

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2011

Thèse N° 158/11

# **SYNDROME D'HYPERGLYCEMIE HYPEROSMOLAIRE**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/12/2011

PAR

Mlle. ZADDOUQ HANANE

Née le 28 Juillet 1982 à khénifra

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

## **MOTS-CLES :**

Hyperglycémie hyperosmolaire - Diabète sucré - Acidocétose diabétique - Déshydratation

## **JURY**

M. KANJAA NABIL.....	PRESIDENT
Professeur d'Anesthésie réanimation	
M. CHRAIBI ABDELMJID.....	RAPPORTEUR
Professeur d'Endocrinologie diabétologie et nutrition	
Mme. BONO WAFAA.....	} JUGES
Professeur de Médecine interne	
M. MADANI NAOUFEL.....	
Professeur agrégé de Réanimation médicale	
Mme. AJDI FARIDA.....	
Professeur agrégé d'Endocrinologie et maladies métaboliques	

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	12
PREMIER CHAPITRE : CONSIDERATIONS THEORIQUES .....	23
I. RAPPEL .....	24
II. DEFINITION .....	26
III. ETIOPATHOGENIE .....	29
A- Physiopathologie .....	29
1- Insulinocarence .....	29
2- Insulinorésistance .....	29
a- Voie de signalisation de l'insuline .....	30
b -Rôle du tissu adipeux dans l'insulinorésistance .....	30
3- Rôle du rein .....	31
B- Hyperglycémie .....	31
C- Hyperosmolarité .....	34
1-Hyperosmolarité plasmatique .....	34
a-Régulation de la balance hydrique .....	34
a-1 -Arginine vasopressine .....	34
a-2 La soif .....	34
a-3-Actions cellulaires de l'arginine vasopressine.....	36
a-4-Bases moléculaires de la régulation osmotique au niveau du rein.....	36
b-Mécanismes de l'hyperosmolarité .....	37
b-1 -Déficit hydrique pur .....	37
b-2-Déficit hydrique associé à un déficit sodé.....	37
b-3-Surcharge en solutés osmotiques efficaces.....	37
2- Hyperosmolarité dans le SHH .....	38

D- Une céto-genèse inhibée ou au moins limitée.....	40
1-Modification de la lipolyse et de la libération des AGL .....	40
2-Contrôle intra hépatique .....	41
3-Rôle de l'hyperglycémie effet anti céto-gène du glucose .....	42
4- Rôle de la déshydratation et de l'hyperosmolarité .....	43
5-Absence d'acidocétose .....	44
E-Polyurie osmotique responsable d'une perte hypotonique d'eau et de sodium .....	47
F-Adaptation du système nerveux central à l'hyperosmolalité plasmatique .....	47
IV. DIAGNOSTIC POSITIF DU SHH .....	50
A- Circonstances de découverte .....	50
B- Signes cliniques .....	51
C- Tableau biologique.....	52
1-Hyperosmolarité .....	52
2-Hyperglycémie .....	52
3-Equilibre acido-basique .....	53
4-Déshydratation .....	53
5-Pool sodé.....	54
6-Pool potassique .....	55
7-Insuffisance rénale.....	55
8-Autres paramètres .....	55
9-Comparaison des paramètres biologiques du SHH et DA.....	55
V-COMPLICATIONS .....	56
A- Complications thromboemboliques .....	56
B- Hémorragies cérébrales .....	57
C- Œdème cérébral .....	57

D- Rhabdomyolyse .....	58
E- Complications infectieuses.....	58
F- Lipémie diabétique .....	58
G- Obstruction canaliculaire .....	59
H- Autres complications.....	59
VI-TRAITEMENT .....	60
A-Traitement curatif.....	60
1-Restauration de l'équilibre hydro sodé .....	60
a-Hyperosmolarité plasmatiques sévères .....	60
b-Cas du SHH. ....	61
2-Equilibre acido-basique .....	63
3-Restauration des électrolytes.....	64
a-Natrémie .....	64
b-Pool potassique.....	64
c-Pool phosphoré .....	66
d-Chlorémie .....	67
e-Magnésémie .....	67
4-L'Insulinothérapie .....	68
5-Mesures thérapeutiques générales .....	72
6-Surveillance clinique et biologique .....	72
B-Traitement préventif .....	73
DEUXIEME CHAPITRE : PARTIE PRATIQUE	
MALADES ET METHODES.....	74
RESULTATS .....	82
I-ETUDE DESCRIPTIVE DES PATIENTS ADMIS POUR SYNDROME D'HYPERGLYCEMIE	
HYPEROSMOLAIRE .....	83

A- Données épidémiologies.....	83
1-Caractéristiques démographiques .....	83
a-Age.....	83
b-Sexe.....	84
2-Motif d'hospitalisation .....	85
3-Service d'admission initiale .....	85
4-Profil évolutif du diabète .....	86
a-Répartition selon le statut antérieur connu diabétique/non connu diabétique.....	86
b-Répartition selon le type du diabète.....	86
c-Ancienneté du diabète .....	87
d-Traitement antidiabétique antérieur.....	87
e-Suivi et complication métabolique antérieure .....	88
f-Complications dégénératives associées .....	88
5-Autres antécédents .....	88
B- Données cliniques .....	89
1-Signes fonctionnels.....	89
2-Signes physiques .....	90
a-Etat neurologique .....	91
a-1-Score GCS.....	91
a-2- Signes déficitaires .....	90
b-Score APACHEII .....	90
c-Etat d'hydratation.....	91
d-Fréquence respiratoire.....	91
e-Fréquence cardiaque .....	91
f-Tension artérielle .....	92

g-Température .....	93
h-Situations associées .....	93
C-Etude paraclinique .....	94
1-Glycosurie à l'admission .....	94
2-Cétonurie à l'admission .....	95
3-Caractéristiques de l'hyperglycémie .....	96
4-Caractéristiques de l'hyperosmolarité.....	96
5-Profil électrolytique .....	96
6-Caractéristiques de l'insuffisance rénale.....	97
7-Numération et Formule sanguine .....	98
8-Hémoconcentration.....	98
9-Examens bactériologiques.....	98
D-Facteurs déclenchants .....	100
E-Traitement.....	100
1- Réanimation hydroélectrolytique .....	100
2- Insulinothérapie .....	101
3- Traitement de la cause déclenchante.....	101
F-Evolution .....	102
1-Durée d'hospitalisation .....	102
2-Evolution .....	103
3-Mortalité.....	103
II-COMPARAISON DES DIFFERENTS PARAMETRES.....	105
A-Comparaison des deux groupes SHHNC et SHH /DAC .....	105
1-Fréquence du syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire comparé au SHH /DAC.....	105
2- Critères démographiques .....	106

a-Age.....	106
b-Sexe.....	107
3-Type de diabète .....	108
4-Données cliniques.....	108
5-Evolution .....	109
B-Comparaison des deux groupes décédés et vivants .....	109
1-Paramètres démographiques.....	109
2-Caractéristiques du diabète.....	110
3-Paramètres cliniques.....	111
4-Paramètres biologiques.....	112
5-Paramètres évolutifs .....	113
TROISIEME CHAPITRE : DISCUSSION.....	114
A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	115
1. Données démographiques .....	116
a)L'âge .....	117
b) Le sexe.....	117
2. Profil évolutif de la maladie diabétique .....	118
a)Antécédent diabétique .....	118
b) Type du diabète.....	119
c)Ancienneté du diabète.....	120
d) Suivi .....	120
e) Complications dégénératives.....	121
B. DONNEES CLINIQUES.....	121
1. Signes fonctionnels .....	121
2. Signes physiques.....	121
a)Etat neurologique .....	121

a-1 -Score GCS.....	122
a-2-Les signes déficitaires.....	123
i-Cas d'épilepsie .....	123
ii-Cas d'ischémie bithalamique.....	127
b) Etat d'hydratation .....	127
C. ETUDE PARACLINIQUE .....	128
1. Paramètres biologiques .....	128
a)Glycosurie – Cétonurie .....	128
b) Glycémie .....	129
c)Osmolarité sanguine .....	129
d) Profil électrolytique.....	131
d-1-Natrémie et natriurèse.....	131
d-2-Kaliémie.....	132
d-3-Acidose métabolique .....	133
e)Urée et Créatinine plasmatique .....	136
f) Numération et Formule Sanguine .....	137
g) Examens bactériologiques .....	137
h) Autres paramètres biologiques .....	138
2. Examens radiologiques.....	139
3. Atteinte cardiaque .....	139
a)Impact de l'hyperglycémie sur le tissu cardiaque .....	140
a-1-Métabolisme énergétique du myocarde .....	140
a-2-Rôle délétère de l'hyperglycémie sur l'ischémie myocardique et remodelage ventriculaire .....	141
a-3-Hyperglycémie, système RAA cardiaque et stress oxydatif .....	142
b) Electrocardiogramme .....	143

D. FACTEURS DECLENCHANTS.....	144
1. Affections médico-chirurgicales .....	145
2. Les causes iatrogènes.....	145
3. Conséquence de réanimation ou de régime.....	145
E.COMPLICATIONS DU SYNDROME D'HYPERGLYCEMIE HYPEROSMOLAIRE.....	149
1. Thrombophlébite cérébrale.....	149
2. Ischémie aiguë des membres inférieurs (IAMI).....	150
3. Œdème cérébral .....	151
F .PRISE EN CHARGE .....	153
1. Restauration de l'équilibre hydro-sodé .....	153
2. Choix thérapeutiques après l'épisode aigu chez les diabétiques âgés.....	155
G. SEVERITE ET PRONOSTIC DU SHH .....	156
H. CAS PARTICULIER DU SHH EN PEDIATRIE.....	160
CONCLUSION .....	163
RESUME .....	165
ANNEXES .....	171
BIBLIOGRAPHIE .....	176

# LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ACD</b>	Acidocétose diabétique
<b>ACFA</b>	Arythmie complète par fibrillation auriculaire
<b>ADA</b>	L' American Diabetes Association
<b>ADO</b>	Antidiabétique oral
<b>AGL</b>	Acides gras libres
<b>APACHE II</b>	Acute physiology and chronic health evaluation
<b>ATB</b>	Antibiotique
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral
<b>AVP</b>	Arginine vasopressine
<b>B /min</b>	Battement par minute
<b>B.H.E</b>	Bilan hydro-électrolytique
<b>BMI</b>	Body Mass Index (Kg/m <sup>2</sup> )
<b>C /min</b>	Cycle par minute
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	Calcium
<b>CHP</b>	Centre hospitalier provincial
<b>CHU</b>	Centre hospitalier universitaire
<b>CIVD</b>	Coagulation intravasculaire disséminée
<b>Cl<sup>-</sup></b>	Chlorémie
<b>CoA</b>	Coenzyme A
<b>CPK</b>	Créatine PhosphoKinase
<b>CPT</b>	Carnitine palmitoyl transférase
<b>DAC</b>	Céto-acidose diabétique
<b>DFG</b>	Débit de filtration glomérulaire
<b>DT1</b>	Diabète de type 1
<b>DT2</b>	Diabète de type 2
<b>ECBU</b>	Examen cyto bactériologique des urines
<b>ECG</b>	Electrocardiogramme
<b>EEG</b>	Electroencéphalogramme
<b>ENDO</b>	Service d'endocrino-diabétologie CHU Avicenne
<b>EPC</b>	Epilepsie partielle continue
<b>F</b>	Féminin
<b>FC</b>	Fréquence cardiaque
<b>FR</b>	Fréquence respiratoire

<b>Gaj</b>	Glycémie à jeun
<b>GB</b>	Globule blanc
<b>GCS</b>	Glascow coma scale
<b>GH</b>	Hormone de croissance
<b>H/F</b>	Homme /Femme
<b>HAD</b>	Hormone antidiurétique
<b>HbA1C</b>	Hémoglobine glycosylée
<b>HCO3-</b>	Bicarbonate
<b>HMG CoA</b>	Hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A
<b>HTA</b>	Hyper tension artérielle
<b>Hte</b>	Hématocrite
<b>HTIC</b>	Hypertension intracrânienne
<b>IAMI</b>	Ischémie aigue des membres inférieurs
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>K+</b>	Kaliémie
<b>M</b>	Masculin
<b>Mixtard 30</b>	Insuline mélange mixtard 30
<b><i>mmHg</i></b>	Millimètre de mercure
<b>mOsm/l</b>	Miliosmole par litre
<b>Na+</b>	Natrémie
<b>Na<sup>+</sup>c</b>	Natrémie corrigée
<b>Nb de cas</b>	Nombre de cas
<b>NFS</b>	Numération et Formule Sanguine
<b>ORL</b>	Oto-rhino-laryngologique
<b>PAD</b>	Pression artérielle diastolique
<b>PAM</b>	Pression artérielle moyenne
<b>PAS</b>	Pression artérielle systolique
<b>PcOsm</b>	Osmolarité plasmatique calculée
<b>PDF</b>	Produit de dégradation de la fibrine
<b>PeOsm</b>	Osmolarité plasmatique efficace
<b>POsm</b>	Osmolarité plasmatique
<b>RM</b>	Service de réanimation médicale et de toxicologie du CHU Avicenne
<b>SAP</b>	Seringue autopulsée
<b>Sd PP</b>	Syndrome polyuro-polydypsique
<b>SDD</b>	Salle de déchocage

<b>SEC</b>	Secteur extracellulaire
<b>SHH</b>	Syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire
<b>SHHNC</b>	Syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire non cétosique
<b>SIC</b>	Secteur intracellulaire
<b>TA</b>	Trou anionique
<b>TCP</b>	Tube contourné proximal
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>Tmg</b>	La capacité de transport maximum de glucose
<b>UMH</b>	Service des urgences médicales hospitalières
<b>USA</b>	United States of America

# INTRODUCTION

## I. OBJECTIFS

Le syndrome hyperosmolaire, est une complication aigüe du diabète, classiquement observée chez le sujet diabétique non insulino-dépendant. Il est défini par une osmolalité plasmatique supérieure ou égale à 320 mOsm/kg d'eau, et se caractérise par des troubles neurologiques liés à l'élévation de l'osmolalité plasmatique (1-4). Initialement décrit chez le sujet âgé diabétique décompensé sans cétose sous le terme de syndrome hyperosmolaire hyperglycémique, il se développe aussi dans les cas de déshydratation globale avec hypernatrémie qu'elle qu'en soit l'origine (263).

