complications vasculaires du diabète, on connaît peu le risque de thromboses veineuses cérébrales chez les patients diabétiques et les données à ce sujet restent controversées [28]. Quelques études ont suggéré que le diabète ne fait pas augmenter le risque d'événements thromboemboliques [24, 29, 30], mais de nos jours, nombreux sont ceux qui suggèrent que le diabète est un facteur de risque de maladies thrombo-emboliques veineuses [28, 31].

Les patients atteints de diabète ont un risque accru de maladies cardiovasculaires. Des études assez récentes ont également suggéré que le diabète sucré peut être associé à la thrombo-embolie veineuse (TEV) [32, 34] et l'embolie pulmonaire (EP) [34]. Selon les résultats d'une méta-analyse, il ya un risque 1,4 fois plus élevé de TEV chez les patients diabétiques [35].

A. Facteurs métaboliques

Les caractéristiques qui marquent le SHH sont:

- ❖ une hyperglycémie sans cétose majeure
- ❖ une polyurie osmotique responsable d'une perte hypotonique d'eau et de sodium pouvant aboutir à long terme à un choc hypovolémique
- ❖ un mouvement d'eau du secteur intracellulaire vers le secteur extracellulaire

- ❖ l'installation de l'hyperosmolarité
- ❖ et une adaptation du système nerveux central à l'hyperosmolalité plasmatique

L'hypovolémie conduit à la libération des hormones contre-régulatrices d'insuline qui exacerbent l'hyperglycémie dans le coma hyperosmolaire et contribue ainsi à l'insulino-résistance.

Cependant il ne s'agit pas des seules modifications métaboliques que l'on note. La voie des polyols qui permet la transformation du glucose en un composé poly-alcoolique linéaire, le sorbitol, après réduction par une aldose réductase, enzyme présente dans la plupart des tissus et en particulier les nerfs, le cristallin, la rétine et l'endothélium vasculaire ^[35, 36] est également atteinte.

Cette voie, normalement accessoire, devient prépondérante chez les diabétiques hyperglycémiques. Le sorbitol qui traverse peu les membranes cellulaires s'accumule dans les cellules ou est transformé en fructose, lui aussi peu métabolisable et peu diffusible, par la sorbitol déshydrogénase. Le sorbitol, composé osmotique, est impliqué dans le maintien des concentrations intracellulaires de Na⁺ et de K⁺. Cependant, lorsqu'il est en excès, il induit une augmentation de la pression osmotique intracellulaire et une modification du potentiel d'oxydoréduction qui altèrent le fonctionnement cellulaire en particulier au niveau du cristallin et des cellules médullaires rénales.

B. Facteurs vasculaires

Des anomalies vasculaires ont été identifiées dans plusieurs organes d'animaux ou de patients diabétiques incluant le rein, les artères périphériques et les microvaisseaux des nerfs périphériques. Ces anomalies vasculaires résultent de la dysfonction endothéliale induite par l'hyperglycémie.

1. Diminution de la synthèse d'oxyde nitrique (NO)

L'oxyde nitrique est un puissant vasodilatateur, synthétisé par les cellules endothéliales endoneurales musculaires lisses, les péricytes et les ganglions sympathiques. La sécrétion d'oxyde nitrique par la microvascularisation exerce un effet vasodilatateur puissant qui régule le flux sanguin régional. L'enzyme qui catalyse la conversion de la L-arginine en citrulline et oxyde nitrique est la NO synthase. Cette enzyme utilise comme cofacteur le NADPH, comme l'aldose réductase [37, 38]. L'effet de relaxation endothélium-dépendant des cellules musculaires lisses est altéré dans le diabète humain et expérimental. Ses mécanismes pourraient impliquer une déplétion en oxyde nitrique, soit par défaut de synthèse, soit par défaut de sécrétion, ou bien une diminution de la sensibilité à l'oxyde nitrique des cellules musculaires lisses [39, 40]. Dans tous les cas, la conséquence est une vasoconstriction permanente des microvaisseaux et donc une hypoxie tissulaire.

2. Protéine kinase C

Plusieurs études ont montré que l'activation de la protéine kinase C, induite par l'hyperglycémie, est à l'origine d'anomalies vasculaires chez les patients diabétiques [41, 42]. Douze isoformes ont été identifiées et les isoformes « b » et « d » apparaissent plus particulièrement impliquées dans les anomalies

vasculaires. L'hyperglycémie chronique stimule la protéine kinase C via le diacylglycérol, le stress oxydatif (la glycosylation auto-oxydative, la glyco-oxydation, le déséquilibre NADH/NAD⁺, l'interaction des AGE avec leurs récepteurs) et le VEGF (*Vascular endothelial growth factor*).

Les conséquences vasculaires de cette activation sont multiples :

- ❖ Modification de la réactivité vasculaire ; dès le début de la maladie, il a été montré une modification des flux sanguins en raison d'une anomalie de l'autorégulation qui résulterait:
 - d'une hyperexpression de l'endothéline, puissant vasoconstricteur ;
 - d'une modification de la réponse à l'oxyde nitrique ;
 - d'une augmentation de l'activité du système rénine-angiotensine et de la sensibilité vasculaire à l'angiotensine II ;
 - d'une augmentation de la production de prostaglandines.
- ❖ Modification de la perméabilité vasculaire par activation directe de la protéine kinase C ou via l'expression de facteurs de coagulation et diminution de facteurs de fibrinolyse, tels que l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA).
- ❖ Stimulation de la synthèse des protéines de la matrice extracellulaire (collagène, fibronectine, hyperexpression du TGF- β [*Transforming growth factor β*]).
- ❖ Inhibition de l'activité de la pompe Na⁺/K⁺-ATPase impliquée dans les mouvements ioniques participant au maintien de l'intégrité cellulaire.

- ❖ Dans la rétine, il a été décrit un phénomène de vasoconstriction aux stades précoces de la maladie avec pour conséquence une diminution du flux sanguin rétinien. Ces modifications du tonus vasculaire sont liées à l'activation de la protéine kinase C qui induit la production d'endothéline et une moindre réactivité à l'oxyde nitrique. Cette diminution du flux sanguin rétinien induit une hypoxie qui stimule la production de VEGF responsable de la progression de la rétinopathie. De plus, les effets mitogéniques et d'augmentation de la perméabilité du VEGF passent par la voie de la protéine kinase C conduisant à la rétinopathie proliférante.

Dans le rein, le premier stade de la maladie correspond à l'hyperfiltration glomérulaire. Celle-ci est surtout liée à des facteurs hémodynamiques comme l'augmentation du flux sanguin rénal et la modification du tonus artériolaire, prédominant au niveau de l'artériole afférente et augmentant la pression de filtration glomérulaire. Ces effets semblent médiés par l'angiotensine II, les prostacyclines et l'oxyde nitrique via l'activation de la protéine kinase C. L'augmentation de la perméabilité vasculaire et la prolifération de la matrice extracellulaire, également rencontrées dans la néphropathie, impliqueraient l'activation de la protéine kinase C, soit par effet direct, soit par l'hyperexpression du TGF- β . Dans la neuropathie diabétique, il semble que différentes isoformes de la protéine kinase C soient impliquées comme le confirment les travaux utilisant un inhibiteur spécifique de l'isoforme « b »^[43]. L'activation de l'isoforme interviendrait au niveau des microvaisseaux des nerfs périphériques par un effet vasoconstricteur responsable d'une diminution du flux

sanguin à l'origine de l'ischémie. Les autres isoformes interviendraient sur la voie des polyols avec diminution de la Na⁺/K⁺-ATPase.

3. Mitogen-activated protein kinases (MAP kinases)

Il s'agit d'un groupe de sérine/thréonine kinases spécifiques. Il existe trois principaux groupes de MAP kinases : l'*extracellular signal-regulated kinase* (ERK) impliquée dans la voie de transduction des facteurs de croissance, la *c-Jun-N-terminal kinase* (JNK) impliquée dans la réponse à certains stress cellulaires et les p38 kinases qui constituent un élément de réponse osmotique. Ces MAP kinases seraient des transducteurs de glucose impliquant les différentes voies métaboliques. L'activation de la protéine kinase C serait également un effecteur de ce groupe d'enzymes. La conséquence de cette activation est la transcription de certains gènes ^[44].

C. Troubles de la coagulabilité

Les patients sont considérés comme ayant un état d'hypercoagulabilité s'ils présentent des anomalies de laboratoire ou des conditions cliniques qui sont associées à un risque accru de thrombose (Schafer, 1985).

Les patients atteints de diabète sucré, certainement répondent à ce critère fondé sur le risque accru de thrombose.

Les facteurs qui interagissent pour favoriser les thromboses intravasculaires chez les patients diabétiques décompensés peuvent être considérés dans le contexte de la triade de Virchow à savoir la stase, l'hypercoagulabilité, et les lésions endothéliales ^[12]. Dans le diabète décompensé, l'immobilité et l'épuisement sévère de volume intravasculaire contribuent à la stase.

Le diabète, en particulier lors d'une décompensation métabolique, semble être un état d'hypercoagulabilité. Comme examinée ailleurs [45, 46] une hyperréactivité plaquettaire, ex vivo et in vivo, a été observée dans le diabète à la fois clinique et expérimental bien qu'il y ait eu des rapports contradictoires [47]. Les anomalies plaquettares peuvent avoir un rôle aussi important dans la thrombose artérielle et l'athérosclérose que dans le développement de la thrombose veineuse.

L'hyperfibrinogénémie a également été signalée, surtout chez les patients diabétiques non insulino-dépendants [48]. Chez ces patients, les niveaux de fibrinogène peuvent être plus étroitement liés à l'obésité ou l'athérosclérose que pour le diabète en soi. D'autres recherches cliniques ont prouvé la diminution de la fibrinolyse [47-51].

Des concentrations plasmatiques élevées de *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1) ont été décrites chez des patients atteints de diabète sucré non insulino-dépendant, mais pas chez ceux avec le diabète de type I [52]. Puisque le niveau de PAI-1 est en corrélation avec le degré d'obésité ainsi que les taux plasmatiques d'insuline et de triglycérides [51], il apparaît que le PAI-1 circulant est liée principalement à l'insulino-résistance plutôt qu'à l'état diabétique en soi. Le PAI-1 circulant semble être un marqueur de risque de thrombose artérielle, son rôle dans la maladie thromboembolique veineuse n'est pas encore connu.

L'élévation des taux circulants de facteur de Von Willebrand a été signalée en particulier chez les patients diabétiques atteints de néphropathie ou de rétinopathie [53, 54], suggérant une relation avec une dysfonction endothéliale. Dans une série, des niveaux accrus de facteur de Von Willebrand ont été

associés au diabète décompensé [55, 56]. Certains chercheurs [55] ont rapporté une réduction des taux circulants du facteur de Von Willebrand concomitante avec l'institution d'un contrôle glycémique amélioré, impliquant un rôle direct pour le dysfonctionnement métabolique, mais d'autres n'ont trouvé aucune relation en tant que telle.

En général, les anomalies thrombogènes ont été signalées comme étant plus fréquentes et plus sévères chez les patients ayant une maladie microvasculaire (rétinopathie, albuminurie) ou l'athérosclérose symptomatique que chez ceux qui présentait une hyperglycémie sans complication. Peut-être que l'hypercoagulabilité prédispose à l'angiopathie diabétique. Alternativement, l'athérosclérose, la microangiopathie, la néphropathie, et la coagulopathie peuvent tous refléter un trouble plus fondamental sous-jacent de la fonction endothéliale.

D'autres investigations dans ce domaine seront aidées par le développement de tests sensibles et fiables qui reflèteront les activités plaquettaires, la coagulation et les voies de la fibrinolyse in vivo [57].

Calles – Escadon et al. (1999), ont estimé que quatre-vingts pour cent (80%) des patients atteints de diabète sucré meurent de causes thrombotiques. Soixante-cinq pour cent (65%) de ces décès sont dus à des complications cardiovasculaires, et le reste est dû à des événements cérébro-vasculaires et à des complications vasculaires périphériques. L'endothélium vasculaire, principale défense contre la thrombose, est anormal dans le diabète. Les anomalies endothéliales, sans aucun doute, jouent un rôle dans l'activation accrue des plaquettes et des facteurs de coagulation rencontrée dans le diabète. Les marqueurs d'activation de coagulation, tels que le fragment d'activation de la

prothrombine 1 + 2 et le complexe thrombine-antithrombine, sont élevés dans le diabète. Les taux plasmatiques de nombreux facteurs de coagulation dont le fibrinogène, le facteur VII, le facteur VIII, le facteur XI, le facteur XII, la kallikréine et le facteur de Von Willebrand sont élevés chez les diabétiques. Inversement, le niveau de la protéine anticoagulante C est diminué. Le système fibrinolytique, le principal moyen d'éliminer les caillots, est relativement inhibé dans le diabète dû à des structures anormales du caillot qui sont plus résistants à la dégradation et à une augmentation du *plasminogen activator inhibitor* type 1 (PAI-1). L'augmentation des agrégats plaquettaires circulants, l'augmentation de l'agrégation plaquettaire en réponse à des agonistes plaquettaires, l'augmentation de la force contractile des plaquettes, et la présence de taux plasmatiques élevés de produits à libération plaquettaire, tels que la β -thromboglobuline, le facteur plaquettaire 4 et le thromboxane B₂, sont la preuve de l'hyperactivité plaquettaire chez les diabétiques. Cette constellation de résultats soutient l'observation clinique que le diabète est un état d'hypercoagulabilité [58].

Petrauskiene [28], à travers une étude pilote, a montré que le diabète est un facteur de risque possible pour la TEV, de même que l'incidence ajustée pour l'âge de la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire était significativement plus élevée chez les patients diabétiques que dans la population non diabétique. Le risque de thrombo-embolie veineuse augmenté chez les patients diabétiques pourrait être dû à l'état diabétique lui-même, ou à d'autres facteurs de risque qui sont associés au diabète. Eventuellement, les deux explications sont vraies.

Dans cette étude, les patients diabétiques avec une thromboembolie veineuse étaient significativement plus âgés que les non-diabétiques et cela peut

suggérer que le risque plus élevé chez les sujets diabétiques est principalement dû à la vieillesse. Cependant, en utilisant le taux de morbidité standardisé pour ajuster les différences d'âge, ils ont démontré qu'il ya un risque ajusté selon l'âge de thromboembolie veineuse qui est de deux fois plus élevée chez les patients diabétiques que dans la population générale non diabétique.

Il ajoute aussi que le fait que le diabète conduise à un risque d'embolie pulmonaire plus élevé par rapport au risque de thrombose veineuse profonde, suggère que le diabète n'a pas seulement un impact sur le développement de thrombus veineux, il intervient aussi sur la progression vers une maladie plus sévère avec un détachement des emboles qui se retrouvent dans les artères pulmonaires. Le diabète, notamment de type 2, est soupçonné d'affecter la fibrinolyse plus sévèrement que la coagulation, et pourrait avoir un impact plus important sur l'apparition des symptômes d'embolie pulmonaire par rapport à la thrombose veineuse profonde. Bien que le diabète de type 2 en particulier, soit considéré comme fortement liée à l'hémostase dérégulée, leurs données suggèrent que le diabète de type 1 est un facteur de risque aussi fort de TEV. De ce fait l'état diabétique lui-même, semble être mis en cause. Cependant, ceci devrait être vérifié dans des études ultérieures.

Il ya très peu d'informations dans la littérature actuelle sur les associations entre le diabète et la thrombo-embolie veineuse. L'étude de Framingham n'a trouvé aucune relation entre les niveaux de glucose et la survenue de maladies thromboemboliques ^[25]. En revanche, une étude longitudinale sur les associations entre facteurs de risque cardiovasculaire et incidence de thrombo-embolie veineuse a montré que le diabète et l'obésité ont été associés, chacun, à l'augmentation significative du risque de thrombo-embolie veineuse

indépendamment de l'âge, la race et le sexe. Ceux qui ont le diabète au départ avaient un risque 1,7 fois plus élevé que ceux présentant des taux normaux de glycémie à jeûn ^[59]. Dans la littérature sur les transplantations, le diabète a été rapporté comme étant un facteur de risque important pour la thrombo-embolie veineuse ^[9, 60].

En outre, Bergqvist et al., dans une étude prospective sur la transplantation rénale ont identifié le diabète comme facteur de risque le plus important ^[60] dans les TEV y survenant.