Il est principalement le résultat d'un trouble de la vigilance supprimant l'alarme qu'est la soif. Le patient âgé, dont le seuil de soif est particulièrement élevé, est le sujet cible de prédilection de cette pathologie.

Du fait du vieillissement de la population des pays industrialisés, le syndrome hyperosmolaire devient plus fréquent de nos jours et suscite en conséquence un regain d'attention. Il pose essentiellement le problème de sa gravité (263).

Le pronostic dont la sévérité fut rapportée par différents auteurs dans les années 1980 tend cependant à se modifier depuis la dernière décennie du fait d'un diagnostic plus précoce et d'une prise en charge mieux adaptée (264,255).

Il nous a donc semblé contributif d'étudier les données épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutique et pronostiques des états des hyperglycémies hyperosmolaires dans notre contexte, et de préciser l'intérêt et les limites des outils mis à notre disposition.

Pour répondre à cet objectif, nous exposerons dans un premier temps une revue de la littérature, comprenant des rappels physiopathologiques, diagnostiques, ainsi qu'une approche thérapeutique. Dans un deuxième temps, nous discuterons

les données cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des cas du SHH qui ont été colligés au :

- ü Service d'Endocrino-Diabétologie et Nutrition
- ü Service des Urgences médicales hospitalières
- ü Service de la Réanimation médicale et de Toxicologie du CHU Ibn Sina de Rabat sur une période de 3ans. Enfin, nous discuterons nos résultats en les confrontant à ceux de la littérature.

## II. DEFINITION – TERMINOLOGIE:

Le « coma hyperosmolaire » désigne : les états d'hyperosmolarité provoqués par une hyperglycémie. Contrairement à ce que laisse entendre le terme, le coma n'est pas obligatoire (est présent dans moins de 20% des cas et, a contrario, tous les états d'hyperosmolarité n'en font pas partie : la définition est restrictive aux hyperosmolarités compliquant un diabète sucré. Décrite pour la première fois en 1886, et déjà bien individualisée(248), cette complication du diabète a vu sa terminologie anglo-saxonne varier au cours du temps : coma hyperosmolaire, coma hyperosmolaire non cétosique, coma hyperglycémique hyperosmolaire non cétosique, état diabétique hyperosmolaire, décompensation diabétique hyperosmolaire non acidotique, coma hyperosmolaire diabétique non cétosique, diabète hyperosmolaire non acidotique (246), syndrome d'hyperosmolarité hyperglycémique (SHH) (243). C'est ce dernier terme qui nous paraît devoir remplacer désormais le classique coma hyperosmolaire.

Un certain degré de cétose ou même d'acidose peut exister. Celui-ci est alors dû principalement à l'insuffisance rénale concomitante ou à une part d'acidose lactique. Il existe de véritables cétoacidoses diabétiques avec hyperosmolarité.

Les définitions biologiques ou seuils diagnostics varient selon les publications et ne peuvent être qu'arbitraires.

Le SHH constitue une urgence vitale, et fait partie d'un spectre clinique de graves troubles d'hyperglycémie allant de l'hyperosmolarité hyperglycémique sans cétose pure à une acidocétose diabétique, avec un chevauchement au milieu (soit environ d'un cinquième jusqu'à un tiers des patients ayant par ailleurs la classique acidocétose diabétique avec également une hyperosmolarité hyperglycémique).

Le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolarité pur ou syndrome d'hyperglycémie hyperosmolarité non cétosique CHHNC se caractérise par une hyperglycémie, une hyperosmolarité sévère et une déshydratation avec absence d'acidocétose significative. Toutefois, la présence de certaine cétonurie ou cétonémie légère n'empêche pas le diagnostic.

Le syndrome est plus fréquent chez les diabétiques type 2 anciennement appelés non insulinodépendant, il se développe d'une manière plus insidieuse que l'acidocétose diabétique et est fréquemment associé à des signes neurologiques (dont le plus profond est le coma), ainsi que de graves déplétions hydriques et altération de la fonction rénale.

L'hyperglycémie compromet l'équilibre hydroélectrolytique, prédispose à l'infection, à la mortalité suivant des événements cardio-vasculaires aigus, et augmente le risque d'insuffisance rénale, de polyneuropathie et de mortalité des patients en état de stress (87,113).

### III. HISTORIQUE :

Les premières publications ont été faites à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, et émanent de deux auteurs : FRERICHS 1883, et DRESCHFELD 1886 (89).

A notre connaissance, c'est REVILLET (258) qui publia la première observation française en 1914.

En 1925, chez les sujets diabétiques, on décrit des comas sans cétonurie, associés à une hyperglycémie très importante.

En 1957, se fait jour la notion d'hyperosmolarité en rapport avec une hyperglycémie, responsable de troubles de la conscience, SAMENT et SCHWARTZ utilisent pour la première fois le terme de coma hyperosmolaire (271).

Depuis cette date, de nombreuses publications (24,82) ont été faites, et la diversité des faits recouverts par ce terme a bien été mise en évidence, en 1967, par LAROCHE (186). En effet, à côté des comas hyperosmolaires, répondant à la définition d'une hyperglycémie sans cétonurie, il existe également des comas hyperosmolaires à l'occasion d'une décompensation acidocétosique.

#### IV. PHYSIOPATHOLOGIE :

Le SHH est l'aboutissement d'un processus auto-entretenu (7) : l'hyperglycémie initiale est responsable d'une polyurie dite « osmotique », cette polyurie non ou insuffisamment compensée par les apports hydriques, entraîne une hypovolémie et une déshydratation extracellulaire (DEC). Cette hypovolémie induit une insuffisance rénale fonctionnelle provoquant une rétention sodée, et une élévation importante du seuil rénal du glucose. La glycémie s'élève fortement, la polyurie n'est plus alors « vraiment osmotique », elle persiste jusqu'à ce que la chute de la perfusion rénale entraîne une oligo-anurie.

L'absence de cétose est corrélée à l'absence d'élévation importante des acides gras libres. Cette inhibition de la lipolyse s'expliquerait par la persistance au début du processus d'une insulinémie périphérique insuffisante pour permettre la pénétration intracellulaire du glucose, mais suffisante pour inhiber la lipolyse. Si la cétonurie est faible ou nulle, on constate une fois sur deux une acidose métabolique avec une réserve alcaline inférieure à 20 mEq/l, Cette acidose avec trou anionique s'explique par la rétention de phosphates et de sulfates due à l'insuffisance rénale, par la production accrue de lactates, voire par l'augmentation du 3 bêta

hydroxybutyrate non dépisté par les réactifs au nitroprussiate de soude ( Kétodiastix ).

Les hormones de la contre-régulation en particulier le Glucagon, sont augmentées. C'est pourquoi la néoglucogénèse hépatique est un déterminant majeur de l'hyperglycémie.

La physiopathologie explique les circonstances de survenue, chez des patients de plus de 60 ans, diabétiques non insulino- dépendants dans 95 % des cas. Souvent considérés comme « mineur », traité par le régime seul ou associé aux hypoglycémifiants oraux, ce diabète est même méconnu une fois sur deux. Les patients ne perçoivent pas la sensation de soif ou sont dans l'impossibilité de l'assouvir pour des raisons neurologiques. Le processus hyperosmolaire peut être déclenché par toute cause de déshydratation : vomissements , diarrhée, ou infection en particulier pulmonaire , prescription mal surveillée des diurétiques ... ou par tout facteur d'hyperglycémie : « agression » responsable d'une hypersécrétion des hormones de contre -régulation (infection, accident vasculaire ),mais aussi prescription de médicaments ou de solutés hyperglycémifiants (corticoïdes ou tetracosactide ,hydantoïne, diazoxide ,nutrition entérale mal conduite ,administration excessive de sérum glucosé hypertonique ) (tableau 1).

Tableau 1 –Facteurs déclenchant du SHH

---

Infection aigue (telle que pulmonaire ou urinaire)

Accident vasculaire cérébral

Infarctus de myocarde

Ischémie mésentérique aigue

Pancréatite aigue

Occlusion intestinale aigue

Diarrhées, vomissements

Corticothérapie (maladie de Horton)

Troubles neurologiques entrainant une incapacité à ressentir et / ou apaiser la soif

---

Le terrain d'élection du coma hyperosmolaire est donc plus banalement la personne âgée ayant une hypertension artérielle traitée par les diurétiques, faisant un accident vasculaire cérébral, le vieillard traité par corticoïdes pour une maladie de Horton, ou la vieille dame institutionnalisée pour démence victime d'une infection broncho pulmonaire.

On retrouve en effet en général deux ou trois causes favorisantes associées et dans tous les cas, un défaut de surveillance du bilan hydrique .A l'opposé, on peut voir des comas hyperosmolaires chez de jeunes antillais consommant de grandes quantités de boissons sucrées.

## V. TABLEAU CLINIQUE:

Le coma hyperosmolaire associe : (175-9)

- ü Une intense déshydratation globale : la déshydratation intra-cellulaire est responsable d'une sécheresse de la face inférieure de la langue du sillon gingivo-jugal, de la disparition de la moiteur axillaire, d'une hypotonie des globes oculaires, de soif et de perte de poids. La déshydratation extracellulaire donne des veines déprimées, une marbrure des téguments, un pli cutané et surtout une hypotension artérielle (à comparer aux chiffres antérieurs).
- ü Des signes neurologiques : les troubles de la conscience allant de l'obnubilation au coma, sont bien corrélés au degré d'hyperosmolarité, il existe parfois des signes neurologiques en foyer : déficit moteur ou sensitif, asymétrie des reflexes, signe de Babinski ,hémianopsie, des crises convulsives sont fréquentes ,souvent localisées ,parfois même généralisées, aggravant le pronostic.
- ü La température est variable, allant de l'hyperthermie d'origine centrale à l'hyperthermie indépendamment de toute infection associée.les signes digestifs sont fréquents, avec des nausées, voire des vomissements et des douleurs abdominales. On note l'absence de signe de cétose. Il n'existe pas d'odeur acétonique de l'haleine ni de respiration de Kussmaul, reflet d'une acidose métabolique sévère, la cétonurie est absente voire discrète. Il existe une glycosurie massive et une hyperglycémie capillaire du doigt.
- ü Le début est insidieux, progressif, durant plusieurs jours voire 1 à 3 semaines, marqué par une polyurie, une adynamie, et les premiers

signes de déshydratation .Une forte glycosurie peut être mise en évidence, la simple surveillance de la diurèse devrait donc permettre de dépister l'hyperglycémie et la déshydratation avant le stade du coma hyperosmolaire.

## VI. EXAMENS BIOLOGIQUES:

La réanimation est alors entreprise sans attendre les résultats des examens complémentaires demandés en urgence, qui confirment l'hyperglycémie avec :

- ü Une glycémie souvent supérieure à 44mmol/l
- ü Une natrémie supérieure à 140 mmol/L
- ü Une kaliémie variable, souvent élevée, masquant un déficit potassique qui se révélera en cours de traitement
- ü Une urée élevée due à l'insuffisance rénale et à l'hyper catabolisme protidique
- ü La réserve alcaline est souvent un peu abaissée, inférieur à 20 mmol/l une fois sur deux, mais le pH est supérieur à 7,2
- ü L'hyperleucocytose est habituelle en dehors de toute infection
- ü L'ionogramme urinaire confirme l'insuffisance rénale fonctionnelle, avec une concentration uréique élevée (urée urinaire /urée sanguin > 10) et une inversion du rapport sodium urinaire/potassium urinaire <1.

L'osmolarité plasmatique peut être mesurée par osmolétrie ou cryoscopie, elle est en fait calculée à partir de l'ionogramme sanguin, différentes formules ont été proposées, une formule simple est :

$$\text{Osmolarité} = (\text{Na} + 13) + \text{glycémie en mmol/L (une normale de 310)}$$

Une élévation de certains enzymes est fréquente, témoignant de la souffrance tissulaire : élévation de l'amylasémie en dehors de toute pancréatite, élévation des enzymes hépatiques, élévation des CPK en raison d'une rhabdomyolyse.

## VII. COMPLICATIONS :

Le pronostic autrefois redoutable avec 50 % des décès s'est maintenant amélioré, se situant autour de 20 %, dépendant certes du degré d'hyperosmolarité, c'est à dire de la précocité du traitement, mais surtout de l'âge et des tares associées.

L'évolution sous traitement peut être émaillée de complications mettant en jeu le pronostic vital (tableau 2) (10-12). Le collapsus peut être initial, nécessitant un remplissage vasculaire massif. Mais il peut être secondaire si le traitement a entraîné une baisse rapide de la glycémie, sans apport hydrique parallèle suffisant. En effet, la baisse de l'osmolarité plasmatique provoque un brusque passage de l'eau extracellulaire vers le milieu intracellulaire, avec contraction volumique et surtout risque d'œdème cérébral, bien que la polyurie protège habituellement le rein, le collapsus peut être responsable d'une tubulopathie aigue anurique.

La déshydratation massive est responsable d'une hyperviscosité des sécrétions exocrines, pouvant entraîner une obstruction canalaire avec surinfection, tel une atélectasie pulmonaire, une stomatite, une parotide aigue, une kératoconjunctivite, voire exceptionnellement, une obstruction du canal de Wirsung responsable d'une authentique pancréatite aigue. L'hyperviscosité sanguine peut entraîner des thromboses vasculaires artérielles (infarctus cérébral, coronarien, mésentérique ou gangrène) et veineuses (phlébite, embolie pulmonaire), particulièrement chez les patients âgés artérioscléreux ou ayant un mauvais état veineux. Elle justifie un traitement héparinique préventif presque systématique.

Des séquelles encéphaliques peuvent persister après récupération d'une conscience normale : détérioration intellectuelle, syndrome extrapyramidal, état pseudo bulbaire. Ces séquelles sont la conséquence d'un foyer hémorragique ischémique secondaire aux variations de flux hydriques cérébraux et à

l'hyperviscosité sanguine, plutôt qu'à l'hyponatrémie elle même. Enfin les personnes âgées diabétiques sont particulièrement exposées aux infections non spécifiques (infection urinaire ou escarre, par exemple).