Ainsi plusieurs facteurs prédisposent le patient à la survenue de thromboses vasculaires (**figure 19**):

- ❖ la déshydratation, l'hyperosmolalité et le bas débit cardiaque entraînent une augmentation de la viscosité sanguine ;
- ❖ des troubles vasculaires qui entraînent une diminution du flux sanguin artériel et veineux ;
- ❖ des troubles de la coagulabilité sont fréquemment observés (élévation du fibrinogène et de l'activité plaquettaire, diminution de l'antithrombine III).

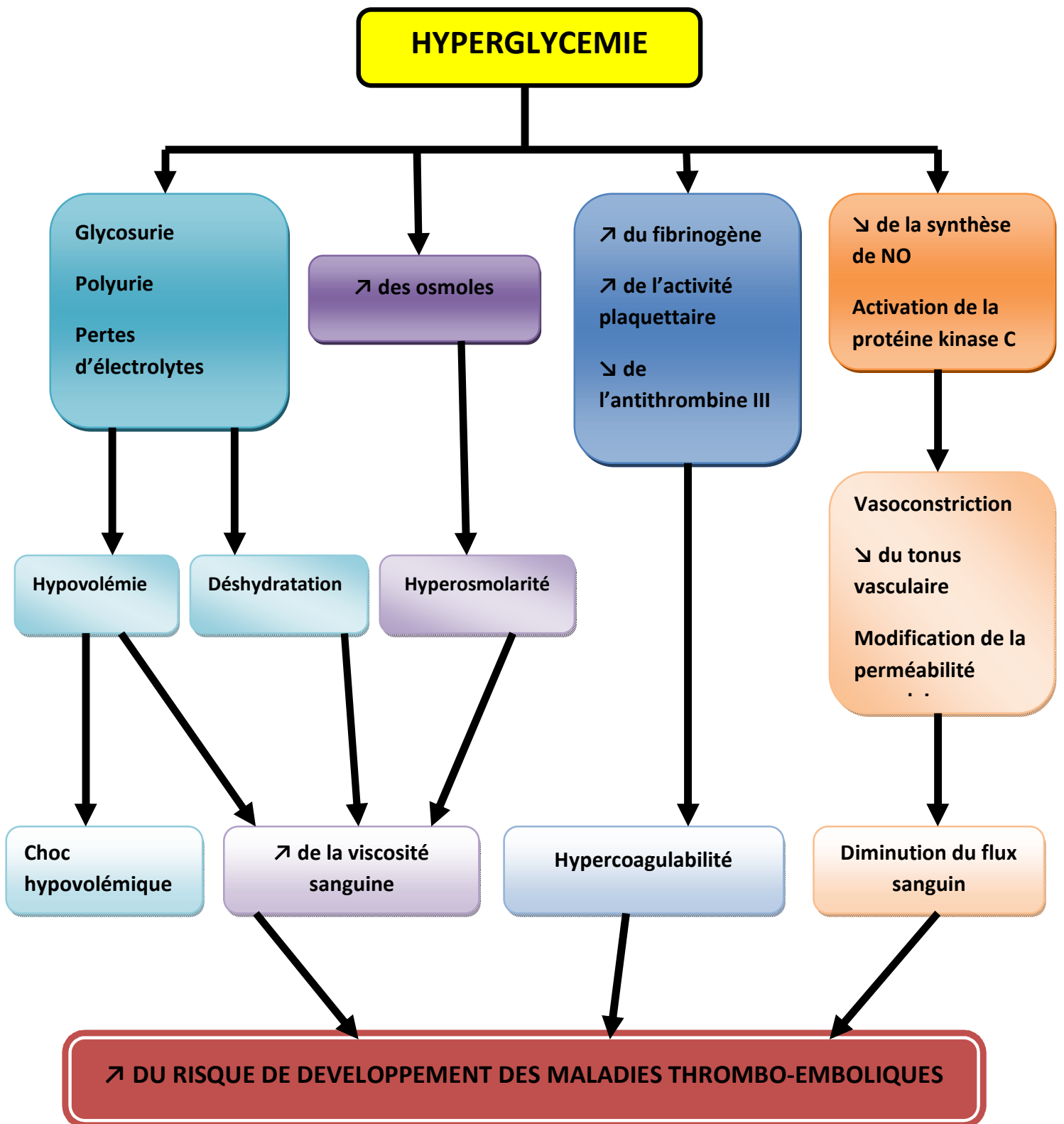




Figure 19: Facteurs prédisposant à la survenue de thromboses vasculaires en cas d'hyperglycémie



*V. Diabète et
thromboses veineuses
cérébrales: Prise en charge.*



La prise en charge des patients présentant une thrombose veineuse cérébrale a été modifiée par l'imagerie par résonance magnétique nucléaire et la mise en évidence d'une mortalité et d'une morbidité grâce à une héparinothérapie précoce. Le retard à la mise en route de l'anticoagulation à l'héparine pourrait être un facteur de mauvais pronostic. Ce traitement est à effectuer même si ces patients ont une complication hémorragique: hématome intracérébral ou ramollissement hémorragique.

Selon Gregg D. et al., le traitement des thromboembolies veineuses cérébrales par l'héparine a cependant été longtemps controversé. En effet, pour de nombreux auteurs, l'existence d'un infarctus veineux, souvent hémorragique, était une contre-indication absolue à l'utilisation de l'héparine, à cause du risque accru de suffusion et d'hémorragies intracérébrales. De plus, de nombreux cas, parfois même initialement graves, évoluaient favorablement en l'absence de tout traitement antithrombotique. Cependant le risque hémorragique semble avoir été surestimé. Actuellement, au regard des observations rapportées, les séries rétrospectives et prospectives ainsi que deux essais randomisés, le bénéfice de l'héparine est actuellement admis, même en cas d'infarctus hémorragique. Plusieurs observations d'amélioration spectaculaire après introduction de l'héparine ont de plus été rapportées, certains de ces patients s'aggravant même lors du relais héparine-AVK et s'améliorant à nouveau après la réintroduction de l'héparine. L'efficacité de l'héparine a été montrée dans un essai thérapeutique contre placebo. Cette étude a dû être stoppée prématurément après l'inclusion de 20 patients, les résultats étant déjà significatifs en faveur du traitement par héparine ($p < 0,05$), même dans les cas avec infarctus hémorragique au scanner. À 3 mois, les 10 patients traités par héparine étaient tous guéris (soit sans

séquelles, soit avec des séquelles minimales), alors que sur les 10 patients non anticoagulés, quatre étaient décédés ou avaient des séquelles sévères. En revanche, il n'a pas été constaté de bénéfice significatif dans une étude effectuée avec la nadroparine. Ce traitement entraînait cependant une diminution du risque de décès ou de dépendance (index de Barthel ≤ 15) estimé à 13 %, comparé à 21 % dans le groupe placebo. Il est intéressant de noter qu'aucune hémorragie n'est apparue ou ne s'est aggravée chez les patients anticoagulés, même chez les 15 patients qui avaient initialement des lésions hémorragiques au scanner. La méta-analyse de ces deux études (seules études randomisées disponibles) met en évidence une réduction du risque absolu de mortalité de 14 % et de mortalité ou dépendance de 15 % chez les patients traités, soit une diminution du risque relatif de respectivement 70 et 56 %. Bien qu'ils ne soient pas statistiquement significatifs, ces résultats semblent pertinents d'un point de vue clinique. Un autre argument en faveur de l'utilisation de l'héparine est le risque d'embolie pulmonaire à la phase aiguë de la TVC.

Toujours selon lui, il n'y a pas de consensus sur les modalités du traitement par héparine. Certains recommandent l'utilisation de l'héparine de bas poids moléculaire à cause de la meilleure pharmacocinétique et du moindre risque de thrombocytopénie. L'utilisation de l'héparine non fractionnée par voie veineuse adaptée au poids corporel en commençant par un bolus permet cependant de raccourcir le délai d'action. Après quelques jours, en l'absence d'aggravation clinique, le relais est pris par les anticoagulants per os. La durée de ce traitement est fonction de la cause sous-jacente. La présence de troubles de la coagulation implique une anticoagulation prolongée. L'utilisation des fibrinolytiques a été proposée au cours des TVC dès 1971. Depuis lors, environ 200 observations ont

été rapportées, utilisant l'urokinase en perfusion locale par voie jugulaire ou voie fémorale. Plus récemment, le *recombinant tissue type plasminogen activator* (rt-PA) local a été utilisé en combinaison avec l'héparine. Cependant ces traitements, quelle que soit la voie d'administration, comportent un risque élevé de complications hémorragiques (point de ponction fémoral, saignement pelvien ou aggravation d'une hémorragie intracrânienne). Ceci contraste avec l'absence d'aggravation chez les patients traités par héparine dans les essais randomisés. Le choix du type de fibrinolytique, du mode d'administration et de la posologie n'est pas défini. Ainsi, bien qu'il y ait de plus en plus de patients traités par fibrinolyse dans les TVC, le rapport bénéfice/risque de ce traitement n'est absolument pas précisé. Les fibrinolytiques in situ constituent pour l'instant un traitement d'exception, à réserver aux formes qui s'aggravent malgré une héparinothérapie intraveineuse bien conduite.



VI. Discussion



Notre travail porte sur l'observation d'un patient de 56 ans admis aux urgences dans un contexte de troubles de conscience fébrile. Notre prise en charge a été de penser en premier lieu une décompensation du diabète du patient en un coma hyperosmolaire ou une acidocétose diabétique.

L'examen général du patient a permis de retrouver un pli cutané, une hypotonie des globes oculaires et une langue sèche en faveur d'une déshydratation. L'examen a aussi trouvé une polypnée superficielle, à l'auscultation trachéo bronchique un encombrement pulmonaire, une fièvre à 39°C, une hypotension à 85/40mmHg et un score Glasgow à 11. Nous avons demandé un bilan biologique qui a rapporté :

- une glycémie à 6.7 g/L ;
- un ionogramme qui montrait une natrémie à 153,7 mmol/L, une kaliémie à 2,84 mmol/L ;
- une protidémie à 82 g/L ;
- une fonction rénale altérée avec une urémie à 2,4 g/L et une créatininémie à 58 mg/L, ce qui donne une clairance de la créatinine selon MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) à 10,81 mL/min ;
- une osmolarité calculée à 430 mOsm/L et corrigée à 350 mOsm/L ;
- l'examen des urines à la bandelette a retrouvé 4 croix de sucre sans acétone ;
- la numération formule sanguine rapporte une hyperleucocytose à 16000 éléments/mm³, une thrombocytose à 539000 éléments/ mm³, un taux d'hémoglobine à 17,3 g/dL et l'hématocrite à 51,6% ;

➤ la gazométrie sanguine a indiqué une acidose métabolique ;

Le diagnostic d'encéphalopathie hyperosmolaire suite à un syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire a été retenu devant l'hyperglycémie, l'hyperosmolarité, la glycosurie et l'absence de cétonurie.

Les différents paramètres cliniques et biologiques suscités peuvent être expliqués par le SHH.

L'hyperglycémie s'installe par déséquilibre entre l'insulinémie et les effets des hormones de contre-régulation, activées par l'état de stress, les infections... L'absence de cétose dans cette configuration métabolique est multi-factorielle. Toutefois, il est probable que le facteur dominant soit une insulinémie périphérique suffisante pour inhiber la lipolyse et la céto-genèse, mais insuffisante pour permettre la pénétration intra-cellulaire du glucose.

L'hyperglycémie, toujours beaucoup plus marquée que dans l'acidocétose diabétique, crée une diurèse osmotique importante, avec déshydratation (persistance du pli cutané, l'hypotonie des globes oculaires et la langue sèche). L'absence de réabsorption du glucose par le tubule rénal au-delà de sa capacité maximale de réabsorption est responsable d'une glycosurie, avec diurèse osmotique, et d'une fuite urinaire d'ions plasmatiques dont le potassium et le phosphore. Par ailleurs une diurèse osmotique, insuffisamment compensée par les boissons, a pour conséquence un déficit hydrique important et l'installation d'une hypovolémie d'environ 10 à 15L selon certains auteurs qui se manifeste par une hypotension artérielle (85/40 mmHg chez notre patient), secondairement génératrice d'une chute du débit glomérulaire. L'hyperosmolarité aggrave encore la déshydratation intracellulaire par déplacement d'eau vers le compartiment extracellulaire. Par stimulation des osmorécepteurs et volorécepteurs, la

sécrétion de vasopressine est activée, conduisant à une hyponatrémie compensatoire plus ou moins marquée selon l'importance de l'hyperglycémie et de l'apport hydrique contemporain. Le déplacement d'eau vers le compartiment extracellulaire contribue également à l'installation d'une hyponatrémie. Plus rarement, une hypernatrémie est présente. Elle est alors directement liée à la cause initiale du déséquilibre, comme la déshydratation du sepsis ou encore l'absence de polydipsie réflexe. L'hypernatrémie est le témoignage d'une importante déshydratation de l'ensemble des compartiments hydriques de l'organisme, situation qui augure un mauvais pronostic. Enfin, signalons que l'hypovolémie et l'hyperosmolarité stimulent la sécrétion de vasopressine responsable, à son tour, d'une éventuelle hyponatrémie, dans l'hypothèse où l'apport hydrique serait suffisant. Comme dans l'acidocétose diabétique, le potassium corporel global est diminué, mais le SHH s'associe volontier ici à une hypokaliémie plasmatique en raison d'un hyperaldostéronisme secondaire, lequel ne peut s'exprimer que si la fonction rénale demeure satisfaisante.

L'acidose métabolique dans le SHH peut être multifactorielle favorisée par la déshydratation, l'insuffisance rénale, le jeûne ou une légère acidose lactique, et peut provoquer, en s'intensifiant rapidement, une dépression respiratoire d'où la polypnée superficielle chez notre patient. L'acidose est, en outre, responsable d'une diminution de la contractilité myocardique, d'une diminution du tonus vasculaire, et de l'insensibilité aux catécholamines endogènes, entraînant finalement un état de choc circulatoire.

Au cours du SHH, les patients peuvent présenter une azotémie pré-rénale avec un ratio urée-créatinine pouvant dépasser 30 pour 1. Par ailleurs une insuffisance rénale aiguë, existant chez certains patients qui sont généralement porteurs d'une néphropathie diabétique préalable, accompagne souvent la déshydratation.

La déshydratation extracellulaire se traduit biologiquement par une hémococoncentration (augmentation de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine et de la protidémie). La leucocytose est éventuellement secondaire au stress, à la démarginalisation et à l'hémococoncentration.

En l'absence de signes d'hypertension intracrânienne, une ponction lombaire a été effectuée tout en s'avérant non concluant (hyperglycorachie, hyperprotéinorachie et absence de germes) avec des antigènes solubles négatifs. Par ailleurs, une radiographie pulmonaire réalisée a montré une atelectasie basale droite qui s'explique par des obstructions canalaies dues à l'épaississement des sécrétions entraînant des bouchons muqueux au niveau bronchique. Alors un monitoring hémodynamique a été installé, une réanimation et une insulinothérapie débutée selon le protocole de l'ADA. Une antibiothérapie associant de la céfotaxime et de la ciprofloxacine a été débutée en visant les germes banaux communautaires. La glycémie de contrôle à l'issue était de 3,5g/L et deux (02) croix de sucre sans acétone à la bandelette urinaire, la natrémie était de 143 mmol/L. La diurèse de 24 heures a été de 900 mL.

Devant l'aggravation rapide de l'état neurologique (score de Glasgow passant de 11 à 5) malgré une réhydratation bien conduite à J+1, notre conduite a été d'intuber, de ventiler et de sédater le patient par le fentanyl. Puis de chercher les causes éventuelles après stabilisation de son état hémodynamique

afin d'éliminer toutes les autres causes de troubles de conscience fébrile. Ainsi les étiologies infectieuses (méningites, méningo-encéphalite, abcès cérébrales, accès pernicieux...) ont été recherchées devant la présence d'une fièvre à 39°C et l'hyperleucocytose à 16000 éléments/mm³. Cependant l'absence de signes de focalisation, les résultats négatifs des hémocultures, des prélèvements urinaires et bronchiques, et de la ponction lombaire nous ont permis d'éliminer ces étiologies.

La notion de prise médicamenteuse (neuroleptiques), pouvant entraîner une symptomatologie semblable, ayant été éliminée, nous avons pensé à une thrombophlébite cérébrale. Et pour étayer notre diagnostic une tomodensitométrie cérébrale a été demandée à la recherche de signes directs ou indirects de la thrombophlébite cérébrale et aussi confirmer l'absence de certaines étiologies précitées (abcès...). Elle a objectivé un thrombus dans le sinus longitudinal supérieur (signe du delta). Par ailleurs une scannographie abdominale a été réalisée à la recherche d'une pancréatite aiguë comme complication du SHH et a révélé un pancréas normal et une stéatose hépatique.