#### Tableau 2- Complications du SHH

---

Collapsus voire état de choc et défaillance multiviscérale

Tubulopathie aigue oligo- anurique

Infections (en particulier, urinaire et pulmonaire)

Thromboses veineuses et artérielles

Troubles de rythme supra ventriculaire

Obstruction canaliculaire avec surinfection par hyperviscosité

Obstruction du Wirsung avec pancréatite aigue

Atélectasies pulmonaires

Complications de décubitus

Rhabdomyolyse

Iatrogène : déplétion potassique, hémolyse intra vasculaire, hypoglycémie,

hypokaliémie , œdème cérébral, infections nosocomiales.

Séquelles neurologiques (syndrome extrapyramidal, pseudo bulbaire, démence...)

---

# CONSIDERATIONS THEORIQUES

## I. RAPPEL :

La membrane cellulaire se comporte comme une membrane semi-perméable. Les mouvements transmembranaires d'eau et d'électrolytes entre les secteurs extra- et intracellulaires régissent les concentrations plasmatiques des électrolytes. Leur mesure est capitale pour le diagnostic et le traitement des anomalies de l'hydratation.

La concentration osmolaire totale d'une solution, ou osmolarité, est définie comme la somme des concentrations molaires de tous les solutés qu'elle contient. L'osmolarité plasmatique (POsm) est d'environ 295 mOsm · L<sup>-1</sup>. L'osmolalité plasmatique se définit comme la concentration des substances osmotiques dans un kilogramme d'eau, exprimée en milliosmole par kilogramme (mOsm · kg<sup>-1</sup>). Un litre de plasma ne contient qu'environ 0,93 L d'eau, parce que les protéines et les lipides occupent un volume non négligeable. En pratique, les concentrations des solutés sont mesurées par litre de solution (molaire), plus que par kilogramme de solvant (molale). Les deux mesures sont si étroitement liées qu'aucune correction n'est nécessaire (232), et c'est le terme d'osmolarité qui sera retenu pour la suite de l'exposé. L'osmolarité est mesurée par le delta cryoscopique ou la résistivité plasmatique.

L'osmolarité mesurée inclut toutes les substances osmotiquement actives.

En pratique, l'osmolarité plasmatique est calculée (PcOsm) et déterminée par la somme des trois principaux solutés : sodium, glucose et urée selon la formule :

$$PcOsm = (Na \cdot 2) \text{ (mmol} \cdot \text{L}^{-1}) + \text{glycémie (mmol} \cdot \text{L}^{-1}) + \text{azotémie (mmol} \cdot \text{L}^{-1}).$$

PcOsm calculée est égale à 290 mOsm · L<sup>-1</sup>.

La différence entre osmolarité mesurée et osmolarité calculée est faible. Lorsque cette différence est supérieure à 10 mOsm · L<sup>-1</sup>, deux causes doivent être envisagées : ou bien un soluté non présent dans la formule est présent dans le

plasma, ou bien le contenu en eau du plasma diminue en raison de la présence en quantité inhabituelle de substances normalement présentes. Le premier cas, le plus fréquent, correspond soit à la présence de produits parfois ingérés dans un but suicidaire : alcool, méthanol, éthylène glycol, acétone ou paraldéhyde, soit à l'accumulation de substances osmotiques (mannitol ou glucose) perfusées dans un but thérapeutique. Dans le second cas, plus rare, il s'agit d'une hyperlipidémie ou d'une hyperprotéinémie supérieure à  $100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ . La concentration sérique de  $\text{Na}^+$  est alors inférieure à la normale et l'osmolarité mesurée est normale. L'osmolarité calculée sous-estime alors l'osmolarité mesurée de plus de 10 à 15  $\text{mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$ .

L'osmolarité efficace ( $\text{PeOsm}$ ) ou tonicité est définie comme la somme des concentrations molaires des solutés osmotiquement efficaces. Elle peut être calculée par la même formule que l'osmolarité calculée, après avoir enlevé l'urée, qui est diffusible au travers de la membrane cellulaire :

$$\text{PeOsm} = (\text{Na}^+ \cdot 2) (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}) + \text{glycémie} (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}).$$

En pratique, la répartition de l'eau dans l'organisme est sous la dépendance des variations de la seule osmolarité efficace. Celle-ci rend compte des mouvements d'eau à travers la membrane cellulaire semi-perméable et donc de l'hydratation des cellules. L'osmolarité extracellulaire est égale à l'osmolarité intracellulaire, quel que soit le site de l'organisme. Un état d'hypertonicité se définit comme une augmentation d'osmolarité efficace supérieure à  $10 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$ . Il peut être dû à une augmentation d'au moins  $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  de la concentration d'un soluté neutre ou à une augmentation d'au moins  $5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  de la concentration d'un cation et seul le cation  $\text{Na}^+$  peut augmenter de  $5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ . En effet, l'augmentation des deux autres :  $\text{K}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$  de  $5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  est incompatible avec la vie. Une hypernatrémie est toujours hypertonique parce qu'une augmentation de  $\text{Na}^+$  supérieure à  $5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  ne peut être compensée ni par une diminution d'un autre

cation, ni par une diminution du glucose (227). À l'inverse, une hypertonicité n'est pas nécessairement en rapport avec une hypernatrémie, car elle peut être due à une augmentation de la concentration d'une substance neutre (glucose, mannitol, glycérol).

## II. DEFINITION :

Le coma hyper osmolaire ou syndrome hyperosmolaire, est une complication du diabète, mais il est en réalité une complication de toute hyperosmolarité .En effet, d'autres troubles métaboliques que l'hyperglycémie peuvent entraîner une hyperosmolarité ,comme une absence d'apports suffisants en eau qui est responsable d'une hypernatrémie (ou déshydratation du secteur intracellulaire) .L'hyperglycémie peut être liée à la décompensation d'un diabète, mais aussi correspondre à une situation de stress. De toutes les façons, la conséquence principale de tout état d'hyperosmolarité est une déshydratation extracellulaire. Nous avons essayé d'analyser chacun des éléments définissant le coma hyperosmolaire.

ü L'hyperosmolarité : la valeur la plus communément utilisée est de 320 mOsm/kg. Cette valeur varie en fonction des auteurs de 315à 350 mOsm/kg.

L'osmolarité qui correspond à la concentration plasmatique d'électrolytes se calcule selon la formule suivante :  $Osm = 2(Na + K) + Glycémie + Urémie$

Cependant il en existe beaucoup d'autres, dont une ne tient pas compte de la kaliémie :  $Osm = 2(Na) + G + U$

ü La dysnatrémie :

La diurèse osmotique due à l'hyperglycémie est responsable de pertes majeures de sodium, potassium, phosphore et d'eau dans les urines. 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<sup>-1</sup> (2, 3). Elles conduisent très rapidement à une contraction du secteur extracellulaire 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 1B) ou même élevée (figure 1C). Ainsi, une hypernatrémie traduit toujours un déficit hydrique et une déshydratation intracellulaire sévères.

#### ü Dyskaliémie :

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 observées au début, témoignent de la sortie de potassium du secteur intracellulaire causée par la carence insulinique.

#### ü Urémie:

Son taux est fonction du catabolisme cellulaire (34) et de son élimination urinaire, et donc des variations de la filtration glomérulaire (212).

L'hyperurémie, due en général à une insuffisance rénale fonctionnelle peut être majorée par une néphropathie organique. En effet, on observe lors du SHH, une incidence élevée de pyélonéphrite chronique. (8 -84)

D'autre part l'élévation de l'urée peut résulter d'un hypercatabolisme protidique par fonte musculaire ou nécrose tissulaire (293), ou hémorragie digestive (34).

Cette élévation transitoire de l'urée sanguine régresse sous l'influence du traitement (138).

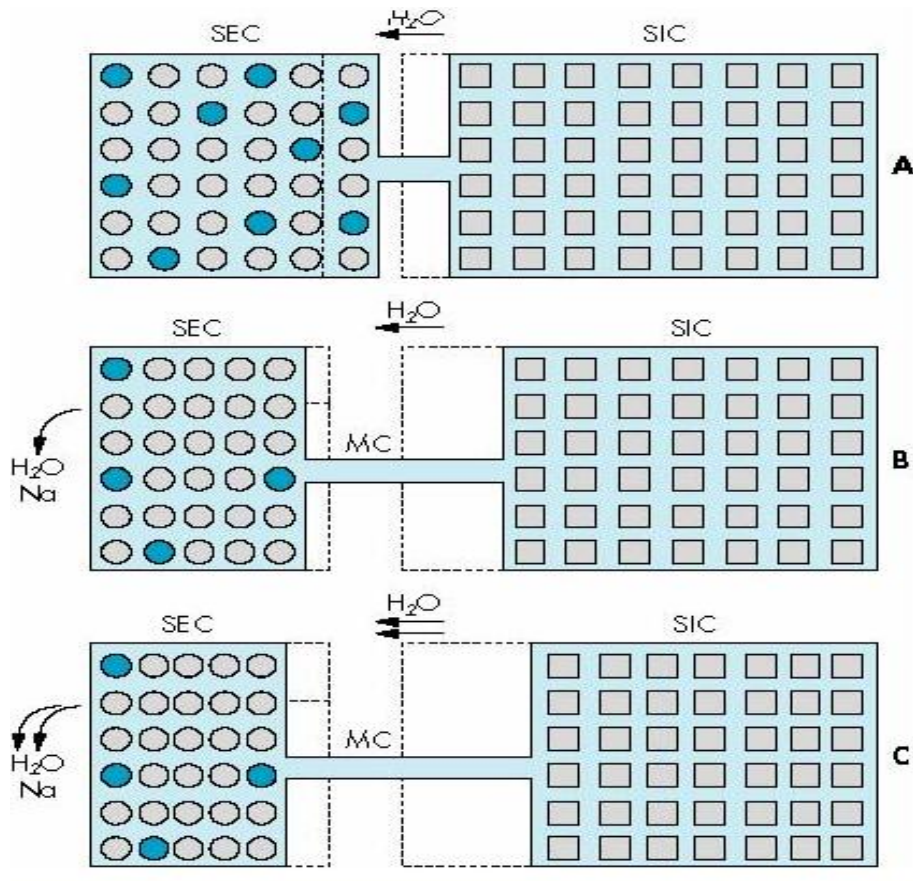


Figure 1 : Conséquences de l'hyperglycémie sur les mouvements hydroélectrolytiques (233).

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

● : Glucose extracellulaire      : Na<sup>+</sup>      : K<sup>+</sup>      ■

A : Hypertonie plasmatique par hyperglycémie conduisant à une déshydratation intracellulaire et une expansion volémique responsable d'une « Fausse hyponatrémie »

(Dilution du sodium du SEC par l'eau provenant du SIC).

B-C : Diurèse osmotique induite par l'hyperglycémie responsable d'une déshydratation globale.

B : Lorsque la polyurie osmotique est modérée, la déshydratation extracellulaire (ou hypovolémie) reste aussi modeste et la natrémie se normalise.

C : Lorsque la polyurie osmotique est importante, la déshydratation extracellulaire (ou hypovolémie) devient importante et la natrémie est élevée.

### III. ETIOPATHOGENIE DU SHH :

#### A-Physiopathologie

Le syndrome est caractérisé par une hyperglycémie sévère, une déshydratation et une insuffisance rénale fonctionnelle. Par convention, l'hypercétonémie importante, la cétonurie, et l'acidose métabolique sont absents, la concentration artérielle des bicarbonates étant  $> 15$  mEq / litre en l'absence d'acidose coexistante attribuable à d'autres conditions (par exemple : l'acidose lactique). Ainsi, le syndrome est considéré comme le chevauchement avec l'acidocétose diabétique, la distinction entre ces urgences métaboliques dépend des définitions arbitraires.

##### 1- L'insulinocarence

La carence en insuline est plutôt relative qu'absolue chez les patients diabétiques de type 2. Cela permet une accélération de la glyco-génolyse hépatique et de la néoglucogénèse. Le résultat net est une augmentation de la production hépatique de glucose majorée par la présence d'un taux élevé des hormones de contre-régulation, conduisant à une augmentation progressive de la glycémie.

##### 2- L'insulinorésistance

Toute maladie intercurrente (par exemple : un sepsis sévère, un infarctus du myocarde) est associée à une élévation de la concentration des hormones de contre-régulation. L'hyperglycémie est majorée par l'action directe et indirecte de ces hormones. Des niveaux élevés de catécholamines inhibent la sécrétion d'insuline endogène, ce qui aggrave le défaut préexistant chez les patients diabétiques de type 2. Ainsi l'hyperglycémie développée dépasse les capacités de réabsorption de glucose (seuil rénal : environ 180mg/dl) qui est souvent plus élevé chez les personnes âgées. Il en résulte des pertes rénales de glucose qui assurent une protection temporaire partielle contre l'hyperglycémie sévère. La diurèse

osmotique s'accompagne de perte rénale d'électrolytes (sodium, potassium, phosphate et magnésium).

En suite, la contraction du volume intra vasculaire entraîne une baisse de la perfusion rénale. L'absence de cétose importante peut refléter la persistance d'une sécrétion endogène d'insuline suffisante pour maîtriser la lipolyse, ce processus étant supprimé à des concentrations d'insuline plus basses que celles nécessaires pour stimuler l'élimination du glucose.

#### a-Voie de signalisation de l'insuline

L'insuline joue un rôle anabolique majeur dans la mise en réserve des substrats glucidiques et lipidiques.

Ses effets résultent de sa liaison à son récepteur membranaire spécifique exprimé en priorité sur ses trois tissus cibles; le foie, le muscle et le tissu adipeux.

#### b-Rôle du tissu adipeux dans l'insulinorésistance :

Le rôle du tissu adipeux blanc, a depuis les origines de la biologie, été considéré, essentiellement du point de vue de la mise en réserve et de la mobilisation des acides gras. De ces travaux est émergée l'idée que ce tissu était métaboliquement peu actif à l'exception du métabolisme des graisses.