Le diagnostic de thrombophlébite cérébrale a été retenu sur les données cliniques et tomodensitométriques permettant alors la mise en route d'un traitement anticoagulant par l'héparine à la seringue électrique.

Il est bien connu que des événements thrombo-emboliques artériels, tels que l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les thromboses artérielles périphériques et mésentériques, sont plus fréquentes chez les patients diabétiques ^[61, 62].

Il n'y a pas de cela longtemps, contrairement à ces événements thrombotiques artériels, le diabète n'avait pas été identifié comme un facteur de risque pour de thrombo-embolie veineuse [28, 63].

Certaines études récentes montrent que le risque de thrombo-embolie veineuse, chez les patients diabétiques, est plus grand que dans la population non diabétique [28] et d'autres encore plus récentes comme celle réalisée par John A. Heit et al [64], une étude cas-témoin, basée sur une large population, conclut que le diabète n'était pas un facteur de risque de survenue de thromboses veineuses profondes.

Tout compte fait, les résultats de l'étude de C. R. Keenan et al. [65], dans une étude cohorte, confirment l'hypothèse que les patients atteints de diabète avec un état d'hyperglycémie hyperosmolaire ont un risque accru de développer une thrombo-embolie veineuse (TEV). L'incidence globale de la TEV chez les patients atteints d'hyperosmolarité était de 1,7%, avec 71% des cas diagnostiqués au cours de l'hospitalisation, et 29% diagnostiqués au cours des 3 mois après sortie de l'hôpital. En fait, l'incidence de la TEV chez ces patients avec un état d'hyperglycémie hyperosmolaire était très semblable à l'incidence chez les patients admis pour une septicémie aiguë ou une maladie du tissu conjonctif. Ces conditions médicales étant connues pour être fortement associés à une incidence plus élevée de la TEV [66]. Dans cette même étude, l'incidence de 1,7% de la TEV cliniquement diagnostiqué chez les patients atteints de diabète avec un état d'hyperglycémie hyperosmolaire n'était que légèrement inférieur à l'incidence chez des patients ayant subi une prothèse totale de la hanche, un groupe qui est généralement accepté comme étant à risque très élevé de TEV.

Toujours dans cette même étude, C. R. Keenan et al montrent que, comparativement aux patients souffrant de dépression, les patients avec un état d'hyperglycémie hyperosmolaire avaient un risque seize (16) fois plus élevé de développer la TEV ; les patients ayant une acidocétose diabétique ont un risque sept (7) fois plus élevé, et les patients atteints de diabète non compliqué avaient un risque cinq (5) fois plus élevé. L'incidence plus élevée de la TEV chez les patients diabétiques n'était pas inattendue car un certain nombre d'études ont fourni des preuves à l'appui, la thèse selon laquelle les patients atteints de diabète et d'hyperglycémie ont une condition prothrombotique [58, 67 - 70]. Aussi après ajustement de l'âge, de la race, du sexe, et de la notion d'hospitalisation récente, les patients présentant une hyperosmolarité et une acidocétose diabétique ont été comparés aux patients diabétiques sans autres complications notables, et il ressortait que le groupe qui présentait un état d'hyperglycémie hyperosmolaire avait un risque significativement plus élevé de TEV alors que les cas avec une acidocétose diabétique présentait un risque faible. Les différents chiffres apportés par cette étude doit donc nous suggérer de ne pas négliger les complications thromboemboliques rencontrées au cours du diabète et plus spécifiquement au cours du syndrome hyperglycémique hyperosmolaire.

Plusieurs mécanismes potentiels peuvent expliquer une tendance accrue de thrombose dans l'hyperglycémie [28, 71]. Tous les composants du système hémostatique peuvent être modifiés avec le diabète sucré. Les anomalies de l'endothélium vasculaire, l'activation des plaquettes et des facteurs de coagulation, une élévation des marqueurs d'activation de la coagulation, une diminution des niveaux de concentration de la protéine kinase C, et la relative inhibition du système fibrinolytique sont tous associés au mécanisme de

thrombose dans l'hyperglycémie ^[72]. L'augmentation des taux circulants des agrégats plaquettaires et les niveaux plasmatiques plus élevés de substances libérées par les plaquettes expliquent les signes d'hyperactivité plaquettaire rencontrée dans le diabète sucré. La déshydratation associée à une hyperglycémie est un facteur contribuant à la stase veineuse dans le cadre de la triade de Virchow dans la pathogenèse de la thrombose veineuse profonde. Cette constellation de résultats soutient l'observation clinique selon laquelle le diabète est état d'hypercoagulabilité ^[28, 72, 73].

Les complications thrombo-emboliques peuvent survenir à la phase aiguë du syndrome hyperglycémique hyperosmolaire ou plusieurs jours après ^[74]. Il ne nous a pas été évident de trouver dans la littérature des manifestations cérébrales de thromboses veineuses cérébrales au cours du syndrome hyperglycémique hyperosmolaire ^[1, 75, 76]. Elles semblent intéresser les territoires artériels et veineux en particulier cérébraux. Des foyers de micro-infarctissement peuvent être retrouvés à l'autopsie de tels patients. Cependant aucune étude récente ne confirme un site de prédilection où apparaissent les thromboses veineuses dans le système sanguin veineux et artériel. Cependant aux vues des différentes publications portées à notre connaissance, il ressort que les thromboses veineuses profondes survenant au cours des syndromes d'hyperglycémie hyperosmolaire apparaissent au niveau des carrefours veineux et artériels de moyens calibres. Ceci étant sûrement dû à la forte turbulence sanguine qui s'y trouve.

La première exploration habituellement pratiquée est l'examen tomodensitométrique qui ne montre le plus souvent que les conséquences de la thrombose veineuse cérébrale ^[77]. Sans contraste, il peut révéler des signes

d'hypertension intracrânienne (petits ventricules), un œdème focal, un infarctissement (hypodensité) et (ou) des foyers hémorragiques (hyperdensité). L'injection de produit de contraste provoque un rehaussement gyroforme des lésions ischémiques et peut mettre en évidence des signes directs de thrombose veineuse : prise de contraste anormale de la tente ou de la faux du cerveau et signe du delta. Ce dernier signe, retrouvé dans notre observation, était inconstant, et il correspondait à un rehaussement de la paroi du sinus longitudinal supérieur autour du thrombus hypodense. Le signe du delta à la scanographie est considéré par certains comme le témoin d'un mauvais pronostic.

L'une des principales difficultés que nous avons trouvées dans l'élaboration de notre travail a été de retrouver d'autres situations dans lesquelles on pouvait trouver une association coma hyperosmolaire et thrombophlébite cérébrale tant cette association est rare. Ceci en raison de l'amélioration de la prise en charge des patients diabétiques de nos jours; il nous a donc été difficile de retrouver des résultats d'une étude mono ou multicentrique permettant d'avoir un protocole de prise en charge dans un cas pareil.

Toutefois, il ressort que, du fait que les événements thrombo-emboliques des gros vaisseaux puissent être une cause de mortalité tardive en cas de syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire, si des signes cliniques de thrombose existent, l'anticoagulation par l'héparine fractionnée ou non est indiquée tout en contrôlant la glycémie et l'état d'hydratation.

Le pronostic des syndromes hyperglycémiques hyperosmolaires et des thrombophlébites cérébrales est passé de 50% il y a après de 20 ans à environ 15 à 20% dans les séries les plus récentes. Les facteurs de mortalité clinico-biologiques en rapport le syndrome

d'hyperglycémie hyperosmolaire rencontrés chez notre patient ont été multiples. Il s'agissait de l'hypotension, de l'hyperurémie et de l'hyperosmolarité. Cependant notre patient avait un âge inférieur à celui retrouvé comme facteur indépendant de mortalités lors d'analyses multivariées ^[3]. Quant aux facteurs de mortalité clinico-biologiques de la thrombophlébite cérébrale que présentait notre patient, il y avait le coma et le signe du delta au scanner.

Nous remarquons par là que notre patient présentait plusieurs facteurs de mortalité clinico-biologiques associés et intriqués d'où la survenue du décès de notre patient malgré notre prise en charge.



Conclusion



Notre observation souligne le problème précis de relation de cause à effet entre le coma hyperosmolaire et la thrombophlébite cérébrale que nous venons de traiter et soulève aussi la difficulté de la gestion thérapeutique vu le risque hémorragique lors de l'institution d'un traitement thrombolytique. Heureusement, le taux de mortalité chez les patients diabétiques recevant un traitement thrombolytique est réduit dans la même mesure que chez les patients non diabétiques.

Il est important de connaître cette complication du coma hyperosmolaire, car les signes cliniques neurologiques peuvent intriquer voire passer inaperçus chez un patient comateux.

Le diagnostic précoce de thrombose veineuse cérébrale est difficile en raison de présentations cliniques non spécifiques et variables.

Cette observation illustre par ailleurs l'importance de recourir à la neuro-imagerie lorsqu'un coma chez un diabétique ne s'améliore pas rapidement après correction du désordre métabolique. Récemment, la phlébographie par résonance magnétique, technique non invasive et fiable, est capable de montrer des anomalies du débit sanguin veineux. Bien que l'angiographie cérébrale soit rarement réalisée, il est important pour un diagnostic précis de thrombose veineuse cérébrale.



Résumé



RESUME

Thèse N°55 : Coma hyperosmolaire et thrombophlébite cérébrale

Auteur : Ephraïm Dédée DRABO

Rapporteur : Professeur Samir Siah

Mots clés : coma hyperosmolaire ; thrombophlébite cérébrale ; TDM ; IRM.

Avec la diversification de notre régime alimentaire, on voit apparaître plusieurs cas de diabète depuis le début du XX^{ème} siècle. Trop souvent diagnostiqué tardivement, au décours d'une complication telle que le coma hyperosmolaire ou l'acidocétose diabétique et d'autres plus graves comme les maladies cardiovasculaires. Il y a peu de données dans la littérature concernant les complications thromboemboliques du coma hyperosmolaire.

Nous rapportons une observation de coma hyperosmolaire compliqué de thrombophlébite cérébrale

Il s'agit d'un patient diabétique de 56 ans admis aux urgences pour troubles de conscience fébrile, chez qui l'examen clinique, biologique et radiologique a permis de diagnostiquer un coma hyperosmolaire compliquée de pneumopathie droite. Cependant, la persistance des troubles de conscience après une réhydratation, une insulinothérapie et une antibiothérapie bien conduites nous a fait rechercher une affection neurologique comme cause ou complication du coma hyperosmolaire. La scanographie cérébrale a montré une thrombophlébite cérébrale.

Les complications thromboemboliques peuvent survenir à la phase aiguë du coma hyperosmolaire ou plusieurs jours après. Elles intéressent les territoires artériels et veineux en particulier cérébraux. Les connaissances sur la physiopathologie de ces deux entités ont considérablement évolué durant les 15 dernières années, donnant, à l'hémoconcentration et l'hyperviscosité sanguine secondaire au coma hyperosmolaire, un rôle essentiel dans les complications thromboemboliques.

La prise en charge des patients présentant une thrombose veineuse cérébrale qui dépendait de l'examen tomodensitométrique cérébrale a été récemment modifiée par l'imagerie par résonance magnétique nucléaire.

Ainsi l'intérêt d'un diagnostic précoce par l'imagerie aura pour but de débiter rapidement l'anticoagulation à l'héparine dont le retard à sa mise en route pourrait être un facteur de mauvais pronostic. Ce traitement est à effectuer même si ces patients ont une complication hémorragique : hématome intracérébral ou ramollissement hémorragique.

SUMMARY

Thesis N° 55: Hyperosmolar Coma and cerebral thrombophlebitis

Author: Ephraim Dedee DRABO

Reporter: Professor Samir Siah

Keywords: hyperosmolar coma, cerebral thrombophlebitis; CT, MRI.

With the diversification of our diet, we do observe many cases of diabetes since the early twentieth century. Too often lately diagnosed, with waning complications such as hyperosmolar coma or diabetic ketoacidosis and other more severe conditions such as cardiovascular disease. There is little data in the literature with respect to thromboembolic complications of hyperosmolar coma.

A case of hyperosmolar coma is reported, with complicated by cerebral thrombophlebitis

It concerns a 56 year old diabetic patient admitted to the emergency ward presenting febrile disorders of consciousness, whom after a clinical, biological and radiological examination was diagnosed with hyperosmolar coma complicated with pneumonia in the right region. However, the persistence of impaired consciousness after a well conducted rehydration, insulin therapy and antibiotic therapy led us to associate a neurological cause to the hyperosmolar coma complication. The brain scan showed cerebral thrombophlebitis.

Thromboembolic complications may occur in the acute phase of hyperosmolar coma or several days later. It is common in the arterial and venous territories particularly that of the brain. Knowledge about the pathophysiology of these two entities have evolved considerably in the past 15 years, giving, hemoconcentration and blood hyperviscosity secondary to hyperosmolar coma, an essential role in thromboembolic complications.

The management of patients with cerebral venous thrombosis, which depended on the brain CT scan was recently modified by nuclear magnetic resonance imaging. Thus the interest of early diagnosis by imaging aims at quickly beginning anticoagulation with heparin, any delay in its start-up could be a poor prognostic factor. This treatment is to be performed even if these patients have a bleeding complication: intracerebral hematoma or hemorrhagic softening.

ملخص

أطروحة N° 55: غيبوبة فرط والتهاب الوريد الخثاري الدماغية

المؤلف: إفرايم ديدي درابو

المحرر: أستاذ سمير سياه

كلمات البحث: فرط غيبوبة، التهاب الوريد الخثاري الدماغية، CT، MRI.

مع تنوع من غذائنا، إلا أننا لا نلاحظ الكثير من حالات مرض السكري منذ أوائل القرن العشرين. في كثير من الأحيان تشخيص في الآونة الأخيرة، مع تراجع مضاعفات مثل غيبوبة فرط أو الحمض الكيتوني السكري وغيرها من الظروف أكثر شدة مثل أمراض القلب والأوعية الدموية. هناك القليل من البيانات في الأدبيات فيما يتعلق مضاعفات الانسداد التجلطي من غيبوبة فرط.

ويقال إن حالة غيبوبة فرط، مع تعقدت الخثاري الدماغية

الأمر يتعلق المريض 56 سنة من العمر واعترف السكري إلى قسم الطوارئ تقديم اضطرابات الحموية من الوعي، والذي بعد الفحص، والسريرية والبيولوجية والإشعاعية تم تشخيص مع غيبوبة فرط معقدة مع الالتهاب الرئوي في المنطقة اليمنى. ومع ذلك، أدى استمرار ضعف الوعي بعد معالجة الجفاف التي أجريت كذلك الأنسولين، والعلاج بالمضادات الحيوية لنا لربط قضية العصبية إلى تعقيد غيبوبة فرط. أظهر مسح الدماغ التهاب الوريد الخثاري الدماغية.

قد تحدث مضاعفات الانسداد التجلطي في المرحلة الحادة من غيبوبة فرط أو بعد عدة أيام. ومن الشائع في الأمراض الشريانية والوريدي وخاصة أن من الدماغ. وقد تطورت المعرفة حول الفيزيولوجيا المرضية من هذين الكيانين إلى حد كبير في السنوات الـ 15 الماضية، وإعطاء، تركيز الدم وفرط للزوجة الدم الثانوي إلى غيبوبة فرط، دورا أساسيا في مضاعفات الانسداد التجلطي.

تعديل في الآونة الأخيرة لإدارة المرضى الذين يعانون من تخثر وريدي دماغية، والذي يعتمد على الأشعة المقطعية الدماغ عن طريق التصوير بالرنين المغناطيسي النووي. وبالتالي لمصلحة التشخيص المبكر عن طريق التصوير يهدف إلى منع تخثر الدم بسرعة تبدأ مع الهيبارين، فإن أي تأخير في البدء على أن يكون عاملا النذير الفقراء. هذا العلاج التي يتعين القيام بها حتى لو كان هؤلاء المرضى يكون لها مضاعفات النزيف: ورم دموي داخل المخ أو تليين النزفية .