Plus récemment, il est apparu que les interrelations entre les tissus se faisaient principalement à travers les échanges d'acides gras, ou triglycérides. Actuellement, il est évident que le tissu adipeux interagit avec les autres organes et tissus, par l'intermédiaire de molécules sécrétées, désignées sous l'appellation générale d'adipokines. Ces molécules ont des effets sur les métabolismes glucidique et lipidique, sur l'homéostasie énergétique et la sensibilité à l'insuline.

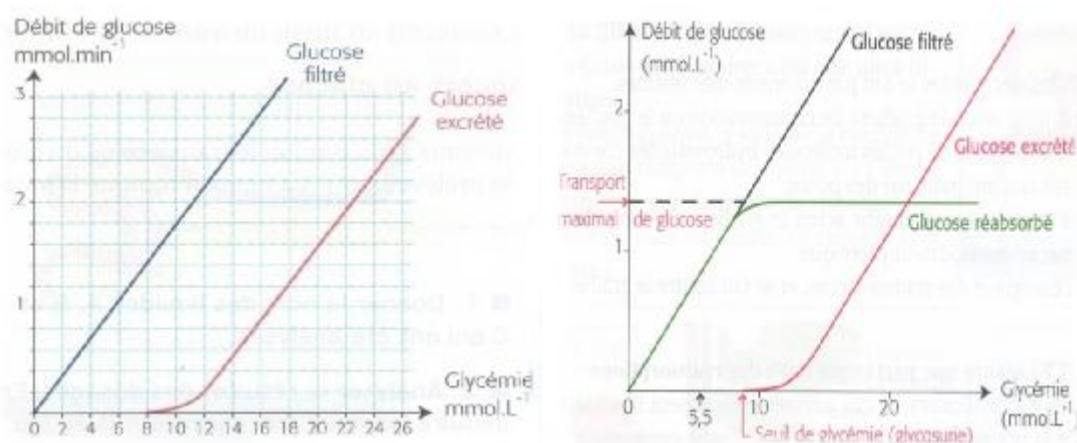
Dans la mesure où le lieu principal d'utilisation du glucose insulindépendant est le muscle, l'insulinorésistance musculaire est d'un point de vue étiologique, particulièrement importante. Il est d'autre part établi depuis longtemps que les

syndromes d'insulinorésistance se caractérisent, la plupart du temps, par une élévation des concentrations circulantes des acides gras et des triglycérides.

### 3- Rôle du rein :

La capacité de transport au cours de la réabsorption est limitée par le nombre de transporteurs. Lorsque la glycémie augmente et que la capacité de transport maximum de glucose (Tmg) est atteinte, il y aura une glycosurie. Dans ce cas tous les transporteurs du glucose sont saturés et la vitesse de réabsorption du glucose devient constante et maximale. L'excès de glucose est excrété dans l'urine.

Les courbes suivantes montrent l'évolution du débit de glucose filtré et du débit de glucose excrété en fonction de la glycémie.



**Figure 2 :** Courbes d'évolution du débit de glucose excrété en fonction de la glycémie

### B-HYPERGLYCEMIE :

La pathogénie du SHH reste incomplètement expliquée. De façon schématique, le SHH apparaît en situation de carence relative en insuline, de sorte que le foie est « insuliné » (non diabétique) donc ne produit pas de corps cétoniques, alors que le reste de l'organisme se comporte comme s'il était « insulinoprivé » (Diabétique) (224).

L'hyperglycémie marquée observée dans le SHH reflète des perturbations majeures et complexes du métabolisme glucidique. Plusieurs anomalies intriquées contribuent au développement de l'hyperglycémie :

- ü un défaut d'utilisation de glucose par les tissus périphériques ;
- ü une surproduction hépatique de glucose ;
- ü un défaut d'excrétion urinaire de glucose.

La seule carence insulinique ou l'apport massif de glucose ne peuvent aboutir à une hyperglycémie sévère si le DFG est normal, puisque les quantités de glucose pouvant être éliminées dans les urines sont normalement très importantes. La carence insulinique (absolue ou relative) d'une part réduit la consommation glucidique périphérique, et d'autre part accroît la néoglucogenèse et la glycogénolyse hépatique. Ces effets sont majorés par la sécrétion de glucagon et des hormones de contre-régulation (catécholamines, glucocorticoïdes et hormone de croissance). Mais le facteur essentiel du développement de l'hyperglycémie est le défaut d'excrétion urinaire de glucose.

En effet, initialement, l'hyperglycémie entraîne une diurèse osmotique avec glycosurie, mais aussi perte de sodium et contraction du SEC. Une insuffisance rénale fonctionnelle avec baisse du DFG s'installe. La glycosurie décroît et l'hyperglycémie s'aggrave. Celle-ci peut être exacerbée si le patient étanche sa soif par des boissons sucrées. L'hypertonie plasmatique majore l'hyperglycémie en induisant une insulino-résistance (224). Pour certains (222), la survenue d'une hyperglycémie sévère nécessiterait la présence d'une faible cétose : l'oxydation cérébrale préférentielle des corps cétoniques en situation d'insulinopénie économise le glucose et aggrave l'hyperglycémie. Finalement, l'hyperglycémie majeure du SHH témoigne surtout d'une déshydratation globale sévère avec défaut d'excrétion

urinaire de glucose, majorée par une carence insulinique et éventuellement un apport excessif exogène.

Comme dans l'acidocétose, il existe un déficit en insuline parallèlement à une augmentation des taux d'hormones de la contre-régulation (cortisol, *growth hormone* [GH], catécholamines, glucagon), diminuant l'utilisation périphérique du glucose et stimulant la glycogénolyse. La protéolyse est activée, facilitant la néoglucogénèse hépatique à partir des acides aminés glucoformateurs libérés. Ces trois mécanismes (diminution de la sensibilité périphérique au glucose, glycogénolyse, néoglucogénèse) 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 cétogénèse qui reste modérée, même en tenant compte des taux de b-hydroxybutyrate qui sont augmentés, mais environ dix fois inférieurs à ceux observés dans l'acidocétose (222,223).

Il n'est pas clairement établi si le caractère modéré de la cétogénèse est le résultat de taux moins élevés des hormones de la contre-régulation ou des acides gras libres (221,220), 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 (218). L'absence de carence absolue en insuline (222) 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 néoglucogénèse, elle est suffisante pour limiter le recours à la lipolyse et donc la cétogénèse. 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 (216-214). L'hyperglycémie apparaît primitivement ; elle augmente l'osmolalité extracellulaire et crée un gradient osmotique qui va avoir plusieurs conséquences.

## C- L' HYPEROSMOLARITE PLASMATIQUE :

### 1-Hyperosmolarité plasmatique

#### a-Régulation de la balance hydrique :

Les variations de POsm entraînent des variations de volume cellulaire. POsm est donc maintenue à l'intérieur de limites très étroites grâce à des mécanismes de régulation. Ainsi, des variations minimales de 0,5 à 1 % de POsm déclenchent, en quelques minutes, des mécanismes appropriés qui vont modifier la balance hydrique et maintenir une osmolarité plasmatique constante. Il existe trois déterminants principaux de la régulation de la balance hydrique : la sécrétion d'arginine vasopressine (AVP) la soif, le mécanisme de concentration-dilution des urines par le rein (211).

#### a-1-Arginine vasopressine

L'arginine vasopressine (AVP) est sécrétée par les cellules magnocellulaires des noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus. L'AVP et son transporteur correspondant, la neurophysine II, sont synthétisés ensemble par un seul gène qui produit un précurseur « composé » qui code pour la vasopressine et la

neurophysine II. Sa demi-vie plasmatique est courte d'environ 10 minutes. La sécrétion de vasopressine est stimulée par les voies osmotique et non-osmotique, mais le déterminant majeur physiologique habituel est la stimulation osmotique. Les osmorécepteurs sont des cellules neuronales situées à proximité du noyau supra-optique dans l'hypothalamus antérolatéral. Ces cellules nerveuses spécialisées perçoivent les changements de tonicité plasmatique et les transmettent sous forme de signaux électriques dans des efférents. Ainsi ont pu être construites des corrélations graphiques entre osmolarité plasmatique et AVP, et AVP et osmolarité urinaire (42). Au-dessus du seuil correspondant en moyenne à une osmolarité de  $285 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$  l'augmentation de l'osmolarité plasmatique entraîne une stimulation de sécrétion de vasopressine de manière à peu près linéaire selon la formule :  $\text{AVP} (\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}) = 0,35 \text{ POsm}$ . La stimulation non osmotique de l'AVP est induite par certaines situations pathologiques. Une chute de la pression artérielle est perçue par les barorécepteurs aortiques et carotidiens. Les afférences se font par les IX et X paires crâniennes vers les cellules magnocellulaires. La vasopressine est alors stimulée non plus de façon linéaire, mais exponentielle. D'autres stimuli ont été décrits : douleur, fièvre, vomissement, hypoxie, hypoglycémie, et morphiniques à haute dose.

#### a-2-La soif

Elle constitue la deuxième boucle de sécurité dans le contrôle de la balance hydrique après la sécrétion de vasopressine. Si la déshydratation se poursuit, la soif devient perceptible. Le seuil de stimulation de la soif a une valeur semblable ou légèrement plus élevée que le seuil osmotique de sécrétion d'AVP. Des afférences osmoréceptrices et baroréceptrices contrôlent aussi la soif.

### a-3-Actions cellulaires de l'arginine vasopressine

L'AVP agit sur deux types de récepteurs : les récepteurs V1 situés dans le glomérule et les vaisseaux, couplés à la phospholipase C, et les récepteurs V2 des cellules principales des tubes collecteurs. La liaison de l'AVP à son récepteur V2 antidiurétique conduit à la stimulation de l'adénylate-cyclase et à la formation d'AMP cyclique intracellulaire (13).

L'AMP cyclique induit l'expression, puis l'affichage à la membrane luminale de la cellule, de canaux à l'eau préformés : les canaux aquaporine-2 (AQP2) [14] [15] [16]. Ceux-ci, régulés par l'AVP, permettent l'entrée puis le transfert transcellulaire de l'eau, à la faveur du gradient osmotique généré par le contre-courant (241-18). L'eau quitte la cellule par les aquaporines-3 et 4, qui sont des protéines constitutives permanentes des membranes baso-latérales, non régulées par l'AVP. La perméabilité à l'eau des canaux collecteurs est régulée, à court terme en quelques minutes, par le processus de liaison rapidement réversible de l'AVP à son récepteur, à plus long terme en quelques heures, par l'augmentation de l'expression des canaux AQP2.

### a-4-Bases moléculaires de la régulation osmotique au niveau du rein

Les cellules de la médulla rénale s'opposent en permanence à l'hyperosmolarité par une accumulation intracellulaire d'osmolytes organiques permettant de maintenir leur volume normal. Ces osmolytes sont le sorbitol, la bêtaïne, l'inositol, la taurine et le glycérophosphate. L'hypertonie augmente la production des enzymes catalysant la synthèse de ces substances, par augmentation de la transcription du gène des enzymes. Pour la bêtaïne, l'inositol et la taurine, le nombre de transporteurs est accru par augmentation similaire de leur transcription. Le glycérophosphate est le seul pour lequel l'augmentation de la concentration de l'urée est un deuxième élément inducteur à côté de l'hypertonie (19).

## b-Mécanismes de l'hyperosmolarité

Les hyperosmolarités plasmatiques avec hypertonie peuvent résulter de trois mécanismes selon le retentissement sur le volume extracellulaire.

### b-1-Déficit hydrique pur

La perte d'eau, associée à une perte minimale de  $\text{Na}^+$ , entraîne une diminution importante du volume intracellulaire avec une baisse très modérée du volume extracellulaire (227). Ce sont les signes de déshydratation intracellulaire qui prédominent et attirent l'attention. Le déficit est rarement dû au seul défaut d'apport d'eau (par absence de soif ou non disponibilité d'eau). Dans ce cas, les urines sont peu abondantes et d'osmolarité élevée supérieure à  $600 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$ . Le plus souvent, le déficit hydrique est en rapport avec un excès d'élimination rénale de l'eau à l'origine d'une polyurie avec une osmolarité urinaire basse inférieure à  $150 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$ .

### b-2- Déficit hydrique associé à un déficit sodé

La perte d'eau associée à une perte de  $\text{Na}^+$  entraîne une déshydratation extracellulaire majeure avec hypovolémie. Ce n'est que dans les conditions où la soif ne peut être exprimée ou satisfaite qu'apparaissent l'hypernatremie et le tableau grave de la déshydratation globale extra- et intracellulaire, survenant surtout chez le sujet âgé. Schématiquement, lorsque les pertes sont extrarénales, la natriurie est inférieure à  $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , et l'osmolarité urinaire est supérieure à  $400 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$ , alors qu'en cas de pertes rénales, la natriurie est supérieure à  $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  et l'osmolarité urinaire inférieure à  $300 \text{ mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$ .

### b-3- Surcharge en solutés osmotiques efficaces

C'est l'hyperglycémie du diabétique qui est la cause la plus fréquente de cette surcharge. En l'absence d'insuline, le glucose devient une molécule non diffusible provoquant d'abord une déshydratation intracellulaire par sortie d'eau des cellules et

une augmentation du volume extracellulaire. Puis, très rapidement, l'hyperglycémie entraîne une polyurie osmotique avec aggravation de la déshydratation qui devient globale et s'accompagne d'insuffisance rénale. C'est le tableau du syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire.

## 2-Hyperosmolalité dans le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire

Elle est la conséquence de la conjonction de deux phénomènes : hyperglycémie et déshydratation (96- 294).

Lors du SHH, les patients présentent tous une intense déshydratation, d'abord extracellulaire, associé à une hyperglycémie, responsable d'une hypertonie plasmatique, qui entraîne à son tour une déshydratation intracellulaire, aboutissant ainsi à une déshydratation globale (96- 119- 162- 294).

Le mouvement d'eau du secteur intra- vers le secteur extracellulaire contribue au début à la préservation des volumes extracellulaires et de la filtration glomérulaire, et à l'entretien de la polyurie. Tant que l'apport de liquides compense la polyurie, l'osmolalité plasmatique reste peu augmentée. En revanche, si la compensation des pertes urinaires n'est plus assurée, ou si elle l'est par des boissons sucrées, une hyperosmolalité plasmatique va progressivement s'installer. La contraction des volumes extracellulaires entraîne une insuffisance rénale fonctionnelle qui, en limitant la glycosurie, va contribuer à majorer considérablement la concentration de glucose, puis la déplétion sodée et la contraction des volumes extracellulaires jusqu'au collapsus.

Au niveau rénal, la réduction du flux sanguin a pour effet une réabsorption accrue de sodium, avec élévation de la natrémie et donc majoration de la déshydratation intracellulaire et de l'osmolalité, aboutissant à un cercle d'auto-entretien, comme le résume la figure 3.

L'hyperosmolalité contribue à l'insulinorésistance, observée lors du SHH, par le biais d'une hyper vasopressenemie (34), responsable d'une élévation de la glycémie comme il a été démontré chez le rat (334).

TURPIN et BRATUSCH, par d'autres expériences effectuées chez le rat, ont démontré que les besoin insuliniques nécessaires au maintien d'une glycémie normale sont plus élevés lors des états hypertoniques (52 -301).L'effet hypoglycémiant de l'insuline serait ainsi diminué par l'hypertonie.

Enfin, selon GERICH et COLL. (121), l'hypertonie au niveau des hépatocytes, favorise l'hyperglycémie par stimulation de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse, s'auto forçant ainsi.

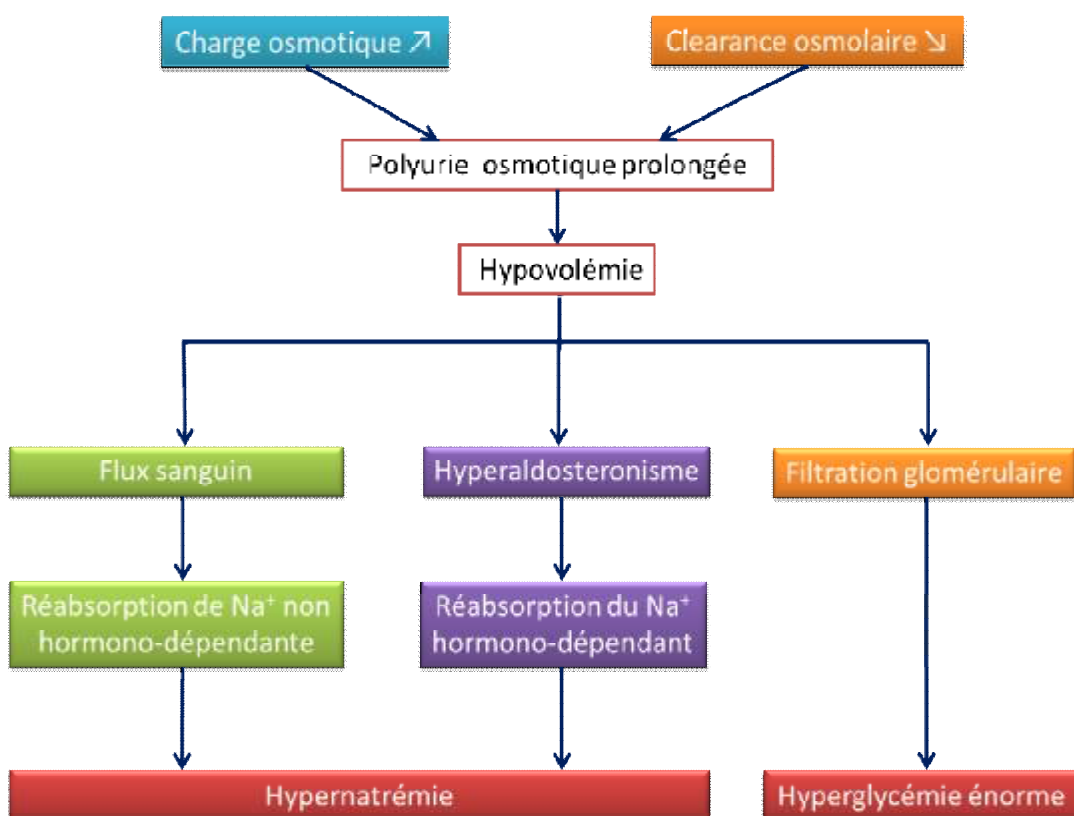


FIGURE 3 : Les facteurs d'entretien de l'hyperosmolalité

extrait de ASSAN et coll( 22)

## D-UNE CETOGENESE INHIBEE OU AU MOINS LIMITEE

L'absence de cétogénèse significative qui a interrogé les premiers observateurs semble aujourd'hui clairement élucidée par la notion de carence insulinique incomplète, tant sur le plan quantitatif que fonctionnel.

La persistance d'une insulinémie résiduelle est suffisante pour bloquer la lipolyse et la cétogénèse (163, 335). Les taux d'insuline sont capables d'assurer une pénétration suffisante de glucose dans la cellule hépatique et de maintenir un métabolisme hydrocarboné suffisant pour empêcher une cétose excessive (277).

Depuis plusieurs années, diverses hypothèses physiopathologiques, tenant d'expliquer cette particularité, ont été mises.

### 1-Modification de la lipolyse et de la libération des AGL :

La cétogénèse s'effectue au niveau hépatique, la première hypothèse a concerné la réduction d'apport d'AGL (132) par réduction de la lipolyse, alors que la cétogénèse ne serait pas affectée (105,121).

L'effet anti-lipolytique adipocytaire de l'insuline s'exerçant à des concentrations très faibles (8-16- 21 -22- 105- 206), le taux résiduel de l'insuline est suffisant pour bloquer la lipolyse au niveau de la cellule adipeuse .

L'action antilypolytique de l'insuline s'effectue directement par inhibition de la lipoprotéine-lipase (20, 21, 159, 163, 324) et indirectement par transformation au niveau hépatique, du glucose en glycérophosphates.

Au niveau adipocytaire, ces glycérophosphates associées à l'Acyl CoA entraînant la reestérification des AGL en triglycérides et phospholipides (20-35- 301), il en résulte donc une réduction du taux d'AGL provenant du tissu adipeux (5-9-20 -84- 260- 284- 293- 301).

Les autres facteurs modifiant la libération adipocytaire des AGL sont l'hormone de croissance (GH) et le cortisol (action lipolytique) dont les taux lors du

SHH sont normaux ou moins élevés que dans ACD, de plus la déshydratation inhibe l'action lipolytique du cortisol (20- 123- 207).

Il semble difficile d'admettre que l'inhibition de la lipolyse soit la seule explication à l'absence de l'acidocétose au cours du SHH .Le contrôle de l'intensité de la céto-genèse s'effectue à 2 niveaux : le tissu adipeux et le foie (207) ou se fait la céto-genèse.

### 2-Contrôle intra hépatique :

La céto-genèse hépatique, comme la lipolyse adipocytaire est régulée par un double control hormonale : insuline et glucagon.

Des expérimentations réalisées chez le rat, avec des concentrations constantes d'AGL, ont mis en évidence une céto-genèse intra hépatique plus élevée chez les rats diabétiques ou ayant un régime riche en lipides, conditions chez lesquelles il existe une hyperglucagonémie et une insuliniémie normale ou diminuée.

Au niveau hépatique, la persistance d'une activité insulinique permet d'orienter le métabolisme des acides gras libres vers leur reestérification en triglycérides.

L'hypertriglycéridémie fréquemment rencontrée dans le SHH semble corroborer cette hypothèse (35- 70 -105).

Selon Mc GARRY et COLL (207), l'action du couple insuline glucagon s'exerce à 2 niveaux : le système enzymatique des ACYL -CARNITINE-TRANSFERASES (160- 179), qui assure le transport de l'ACYL COA à travers la paroi mitochondriale et les enzymes du cycle HMG CoA, responsable de la conversion de l'Acetyl CoA en Acetoacétate.

La céto-genèse hépatique dépend d'une part de la capacité du foie à produire de l'Acetyl CoA par bêta-oxydation à partir de l'acyl CoA et d'autre part, de la transformation de l'acetyl CoA en corps cétonique par le cycle HMG CoA...

Le glucagon exerce son action céto-génique au niveau du système de transport transmembranaire des Acyl carnitine –transférase (207).

Le rapport glucagon/insuline, au niveau de la veine porte, est élevé, permettant lors du SHH une stimulation de la gluconéogenèse (70).

Chez l'animal JOFFE et COLL (159-160) ont montré que les concentrations de glycogène hépatique sont supérieures, dans le SHH, à celle observées dans l'ACD, que l'insulinémie périphérique est identique dans les deux types de coma, mais que l'insulinémie préhépatique des hyperosmolaires est identique à celle des rats normaux, et bien supérieure à celle des rats acidocétosiques.

L'insulinémie portale permet aux hydrates de carbone, provenant au foie d'être mis en réserve sous forme de glycogène (35).

Or le glycogène inhibe le système enzymatique des Acyl –carnitine –transférase, bloquant ainsi la beta –oxydation (125,160, 195, 207) et empêchant la céto-génèse.

On aboutit ainsi à la notion d'un foie insuliné riche en glycogène, orienté vers une reestérification des acides gras libres en triglycérides, alors que la périphérie est diabétique (105-160), d'où la notion d'une inhibition de la céto-génèse par blocage intra hépatique sélectif (310).

### 3-Rôle de l'hyperglycémie effet anti céto-gène du glucose :

Certains travaux expérimentaux, réalisés chez le chien et le lapin, (225,226), ont montré que l'hyperglycémie pouvait avoir un effet antilypolytique en favorisant la reestérification des acides gras libres (16).

Cet effet anti céto-gène du glucose semble lié à son métabolisme alternatif, permettant sa dégradation complète ou sa transformation en oxalacétate, support des acides gras et des corps cétoniques (16).

On sait, depuis les travaux de SOSKIN et LEVINE (289), que le glucose pénètre dans la cellule, en l'absence d'insuline, en fonction du gradient de part et d'autres de la membrane cellulaire, les importants gradients rencontrés au cours du SHH permettent donc une pénétration cellulaire, pouvant partiellement compenser le déficit insulinaire. Cette pénétration permet l'utilisation, par la cellule, des corps cétoniques sanguins (17), qui ne s'accumulent donc pas dans les liquides extracellulaires.

Mais la possibilité d'ACD avec importante hyperglycémie, limite la valeur de cette hypothèse (34,155). Il est donc peu probable que l'hyperglycémie soit le principal facteur de l'absence de l'acidose (229).

#### 4-Rôle de la déshydratation et de l'hyperosmolarité :

L'hypothèse concernant le rôle de la déshydratation et de l'hyperosmolarité dans l'absence de la cétose, repose sur la démonstration, par GERICH et COLL. (121) que l'administration de mannitol, et une restriction liquidienne, engendrent une déshydratation isotonique, une hyperglycémie, et une diminution des acides gras libres plasmatique et des corps cétoniques.

Le rôle de la déshydratation, dans l'inhibition de la cétogenèse, semble pouvoir être écarté, si l'on songe à certains comas acidocétosiques fortement déshydratés, dont la cétogenèse n'est pas pour autant freinée.

Mais, c'est peut être seulement à l'hyperosmolarité qu'il faut rattacher l'effet anticétosique de la déshydratation (16). En effet, on a montré que l'hyperosmolarité inhibe la libération des AGL, modifie la réponse insulinaire pancréatique au glucose, sans interférer sur la synthèse hépatique des corps cétoniques (34- 229), et induit une synthèse excessive de triglycérides par le foie (146).

Des études, chez le rat, ont ainsi démontré que lorsque le milieu devient hypertonique, le relargage des acides gras libres est significativement diminué

(132, 160), avec apparition concomitante d'une insulino-résistance périphérique, alors que leur libération est augmentée chez les animaux rendus hyperglycémiques, par l'action de l'épinephrine (121,132, 135, 230,301) .Cette dernière constatation permet d'infirmier le rôle primordial de l'hyperglycémie dans l'absence de cétose.

#### 5-L'absence d'acidocétose

Elle pourrait être favorisée par d'autres substances telles que la vasopressine, les catécholamines, et le déficit potassique (229).La vasopressine diminue en effet, expérimentalement chez le chien, les acides gras libres et augmente la glycémie chez l'homme (225).Un déficit en potassium diminue la sécrétion d'insuline et augmente la gluconéogenèse (244, 310).

TURPIN et coll. (301), étudiant des adipocytes isolées, en condition d'hyperosmolarité, ont observé une réduction de l'activité lipolytique de l'adrénaline, d'environ 50%.

La présence d'une faible cétose au cours du SHH est néanmoins classique et même nécessaire pour certains au développement d'une hyperglycémie majeure(414). Cette production de corps cétoniques serait en rapport avec de fortes concentrations de glucagon qui diminuent la production hépatique de malonylCoA (219).

La carnitine palmitoyl-transférase I est l'enzyme limitante qui oriente les acides gras vers la  $\beta$ -oxydation (figure 4).

Elle est inhibée par le malonyl-CoA, premier intermédiaire dans la voie de biosynthèse des acides gras. La concentration en malonyl-CoA augmente après un repas et diminue au cours du jeun (régulation de l'acétyl-CoA carboxylase).

Le malonyl-CoA inhibe la bêtaoxydation, si son taux est bas comme c'est le cas des hyperglucagonémies, la bêtaoxydation se mit en jeu.

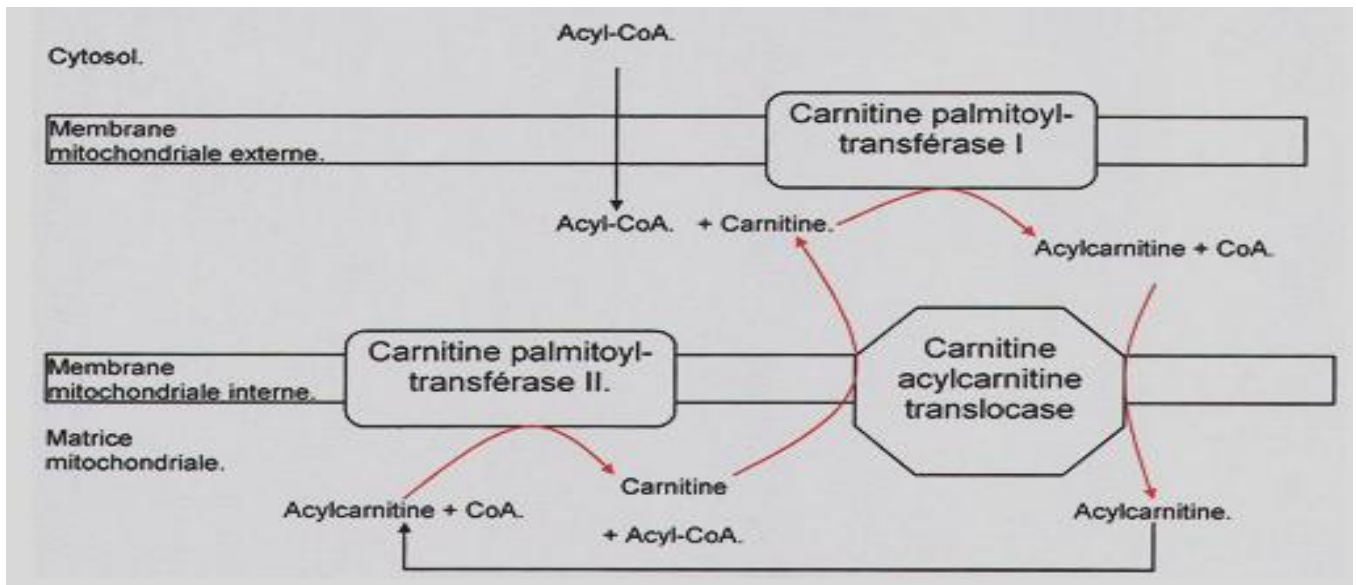


Figure 4 : Bétaoxydation des acides gras

La carnitine palmitoyl-transférase I : elle se situe sur la face externe de la mitochondrie, elle est l'enzyme la plus lente de la lipolyse. Elle catalyse l'engagement de l'acide gras dans le métabolisme énergétique. C'est donc l'étape clé de la lipolyse.

Les différentes étapes de la constitution du SHH sont résumées dans la figure 5, ci-dessous.

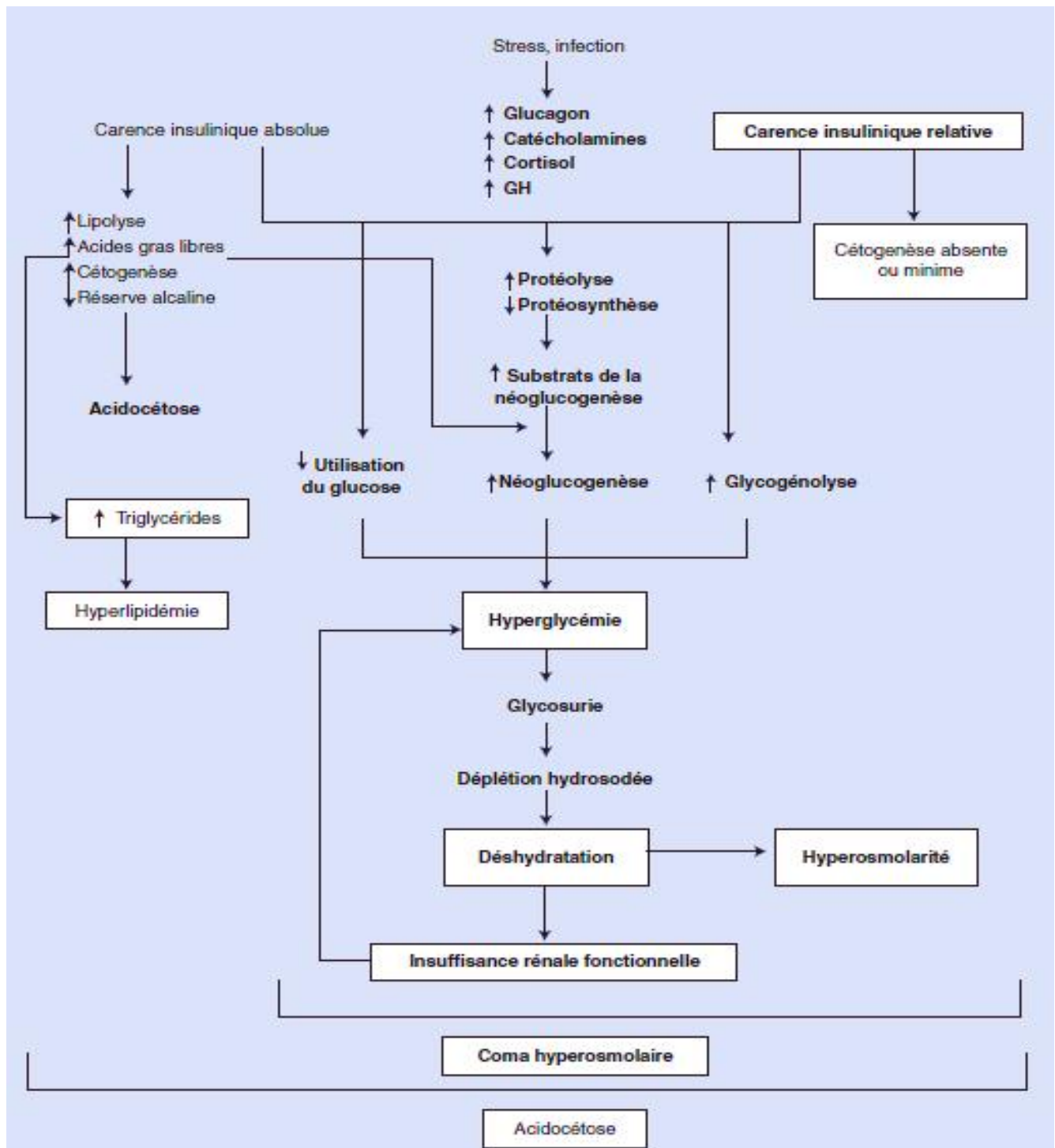


Figure 5 : Physiopathologie du coma hyperosmolaire et de l'acidocétose (209)

(GH: growth hormone)

## E- POLYURIE OSMOTIQUE RESPONSABLE D'UNE PERTE HYPOTONIQUE D'EAU ET DE SODIUM

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 corticomédullaire.

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.

## F-ADAPTATION DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL A L'HYPEROSMOLALITE PLASMATIQUE :

Le mouvement d'eau vers l'espace extracellulaire s'accompagne d'une augmentation de l'osmolalité intracellulaire. Comme le cerveau est contenu dans une boîte rigide inextensible, les modifications brutales de son volume sont 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.

Environ la moitié des substances osmotiquement actives contient du potassium ; molécules osmoprotectrices inorganiques et pourrait provenir d'une dissociation de complexes protéines ions (208). L'autre moitié est probablement constituée d'acides aminés ; molécules osmoprotectrices organiques que l'on désigne par le terme d'« osmoles idiogéniques ». Ces osmoles « idiogéniques » ont le rôle de retenir l'eau et de restaurer le volume cellulaire sensiblement normal. Expérimentalement chez l'animal, cette adaptation apparaît après environ 4 heures (193, 196).

La dissipation des osmoles idiogéniques après correction de l'hyperosmolalité plasmatique demande plusieurs heures. Le cerveau ne peut donc pas s'adapter à une diminution rapide de l'hyperosmolalité extracellulaire.

En situation d'hypertonie plasmatique, le contenu intracérébral en osmoles protectrices augmente, de sorte que le gradient osmotique transmembranaire décroît. Ainsi, la déshydratation cérébrale qui devrait en résulter est atténuée (203, 201). L'osmorégulation cérébrale en termes de moyen et d'efficacité, dépend surtout de la rapidité d'installation de l'hypertonie plasmatique (figure 6). Si l'hypertonie s'installe brutalement en moins de 24 heures, l'osmorégulation cérébrale se met en route rapidement (en moins de 15 min) par l'intermédiaire d'un enrichissement en électrolytes. Mais la régulation de volume reste incomplète et modérée : la déshydratation cérébrale apparaît, mais elle est 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. La dissipation de ces osmoles idiogéniques après correction de l'hyperosmolalité plasmatique demande plusieurs heures.

D'autres facteurs, le plus important étant le sexe, peuvent influencer l'efficacité de l'osmorégulation cérébrale. Les œstrogènes et la progestérone inhibent le fonctionnement des pompes  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  cérébrales, ce qui limite la régulation du volume cérébral chez les femmes en période d'activité génitale (191).

Au total : lorsqu'il existe une hyperglycémie avec hypertonie plasmatique, l'osmorégulation cérébrale se met en route de façon à réguler le volume cérébral. Son efficacité dépend bien sûr de l'importance de l'hypertonie plasmatique, mais surtout de sa rapidité d'installation qui conditionne la sévérité des troubles neurologiques tout en soulignant que le cerveau ne peut pas s'adapter à une diminution rapide de l'hyperosmolalité extracellulaire malgré tous les mécanismes d'adaptation.

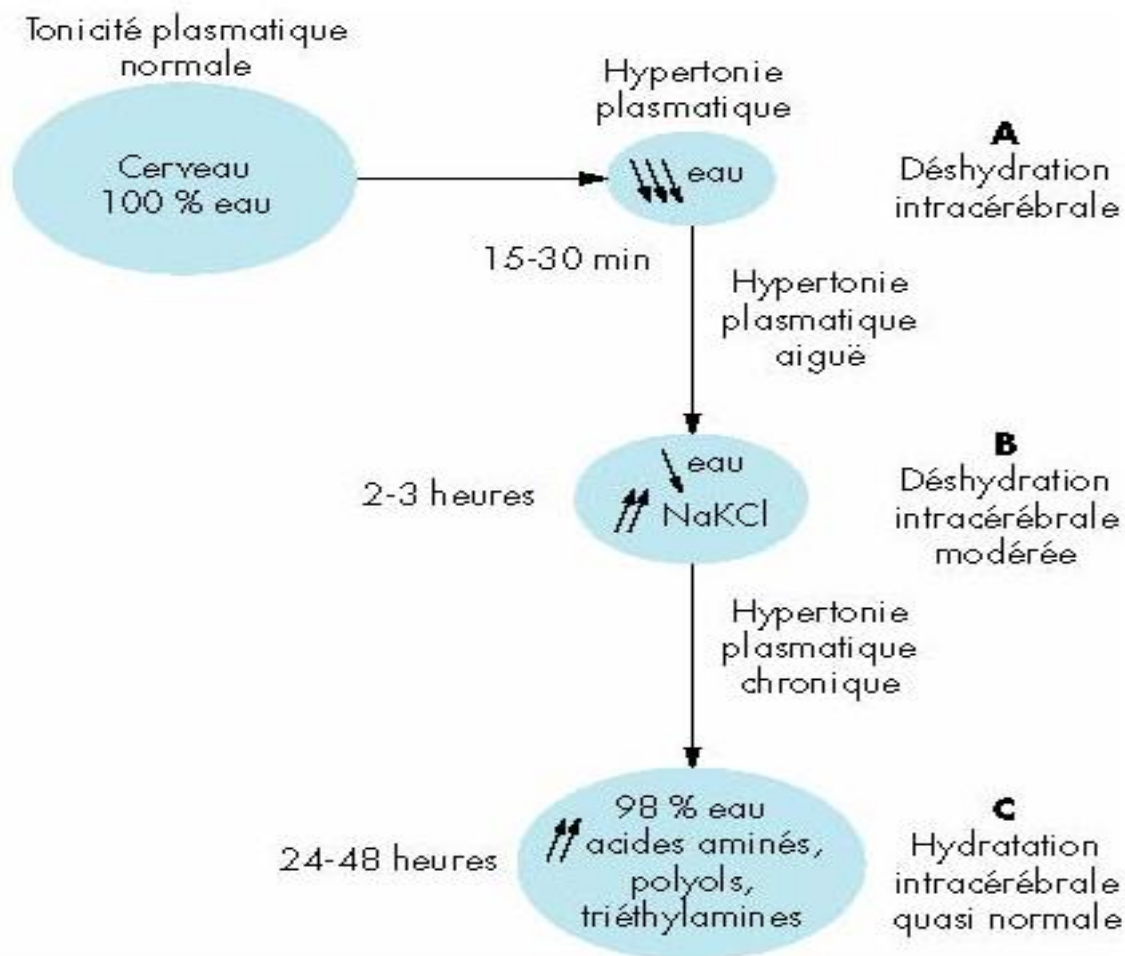


Figure 6 : Les 3 étapes de l'osmorégulation cérébrale en cas d'hypertonie (97)

A : 1<sup>ere</sup> 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.

B : 2<sup>eme</sup> étape : l'hypertonie plasmatique aiguë conduit à un enrichissement intracérébrale en électrolytes, ce qui permet de limiter la déshydratation intracérébrale ; ce phénomène atteint son maximum en 2-3 heures.

C : 3<sup>eme</sup> 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.

### III- DIAGNOSTIC POSITIF DU SYNDROME D'HYPERGLYCEMIE HYPEROSMOLAIRE

#### A- LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE:

Le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire, tel qu'il a été défini, peut survenir à tout âge, même chez le jeune enfant (65, 71, 92, 130, 173, 177, 198,213, 228, 332 ,333).

Il est observé avec un maximum de fréquence chez le sujet âgé diabétique (8, 16, 66, 139, 206, 229, 262, 280, 313), chez qui il présente près de la moitié des comas d'origine métabolique (245).

Le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire peut être l'accident révélateur d'un diabète méconnu (229).

On note une nette prédominance féminine située entre 55 et 75% (139,186, 280, 313).

Il peut également être observé chez des patients qui ont une intolérance transitoire aux hydrates de carbone, à l'occasion d'une affection aiguë, tels une pancréatite aiguë, un coup de chaleur, des brûlures étendues, en syndrome infectieux majeur.

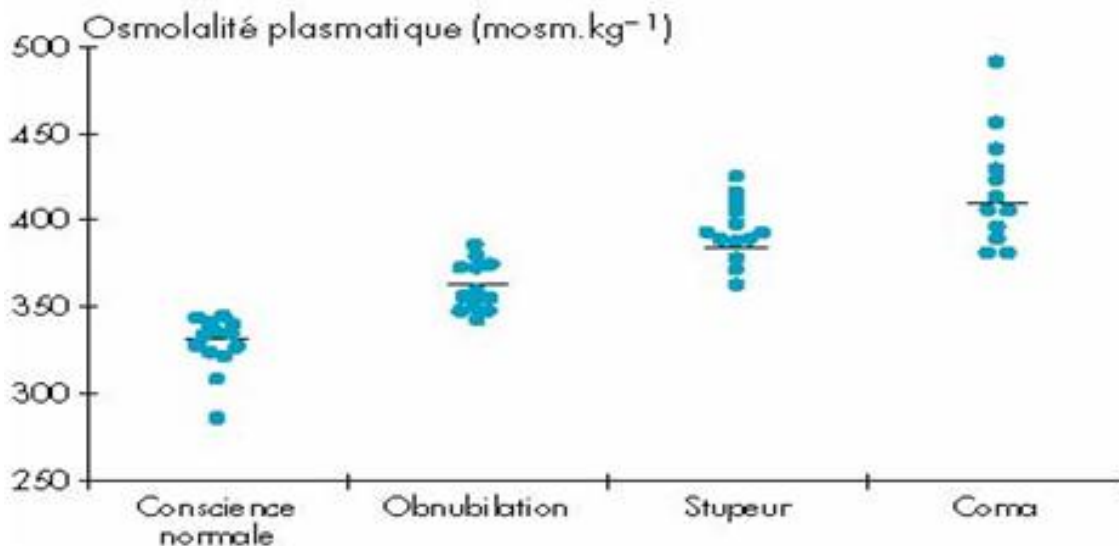
Ce sont des pathologies à l'occasion desquelles, en dehors de l'intolérance aux hydrates de carbone, il existe un apport important de soluté glucosé (155, 202, 249, 257, 307).

## **B- SIGNES CLINIQUES :**

Classiquement, le SHH se manifeste par des signes non spécifiques de déshydratation globale. La déshydratation intracellulaire se manifeste par la soif avec sécheresse des muqueuses, perte de poids et troubles neurologiques. La polyurie-polydipsie est constante sauf en cas d'insuffisance rénale chronique préexistante. Certaines particularités doivent cependant être notées :

Les troubles neurologiques : le degré d'altération de conscience est variable, allant de la simple obnubilation jusqu'au coma profond. Les manifestations convulsives sont fréquentes puisque présentes dans 15 à 20 % des cas, le plus souvent sous forme focale motrice (183,184). Elles se caractérisent par une résistance fréquente aux traitements antiépileptiques classiques. Il peut aussi exister des signes de localisation à type d'hémiplégie, d'aphasie, d'amaurose ou de quadriplégie posant un problème de diagnostic différentiel avec une éventuelle pathologie intercurrente telle qu'un accident vasculaire cérébral. Au total, la gravité du tableau neurologique est conditionnée par l'importance de la déshydratation intracellulaire, mais elle est aussi largement influencée par sa rapidité d'installation qui détermine l'efficacité de l'osmorégulation cérébrale (183,425, 188, 182] (figure 7).

Le début : l'installation du SHH est le plus souvent insidieuse et progressive, faisant porter le diagnostic tardivement, quelques jours à plusieurs semaines après le début. La prévention de ce syndrome passe donc par un dépistage précoce grâce à un interrogatoire précis à la recherche d'une polyurie-polydipsie et de signes de déshydratation globale.



**Figure 7** : Signes neurologiques en fonction de l'hyperosmolarité plasmatique dans le cas d'une hyperglycémie > 30 mmol/l. (97)

### C-TABLEAU BIOLOGIQUE :

#### 1-Hyperosmolarité :

La valeur la plus communément utilisée est de 320 mOsm/kg. Cette valeur varie en fonction des auteurs de 315 à 350 mOsm/kg.

#### 2-Hyperglycémie :

Lors du SHH, les hyperglycémies sont en général supérieures à 6 g/l (6,70), avec des chiffres très variables d'un sujet à l'autre, mais aussi chez un même sujet au cours de la journée(280).

Dans ce type de complication, les chiffres sont plus élevés que dans l'acidocétose diabétique. Cependant les très fortes hyperglycémies ne paraissent pas tracer une frontière entre les différents comas du diabétique.

L'hyperglycémie importante et prolongée est un des faits primordiaux du SHH. La déshydratation, l'hyperosmolarité, la symptomatologie neurologique et l'insuffisance rénale observées en pareil cas sont à la fois de simples conséquence de cette hyperglycémie et des facteurs de sa constitution ou de son aggravation (96,121).

### 3-Equilibre acido-basique :

Dans la forme classique du SHH, il n'existe pas d'acidose métabolique. Le pH est supérieur à 7,20, les bicarbonates plasmatiques supérieurs à 15 mmol.l<sup>-1</sup> et le trou anionique plasmatique (TA) est normal ou discrètement élevé, inférieur à 17 mmol.l<sup>-1</sup>.

Cependant l'équilibre acido-basique est toujours perturbé lors d'une hyperosmolarité importante (16), et une acidose métabolique modérée peut être présente, retrouvée même par certains dans 50 % des cas (183, 184, 414, 182). Une élévation franche du trou anionique doit faire rechercher une autre pathologie surajoutée, en particulier une hyperlactatémie en cas d'état de choc associé (infarctus du myocarde, hémorragie, etc.). Il peut aussi exister une alcalose métabolique associée en cas de vomissements.

Même si la distinction entre coma diabétique, avec ou sans cétose, n'est pas aussi absolue qu'on le dit, pour rester schématique, certains auteurs (186) exigent l'absence de corps cétoniques dans les urines et dans le sang, avant de parler de coma hyperosmolaire, mais aussi un pH artériel normal ou un peu abaissé.

Cette frontière entre acidocétose diabétique et SHH n'est pas absolue, puisque la déshydratation et l'hyperosmolalité s'observent au cours du coma acidocétosique (186).

### 4-Déshydratation :

Le SHH se présente habituellement avec une déshydratation globale. La déshydratation extracellulaire se traduit biologiquement par une hémococoncentration

(augmentation de l'hématocrite et de la protidémie), mais celle-ci peut toutefois être masquée par un remplissage vasculaire. La déshydratation intracellulaire est constante et le plus souvent sévère. Elle est affirmée par la mise en évidence d'une hypertonie plasmatique.

#### 5-Pool sodé :

Le pool sodé est considérablement diminué du fait des pertes urinaires. Mais la natrémie peut évoluer de différentes façons. Si les pertes urinaires sont réduites, iso- ou faiblement hypotoniques, l'hyperglycémie attire l'eau du SIC vers le SEC et est donc responsable d'une dilution du sodium plasmatique. Dans ce cas, la natrémie sera normale ou abaissée et l'on parle de « fausse hyponatrémie » (figure 1A). Si la diurèse osmotique est importante, les pertes urinaires sont hypotoniques et la natrémie sera élevée (figure 1C).

L'association hypernatrémie + hyperglycémie traduit une déshydratation intracellulaire majeure. Dans tous les cas, seule la natrémie corrigée ( $\text{Na}^{+c}$ ) qui est la natrémie que l'on observerait si la glycémie était normale, permet une évaluation précise des pertes hydriques et donc de l'importance de la déshydratation intracellulaire. Cette  $\text{Na}^{+c}$  est calculée par la formule de Katz [30] :  $\text{Na}^{+c} = \text{Na}^{+ \text{laboratoire}} (\text{mmol.l}^{-1}) + [\text{glycémie} (\text{mmol.l}^{-1}) \times 0,3]$ . Un travail récent semble montrer que ce facteur de correction serait insuffisant et devrait être réajusté au moins à 0,45, surtout lors des hyperglycémies aiguës et sévères (185). L'hypernatrémie ne peut se développer que si le patient ne peut pas boire (sensation de soif anormale, impossibilité d'ingérer de l'eau, secondaire à des troubles de conscience ou une pathologie digestive), ou s'il existe une rhabdomyolyse. La déshydratation intracellulaire sévère augmente le risque de troubles neurologiques et aggrave le pronostic des patients (183, 184).

### 6-Pool potassique :

Au début la kaliémie peut être normale, diminuée ou augmentée, mais dans tous les cas le pool potassique est, lui, 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.

### 7-Insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale fonctionnelle est le plus souvent responsable d'une élévation de l'urée et de la créatinine plasmatique.

Cette insuffisance rénale, dans un premier temps est plus difficile à identifier, du fait de l'existence de la polyurie osmotique, déterminée par l'hyperglycémie .C' est à un stade avancé qu'elle a les caractéristiques de l'insuffisance rénale aigue fonctionnelle, par diminution de la perfusion rénale.

Elle peut être sous-estimée en raison de l'état de dénutrition des malades, consommant moins de protéines et à la mase musculaire amoindrie.

### 8-Autres paramètres :

L'élévation de la protidémie et de l'hématocrite témoigne de la déshydratation extracellulaire. L'hyperleucocytose n'est pas rare, due soit à un phénomène de démargination, soit à un processus infectieux sous-jacent. Dans les urines, il existe une forte glycosurie sans ou avec une discrète cétonurie. La glycosurie peut être absente en cas d'insuffisance rénale chronique préexistante. Elle ne doit de toute façon jamais être considérée comme un outil de surveillance de la glycémie.

### 9-Comparaison des paramètres biologiques du SHH et DAC :

Le tableau 3 ci-dessous résume les caractéristiques biologiques de l'ACD et SHH.

**Tableau 3 :** Caractéristiques biologique de l'ACD et SHH (126)

	Acidocétose			Syndrome hyperglycémique hyperosmolaire
	Légère	Modérée	Sévère	
Glycémie (mmol/L)	> 14	> 14	> 14	> 14
pH sanguin	7,25–7,35	7,0–7,24	< 7,0	> 7,3
Trou anionique		> 12		≤ 12
Bicarbonatémie (mmol/L)	15–18	10–14	< 10	> 15
Cétonémie	+	++	+++	±
Cétonurie	+++	++	+	±
Osmolalité plasmatique (mOsm/kg)	Variable			> 320

## V-COMPLICATIONS:

Les complications du SHH sont le plus souvent imputables à des erreurs thérapeutiques ou à des traitements mal conduits. Les deux complications les plus fréquentes sont les thromboses vasculaires et l'œdème cérébral (183, 184, 181, 182].

### A- COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES :

En raison d'une immobilisation prolongée, le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire est potentiellement thrombogène .La survenue fréquente de tels accidents incite la plupart des thérapeutiques à utiliser une anticoagulation préventive (210, 239,246, 270, 284), par administration d'héparine à dose isocoagulable, à la seringue électrique, ou par emploi d'héparine calcique de bas poids moléculaire, en injections sous cutanées.

Les localisations de ces complications thromboemboliques peuvent être multiples, artérielles ou veineuses, touchant les artères cérébrales (125), les coronaires, l'artère mésentérique (62,63, 151, 239, 323), les artères des membres inférieures (239), et sur le plan veineux, phlébite des membres inférieurs, du petit

bassin, de la veine mésentérique (21, 239, 296), avec risque d'embolie pulmonaire (207, 323).

Ces thromboses sont favorisées par l'hémoconcentration, l'hyperviscosité plasmatique, les altérations de la paroi des vaisseaux des patients âgés, et l'alitement (60, 134, 210, 245, 323).

De même, on se méfiera de la survenue, toujours à craindre, d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), que l'on diagnostiquera devant une thrombopénie, un effondrement du fibrinogène avec augmentation sanguine de ses produits de dégradations (PDF), une diminution du taux de prothrombine avec diminution des facteurs V et VIIIc.

Avec la réhydratation efficace, l'incidence de ces complications peut être réduite à 2 pour cent (127,137).

## **B- HEMORRAGIES CEREBRALES**

Les hémorragies à type de pétéchies intra-parenchymateuses, d'hémorragies ou 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.

## **C- L'ŒDEME CEREBRAL**

Rapporté de façon exceptionnelle au cours du coma hyperosmolaire (11,205), L'œdème cérébral se produit presque exclusivement chez les patients jeunes qui développent l'acidocétose diabétique sans hyperosmolarité. Il est secondaire à l'administration rapide des fluides, à l'utilisation de liquides hypotoniques pour traiter l'hyperosmolarité hyperglycémique et à la réduction rapide de l'osmolarité efficace à 320 mOsm par L, ou la glycémie à 250 à 300 mg par dl (13,9 à 16,7 mmol / L).

En effet, les molécules intracérébrales jouant encore leur rôle, alors que l'osmolalité plasmatique diminue, il y a risque de transfert de l'eau extracellulaire vers le milieu intracellulaire cérébral (14 ,164), et collapsus ventriculaire, pouvant se compliquer de convulsions (14, 86, 99, 127, 130).

#### D- LA RHABDOMYOLYSE

Elle serait observée dans 50 % des SHH. Elle aggrave l'hypertonie plasmatique, les troubles neurologiques, l'hypophosphorémie et l'hypokaliémie, ainsi que le risque d'insuffisance rénale aiguë.

#### E- LES COMPLICATIONS INFECTIEUSES

La fréquence de survenue d'infections pulmonaires ou urinaires, explique que certains auteurs proposent une antibiothérapie à large spectre, dans un but préventif (125 ,328), tandis que d'autres attendent les résultats des différents prélèvements, avant de mettre en route une antibiothérapie adaptée (217 ,248), avec traitement systématique des affections intercurrentes par mono ou bi antibiothérapie (284).

Cependant, il ne faut pas oublier que beaucoup de complications infectieuses peuvent être évitées par une asepsie rigoureuse, en particulier lors de la pose :

§d'une sonde urétrale,

§d'un cathéter veineux ou d'une voie veineuse centrale.

#### F- LA LIPEMIE DIABETIQUE

Complication rare marquée par une hyperlipémie ; c'est en fait une hypertriglycéridémie par défaut d'épuration des triglycérides exogènes, en raison d'une inactivation de la lipoprotéine lipase, et par augmentation de la synthèse hépatique des triglycérides.

Cette hyperlipémie majeure est à l'origine d'une pseudo-hyponatrémie, dont la valeur doit être corrigée, pour tenir compte de l'eau plasmatique réelle.

Cette hyperlipémie peut être responsable, secondairement, d'une pancréatite aiguë (61) ; cependant, elle est corrigée assez rapidement sous insulinothérapie (56).

### G- OBSTRUCTION CANALICULAIRES :

La déshydratation entraîne un épaississement des diverses sécrétions de l'organisme, pouvant être à l'origine d'obstructions canalaire (22,35). Cette hyperviscosité peut entraîner, selon le niveau où elle se produit, une atélectasie pulmonaire, une stomatite, une parotidite, une kératoconjonctivite, voire une pancréatite aiguë (23,139).

Les soins de nursing sont importants dans le traitement du coma hyperosmolaire (328).

Il faudra prévenir la formation d'escarres qui peuvent être le point de départ d'une bactériémie(64), par l'installation du patient sur un matelas anti-escarres (matelas à eau, coussin d'air alternatif), et par sa mobilisation passive (friction, massage, changement de position).

La kinésithérapie aura le triple rôle d'éviter les rétractions tendineuses et les troubles trophiques dus à la position, de prévenir éventuellement les risques thromboemboliques, par la mobilisation, et surtout de prévenir l'encombrement bronchique par l'association kinésithérapie respiratoires, fluidifiants bronchiques et aspirations fréquentes pharyngo-bronchiques (260). Il faut, en plus éviter l'obstruction bronchique, prévenir les reflux gastriques, entraînant un risque d'inhalation, en installant correctement le malade.

### H- Autres complications

Le collapsus et l'oligurie sont la conséquence d'un remplissage vasculaire insuffisant associé à une décroissance trop rapide de la glycémie. Les pneumopathies d'inhalation peuvent se développer s'il existe des troubles de la déglutition. L'hypokaliémie, l'hypophosphorémie, l'hypoglycémie s'observent en cas

d'administration d'insuline à forte dose sans supplémentation suffisante. L'hypophosphorémie expose au risque d'insuffisance cardiaque, respiratoire et de rhabdomyolyse.

## V- TRAITEMENT :

### A-TRAITEMENT CURATIF (Tableau 3)

La priorité dans le traitement du SHH n'est pas de corriger l'hypertonie plasmatique, mais avant tout de restaurer le volume du secteur extracellulaire et tout particulièrement la volémie circulante de façon à préserver l'oxygénation tissulaire.

La correction des déficits électrolytiques (potassium, phosphore) est également importante, de même que le traitement du facteur déclenchant. La normalisation de la glycémie n'est pas un objectif prioritaire.

#### 1-Restauration de l'équilibre hydro-sodé

a-Hyperosmolarité plasmatiques sévères : quel soluté quel voie d'abord ?

Les hyperosmolarités sévères sont difficiles à corriger par la seule voie orale et le recours à une réhydratation par voie veineuse est habituel. En cas de déficit associé du liquide extracellulaire et de manifestations d'hypovolémie, la prescription initiale de soluté salé à 9 ‰ est recommandée (180,178), puis vient la correction de l'hyperosmolarité.

Il existe des formules qui permettent d'approcher le déficit hydrique présenté par le sujet, utilisant :

– soit la natrémie, corrigée par rapport à la glycémie (176)

$$0,6 \times \text{poids} \times 1 - (140/\text{natrémie}),$$

– soit l'osmolarité efficace [1] :

$$0,6 \times \text{poids} \times 1 - (285/\text{osmolarité}).$$

Cette évaluation du déficit hydrique est indicative pour réhydrater le sujet. Plus récemment, Adrogué (174) a proposé une méthode permettant de prévoir l'effet sur la natrémie de la perfusion d'un soluté, mais la question du choix du soluté demeure. Dans la littérature, les solutés habituellement conseillés (171, 180,170) sont du soluté glucosé à 5 % ou du salé à 4,5 ‰ (« half-saline »). Les solutés glucosés sont considérés comme apportant 100 % d'eau, ce qui est vrai si le métabolisme du glucose est normal. La formule proposée par Palevski (168) permet de comptabiliser, pour des solutés contenant des ions, le volume d'eau libre effectivement reçu :  $\text{volume d'eau libre} = \text{volume total} (1 - (\text{Na} + \text{K})/154)$ .

Des solutés plus hypotoniques sont parfois proposés, tel le soluté glucosé à 2,5 % (171), permettant un apport d'eau libre sous un plus faible volume. L'eau distillée par voie veineuse est formellement déconseillée car elle induit une hémolyse intravasculaire (3). Par voie digestive, l'eau est au contraire recommandée (per os ou par sonde gastrique), mais elle n'est pas toujours utilisable. Le soluté utilisé initialement est plutôt glucosé pour une hyperosmolarité où prédomine une hypernatrémie, et plutôt salé lorsqu'il s'agit d'une décompensation diabétique (171,170).

#### b-Cas du SHH :

Un traitement précoce de l'hyperglycémie avant d'avoir rétabli la volémie expose à la survenue d'un collapsus sévère (figure 4). Ainsi ces patients vont souffrir du "latent shock of dehydration " (2) signifiant le choc latent de déshydratation qui apparait une fois qu'on introduit l'insulinothérapie précocement pour obtenir la normo glycémie sans expansion volémique suffisante .Chez les patients diabétiques non équilibrés, les pertes de fluide sont estimées entre 100 et 200 ml par kg, alors que chez les patients ayant développés un SHH, la perte de fluide moyenne est

d'environ 9 L (167). Corriger l'hypovolémie est donc la priorité thérapeutique immédiate essentielle chez les patients hypovolémiques.

Dans tous les cas, la réexpansion volémique passe par la correction du déficit sodé. Dans cette optique, le choix du soluté et ses modalités d'administration demeurent discutés. Certains (183, 166] débutent le traitement par du sérum salé isotonique (0,9 %), 1 à 2 litres en 1 à 2 heures, de manière à rétablir le pool hydro-sodé plasmatique. Ce soluté permet à la fois la réexpansion volémique et la baisse de la tonicité plasmatique, puisqu'en présence d'une hypertonie plasmatique, le sérum salé à 0,9 % n'est plus isotonique mais bien 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 oligo-anurique du fait qu'il y a un risque d'hémolyse en utilisant ce type de solutés hypotoniques. Au cours d'un état hyperosmolaire, les hématies se déshydratent et leur contenu devient hypertonique. Placées dans un liquide hypotonique, elles vont attirer de l'eau, et ce d'autant plus que le gradient est important entre le liquide perfusé et l'osmolarité sanguine (et globulaire) du malade. Il y a un risque de gonflement excessif des hématies et d'hémolyse. Un temps de contact prolongé entre les hématies « desséchées » et le soluté hypotonique aggrave le phénomène.

L'ajustement thérapeutique se fait essentiellement sur la réponse clinique du patient, en surveillant au minimum la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la diurèse horaire et la pression veineuse centrale. Chez des sujets à risque, tels que les insuffisants cardiaques ou rénaux, la mesure de la pression capillaire pulmonaire (cathéter de Swan Ganz) peut devenir utile.

La quantité totale de liquide à perfuser dépend du déficit hydrique total du patient (le plus souvent 10 à 15 litres). La moitié sera perfusée dans les 12 premières heures à une vitesse d'environ 500 ml par heure, 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). Quel que soit le protocole thérapeutique choisi, la décroissance de l'osmolarité plasmatique ne doit pas dépasser  $5 \text{ mOsm.l}^{-1}.\text{h}^{-1}$  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 avec une pathologie cardiaque sous-jacente (166).

La réhydratation orale n'est jamais suffisante si les perturbations hydroélectrolytiques sont importantes. Elle est dangereuse et contre-indiquée en cas de troubles neurologiques, situation qui nécessite la mise en place d'une sonde gastrique. La voie entérale n'est possible que si le patient est conscient, en complément de la voie veineuse.

### 2-Equilibre acido-basique :

L'acidose reflète de la souffrance cellulaire, est due au passage extra cellulaire d'acides organiques. Le traitement, associant réhydratation et insuline, suffit à refaire pénétrer les acides dans la cellule.

La notion d'alcalinisation repose sur les effets funestes que l'on attribue à l'acidose de : diminution de l'inotropisme myocardique, du seuil de survenue des arythmies, de l'action de l'insuline, et vasodilatation périphérique (44).

Cependant, plusieurs auteurs attribuent aux bicarbonates une part de responsabilité dans la survenue de l'œdème cérébral. L'administration de soluté bicarbonaté par combinaison aux radicaux libres, engendre la production de gaz

carbonique (252), la diffusion de ce gaz vers le liquide céphalorachidien étant plus rapide que celles des bicarbonates, il en résulte paradoxalement une acidose à ce niveau.

On attribue aussi aux bicarbonates d'autres effets néfastes, tels que : hypokaliémie, hypoxie tissulaire par déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine.

Il semble donc qu'il faille réserver les solutés bicarbonatés aux cas au cours desquels le taux de bicarbonates plasmatiques est inférieur à 18 Mm, et aux cas dans lesquels les déperditions alcalines sont trop importantes (fuites digestives) (8, 16, 63, 64, 72, 105).

### 3-Restauration des électrolytes :

#### a-Natrémie :

L'hyponatrémie est la résultante de la diurèse osmotique et l'absence d'insuline qui est essentiel pour la réabsorption tubulaire distale du sodium. La fuite du sodium est moins importante que celle d'eau, ainsi une hypernatrémie peut s'installer. En l'absence d'insuline l'action osmotique du glucose (dans le milieu extracellulaire), engendre le passage d'eau du milieu intracellulaire vers le milieu liquide extracellulaire, avec comme conséquence une dilution du sodium extracellulaire.

Un groupe de chercheurs (80) a démontré que la concentration sérique du sodium mesurée en présence d'une hyperglycémie peut être corrigée par addition de 2,4 mmol / L au sodium sérique mesurée pour chaque 100 mg par dl (5,6 mmol / L) de glycémie, tant que celle-ci dépasse la valeur normale de 100 mg par dl.

#### b-Pool potassique :

La déplétion potassique est toujours présente, sauf chez l'insuffisant rénal chronique, malgré une kaliémie normale ou élevée initialement comme cela

s'observe dans 33 % des cas (63), ainsi sa profondeur est souvent méconnue ou sous-estimée (jusqu'à la correction de l'état sous-jacent est entreprise). La recharge hydrique et l'insulinothérapie induisent une pénétration intracellulaire de potassium aggravant l'hypokaliémie. L'apport de potassium par voie intraveineuse doit donc se faire dans la première heure de traitement, si la fonction rénale est normale, l'électrocardiogramme (ECG) ne montre aucun signe d'hyperkaliémie et la kaliémie est inférieure à 5 mEq par L (5 mmol / L), et de toute façon très rapidement dès la mise en route de l'insulinothérapie.

L'utilisation d'acétate de potassium, phosphate de potassium ou un mélange des deux permet d'éviter l'administration du chlorure en excès (127,137). Le potassium est toujours à passer en perfusion, de préférence dans le sérum salé plutôt que le glucosé isotonique ; qui stimule la sécrétion d'insuline induisant ainsi une pénétration intracellulaire de potassium aggravant l'hypokaliémie. Le déficit corporel total de potassium ne peut pas et ne doit pas être remplacé d'une façon aiguë.

La quantité préconisée est de l'ordre de  $10 \text{ à } 30 \text{ mmol.l}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , en fonction de l'insulinothérapie (183,184). Un des moyens simples de contrôler cette kaliémie est de maintenir dans le temps un rapport quantité totale de potassium en  $\text{mmol.l}^{-1}$  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.

Même en présence d'insuffisance rénale, la supplémentation potassique peut être indiquée au début parce que, à l'exception de la perte urinaire, tous les autres facteurs qui déterminent l'hypokaliémie chez le patient traité se produisent. Il faut être prudent chez les patients atteints de néphropathie diabétique qui peuvent avoir

une acidose tubulaire rénale associée à l'hyperaldostéronisme et hyporéninémie (et d'hyperkaliémie résultante).

Une fois que l'insuline est administrée, le potassium se déplace vers le milieu intracellulaire soit en raison de la stimulation par l'insuline de l'adénosine triphosphatase sodium-potassium ou de la synthèse des esters phosphoriques induite par l'insuline au niveau intracellulaire, ces anions attirent le potassium vers les cellules (36). Le chlorure est essentiellement un anion extracellulaire. Ainsi, pour remplacer les pertes intracellulaires, le potassium doit être administré avec un anion qui se distribue dans le liquide intracellulaire (c.-à-d phosphate au lieu du chlorure).

#### c- Pool phosphoré

Les avantages et les risques de supplémentation en phosphate chez les patients diabétiques non contrôlés ont été étudiés principalement chez les patients présentant une acidocétose diabétique aiguë (31, 47,21). Chez les patients qui n'ont pas eu une supplémentation en phosphate, le nadir moyen de la concentration en phosphate n'est que dans l'échelle des hypophosphatémies modérées (22). Il a été suggéré que, lorsqu' une décompensation diabétique se produit sur une période de plusieurs jours ou semaines, avec une diurèse osmotique prolongée (ce qui est typique dans les états d'hyperglycémie hyperosmolaire), les réserves de l'ensemble du corps sont plus susceptibles d'être épuisés que dans une maladie aiguë (c.-à-d avec une durée de quelques heures à plusieurs jours) (54).

Comme les états de catabolisme chronique, le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire est susceptible d'être associé à une déplétion sévère en phosphore total du corps, masquée au cours du traitement, comme initialement décrit dans le syndrome de renutrition (37) du fait que le phosphate est l'anion intracellulaire prédominant.

Bien que la supplémentation en phosphate a des raisons physiologiques, il n'existe pas des données qui démontrent qu'elle modifie les résultats ou contribue à la survie des patients, sauf dans les cas d'hypophosphatémie importante (par exemple : < 1,0 à 1,5 mEq par litre [0,32 à 0,48 mmol par L]). Le seul risque de donner le phosphate est la survenue parfois de tétanie hypocalcémique décrite dans l'acidocétose diabétique (22), mais cette condition ne se produit pas lorsque