Bibliographie



- [1] **Scharf Y., Nahir M., Tatarsky I., Arieh J. B., Baruch G., Edelman S.** Fatal venous thrombosis in hyperosmolar coma. *Diabetes*. 1971 May; 20(5): 308-309.
- [2] **Whelton M.J., Walde D., Havard C.W.** Hyperosmolar non-ketoticndiabetic coma: with particular reference to vascular complications. *British Journal Medecine*. 1971 January 9; Volume 1(Issue 740): 85-86.
- [3] **Borot S., Kleinclauss C., Penfronis A.** Coma hyperosmolaire. EMC (Elsevier Masson SAS Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-366-H-30, 2007.
- [4] **Carles M., Dellamonica J., Raucoules-Aimé A.** Anesthésie et réanimation du patient diabétique. EMC (Elsevier Masson SAS Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-650-A-10, 2007.
- [5] **Bruce W. Nugent.** Hyperosmolar Hyperglycemic State. *Emerg Med Clin N Am*. 2005; 23: 629-648.
- [6] **Genuth S.M.** Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar coma. *Curr Ther Endocrinol Metab*. 1997; 6: 438-447.
- [7] **Kitabchi A. E., Umpierrez G.E., Murphy M. B., Barrett E. J., Kreisberg R. A., Malone J.I., et al.** Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(suppl 1): S94-102.
- [8] **Magee M. F, Bhatt B. A.** Management of decompensated diabetes. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Crit Care Clin*. 2001; 17: 75-106.

- [9] **Gogos C. A., Giali S., Paliogianni F., Dimitracopoulos G., Bassaris H. P., Vagenakis A. G.** Interleukin-6 and C-reactive protein as early markers of sepsis in patients with diabetic ketoacidosis or hyperosmosis. *Diabetologia*. 2001; 44: 1011-1014.
- [10] **Gregg D. Stoner, M. D.,** Hyperosmolar hyperglycemic state. University of Illinois College of Medicine, Peoria, Illinois. *Am Fam Physician*. 2005 May 1; 71(9): 1723-1730.
- [11] **Crassard I., Ameri A., Rougemont D. et Bousser M. G.** Thromboses veineuses cérébrales. *Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Neurologie*, 17-046-R-10, 2003, 12 p.
- [12] **Dagain A., Thiéry G., Dulou R., Delmas J.-M., Pernot P.** Thrombophlébites craniofaciales. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Stomatologie*, 22-043-A-10, 2007, *Médecine buccale*, 28-355-B-10, 2008.
- [13] **Milandre L., Gueriot C., Girard N., Ali Cherif A., Khalil R.** Les thromboses veineuses cérébrales de l'adulte. *Ann Méd Interne*. 1988; 139: 544-554.
- [14] **Einhäupl K. M., Villringer A., Habert R. L.** Clinical spectrum of sinus venous thrombosis. In: Einhäupl K.M, Kempfski O, Baethmann A eds. *Cerebral sinus thrombosis: experimental and clinical aspects*. New York: Plenum Press, 1990.
- [15] **Cantu C., Barinagarrementeria F.** Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium; review of 67 cases. *Stroke*. 1993; 24: 1880-1884.

- [16] **Daif A., Awada A., Al-Rajeh S., Abduljabbar M., Al Tahar A. R., Obeid T.** Cerebral venous thrombosis in adult. A study of 40 cases from Saudi Arabia. *Stroke*. 1995; 26: 1193-1195.
- [17] **Ferro J. M., Correia M., Pontes C., Baptista M. V., Pita F.** For the cerebral venous thrombosis Portuguese collaborative study group. Cerebral vein and sinus thrombosis in Portugal: 1980-1988. *Cerebrovasc Dis*. 2001; 11: 177-182.
- [18] **Aidi S., Chaunu M. P., Biousse V., Bousser M.G.** Changing pattern of headache pointing to cerebral venous thrombosis after lumbar puncture and intravenous high-dose corticosteroids. *Headache*. 1999; 39: 559-564.
- [19] **De Bruijn S. F., Budde M., Teunisse S., De Haan R. J., Stam J.** Long-term outcome of cognition and functional health after cerebral venous thrombosis. *Neurology*. 2000; 54: 1687-1688.
- [20] **Diaz J. M., Schiffman J. S., Urban E. S., Maccario M.** Superior sagittal sinus thrombosis and pulmonary embolism: a syndromere discovered. *Acta Neurol Scand*. 1992; 86: 390-396.
- [21] **C. Arquizan.** Thrombophlébites cérébrales: aspects cliniques, diagnostic et traitement. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Réanimation 2001; 10: 383-392.
- [22] **Geerts W. H., Bergqvist D., Pineo G. F., Heit J. A., Samama C. M., Lassen M. R., et al.** Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.). *Chest* 2008; 133: 381S-453S.

- [23] **Cohen A. T., Tapson V. F., Bergman J. F., Goldhaber S. Z., Kakkar A. K., Deslandes B., et al.** Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE Study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387-394.
- [24] **Jones E. W., Mitchell J. R. A.** Venous thrombosis in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1983; 25: 502-505.
- [25] **Kannel W. B, McGee D. L.** Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular diseases: the Framingham study. *Diabetes Care*. 1979; 2: 120-126.
- [26] **Howard V.B.** Risk factors for cardiovascular disease in individuals with diabetes. *Acta Diabetol*. 1996; 33: 180-184.
- [27] **Norhammar A., Tenerz A., Nilsson G. et al.** Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*. 2002; 359: 2140-2144.
- [28] **Petrauskiene V., Falk M., Waernbaum I., Norberg M., Eriksson J.W.** The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia*. 2005 May; 48(5): 1017-1021.
- [29] **Asplund K., Hagg E., Helmers C., Lithner F., Strand T., Wester P.O.** The natural history of stroke in diabetic patients. *Acta Med Scand*. 1980; 207: 417-424.
- [30] **Partamian J. O., Bradley R. F.** Acute myocardial infarction in 258 cases of diabetes: immediate mortality and five year survival. *N Engl J Med*. 1965; 273: 455-461.
- [31] **Stein P. D., Goldman J., Matta F., Yaekoub A. Y.** Diabetes mellitus and risk of venous thromboembolism. *Am J Med Sci*. Apr 2009; 337 (4): 259-264.

- [32] **Tsai A., Cushman M., Rosamond W., Heckbert S., Polak J., Folsom A.** Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence. *Arch Int Med.* 2002; 162: 1182-1189.
- [33] **Lowe G.** Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematology.* 2008; 140: 488-495.
- [34] **Movahed M., Hashemzadeh M., Jamal M.** The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *Chest.* 2005; 128: 3568-3571.
- [35] **Edan G.** Hyperglycémie, voie des polyols, métabolisme du myoinositol. In : Tchoubroutsky G, Slama G, Assan R, Freychet P eds. *Traité de diabétologie.* Pradel. Paris. 1990; pp 192-199
- [36] **Shafir E., Bergman M., Felig P.** The endocrine pancreas: diabetes mellitus. In: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA eds. *Endocrinology and Metabolism.* McGraw-Hill Book Company. New York. 1987; pp 1043-1117
- [37] **Edwaldo E. Joviliano, Carlos E. Piccinato, Jesualdo Cherri, Fernanda Viaro, Takachi Moryia, Andrea Carla Celotto, Daniella Bonaventura, Paulo Roberto B. Evora.** Etude pharmacologique in vitro de la réactivité vasculaire de l'artère fémorale après ischémie/reperfusion de la patte postérieure chez le chien : effets de la perfusion in vivo d'un bloqueur de l'oxyde nitrique. *Annales de Chirurgie Vasculaire, Volume 21, Issue 5, September–October 2007, Pages 245-256*
- [38] **Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C.** The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012 Jan 1;10(1):4-18.

- [39] **Sargisova YG, Andreasyan NA, Hayrapetyan HL, Harutyunyan HA.** Nitric Oxide - an Activating Factor of Adenosine Deaminase 2 in vitro. *Biochemistry (Mosc)*. 2012 Jan;77(1):92-7
- [40] **Isenović E, S Soskic, Dungen HD, Dobutovic B, Elvis T, Simone I, Marche P.** Regulation of endothelial nitricoxide synthase in pathophysiological conditions. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2011 Oct 26
- [41] **Koya D.** The effect of PKC inhibitor on diabetic vascular complications. *Nihon Rinsho*. Nov. 2010, 68 Suppl 9:160-5.
- [42] **Ways K., Sheetz M. J.** The role of protein kinase C in the development of the complications of diabetes. *Vitam Horm* 2000; 60: 149-193
- [43] **Lu X, Bean JS, Kassab GS, Rekhter MD.** Protein kinase C inhibition ameliorates functional endothelial insulin resistance and vascular smooth muscle cell hypersensitivity to insulin in diabetic hypertensive rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2011 Jun 2;10:48.
- [44] **Sabio G, Davis RJ.** cJun NH2-terminal kinase 1 (JNK1): roles in metabolic regulation of insulin resistance. *Trends Biochem Sci* . Sept. 2010; 35 (9) :490-496.
- [45] **Angiolillo DJ, and al.** Platelet Function Profiles in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease on Combined Aspirin and Clopidogrel Treatment. *Diabetes*. 2005 Aug;54(8):2430-5.
- [46] **Randriamboavonjy V, Fleming I.** Platelet Function and Signaling in Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012 Feb 15.
- [47] **Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL.** Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24 :1476 –1485,2001

- [48] **Lorber D.** Non-ketotic hypertonicity in diabetes. *Endocrinologist*. 1993; 3: 29-38.
- [49] **Bruno G, Cavallo-Perin P, Bargerò G, Borra M, D'Errico N, Macchia G, Pagano G.** Hyperfibrinogenemia and metabolic syndrome in type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001 Mar-Apr;17(2):124-130.
- [50] **Barazzoni R, Kiwanuka E, Zanetti M, Cristini M, Vettore M, Tessari P.** Insulin acutely increases fibrinogen production in individuals with type 2 diabetes but not in individuals without diabetes. *Diabetes*. 2003 Jul;52 (7):1851-1856.
- [51] **Belalcazar LM, Ballantyne CM, Lang W, Haffner SM, Rushing J, Schwenke DC, Pi-Sunyer FX, Tracy RP.** Look Action for Health in Diabetes Research Group. Metabolic factors, adipose tissue, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in type 2 diabetes: findings from the look AHEAD study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 Jul;31 (7):1689-1695.
- [52] **Alessi MC, Nicaud V, Scroyen I, Lange C, Saut N, Fumeron F, Marre M, Lantieri O, Fontaine-Bisson B, Juhan-Vague I, Balkau B, Tregouet DA, Morange PE; DESIR Study Group.** Association of vitronectin and plasminogen activator inhibitor-1 levels with the risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus . Results from the DESIR prospective cohort. *Thromb Haemost*. 2011 Sep;106 (3):416-422.

- [53] **Chen SF, Xia ZL, Han JJ, Wang YT, Wang JY, Pan SD, Wu YP, Zhang B, Li GY, Du JW, Gao HQ, de Groot PG, de Laat B, Hollestelle MJ.** Increased active von Willebrand factor during disease development in the aging diabetic patient population. *Age (Dordr)*. 2011 Nov 27.
- [54] **Dayer MR, Mard-Soltani M, Dayer MS, Alavi SM.** Interpretation of correlations between coagulation factors FV, FVIII and vWF in normal and type 2 diabetes mellitus patients. *Pak J Biol Sci*. 2011 May 1;14(9):552-557.
- [55] **Frankel DS, Meigs JB, Massaro JM, Wilson PW, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, Tofler GH. Circulation.** Von Willebrand factor, type 2 diabetes mellitus, and risk of cardiovascular disease: the framingham offspring study. 2008 Dec 9;118(24):2533-9.
- [56] **Ragab A, Abousamra NK, Higazy A, Saleh O.** Relationship between insulin resistance and some coagulation and fibrinolytic parameters in patients with metabolic syndrome. *Lab Hematol*. 2008;14(1):1-6.
- [57] **Victor R. Lavis, M. D; Deniz D'Souza, M. D; Steven D. Brown, M. D.** Decompensated Diabetes. New Features of an Old Problem. Downloaded from circ.ahajournals.org by on May 27, 2011.
- [58] **Marcus E. Carr.** Diabetes Mellitus. A hypercoagulable state. *Journal of diabetes and its complications*. 2001; 15: 44-54
- [59] **Lip G. Y., Gibbs C. R.** Does heart failure confer hypercoagulable state? Virchows triad revisited. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 1424-1426.

- [60] **Bergqvist D., Bergentz S. E., Bornmyr S., Husberg B., Konrad P., Ljungner H.** Deep vein thrombosis after renal transplantation: a prospective analysis of frequency and risk factors. *Eur Surg Res.* 1985; 17: 69-74.
- [61] **Krentz A. J, Natrass M.** Acute metabolic complications of diabetes: diabetic ketoacidosis, hyperosmolar non-ketotic hyperglycaemia and lactic acidosis. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of diabetes.* 3rd ed. p. 32.1-32.24, Oxford, Blackwell Science, 2003
- [62] **Hamblin P. S., Topliss D. J., Chosich N. Lording D. W., Stockigt J. R.** Deaths associated with diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma: 1973-1988. *Med J Aust* 151:439-444, 1989
- [63] **Shujaat A, Shapiro J. M.** Massive pulmonary embolism in diabetic ketoacidosis and non-ketotic hyperosmolar state: case series and review of the literature. *Clin Intensive Care* 15:73-77, 2004
- [64] **Heit J. A., Leibson C. L., Ashrani A. A., Petterson T. M., Bailey K. R., Melton L. J. 3rd.** Is diabetes mellitus an independent risk factor for venous thromboembolism? A population – based case – study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 Sep; 29 (9): 1399-1405
- [65] **Keenan CR, Murin S, White RH.** High risk for venous thromboembolism in diabetics with hyperosmolar state: comparison with other acute medical illnesses. *J Thromb Haemost.* 2007 Jun;5(6):1185-90.
- [66] **Prandoni P.** Acquired risk factors for venous thromboembolism in medical patients. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005; 458–61.

- [67] **Ceriello A.** Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycaemia and therapeutic prospects. *Diabetologia* 1993; 36: 1119–25.
- [68] **Creager M. A, Luscher T. F, Cosentino F, Beckman J. A.** Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1527–32.
- [69] **Sobel B. E., Schneider D. J.** Platelet function, coagulopathy, and impaired fibrinolysis in diabetes. *Cardiol Clin* 2004; 22: 511–26.
- [70] **Sobel B. E., Woodcock-Mitchell J., Schneider D. J., Holt R. E., Marutsuka K., Gold H.** Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation* 1998; 97: 2213–21.
- [71] **Worly J. M., Fortenberry J. D., Hansen I, Chambliss C. R., Stockwell J.** Deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis and femoral central venous catheters. *Pediatrics* 113:e57-e60, 2004
- [72] **Yokoyama H, Myrup B, Rossing P, Ostergaard P. B.** Increased tissue factor pathway inhibitor activity in IDDM patients with nephropathy. *Diabetes Care* 19:441-445, 1996
- [73] **Reverter J. L, Reverter J. C, Tassies D, Rius F., Monteagudo J., Rubies-Prat J., Escolar G., Ordinas A., Sanmarti A.** Thrombomodulin and induced tissue factor expression on monocytes as markers of diabetic microangiopathy: a prospective study on hemostasis and lipoproteins in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hematol* 56:93-99, 1997

- [74] **Renault A, L'Her E, Boles J. M.** Coma hyperosmolaire. In: Dhainaut C, Perret, Eds. Traité de réanimation médicale. Paris : Flammarion ; 1998. p383-385
- [75] **S. Siah, B. Benameur, M. Dimou.** Coma hyperosmolaire et thrombophlébite cérébrale. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, Volume 21, Issue 6, June 2002, Pages 540-541
- [76] **Y. Ikuo, M. Akiko, T. Seiko, H. Haruhiko.** Sagittal Sinus Thrombosis Complicated by Nonketotic Hyperosmolar Diabetic Coma in a Demented Woman: A Case Report. Journal of the Japan Diabetic Society. 2002 ; Vol.45; N°.7 :489-493
- [77] **Roland, T., Jacobs, J., Rappaport, A., Vanheste, R., Wilms, G., Demaerel, P.** Unenhanced brain CT is useful to decide on further imaging in suspected venous sinus thrombosis. Clinical Radiology. 2010: 65 (1), pp. 34-39

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جا علاصحة مرضي هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

**غيبوبة فرط والتهاب الوريد الخثاري الدماغى
بصدد حالة واحدة واستعراض الأدبيات**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :
من طرفه

السيد: إفرايم ديدى درابو
المزاداد في: 22 يونيو 1984 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: فرط غيبوبة – التهاب الوريد الخثاري الدماغى – MRI – CT.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: ابراهيم المسترشد
مشرف	أستاذ في جراحة الدماغ والأعصاب السيد: سمير السباح
أعضاء	أستاذ في الإنعاش والتخدير السيد: أحمد بورزة
	أستاذ مبرز في طب الأعصاب السيد: عبد الواحد بايت
	أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير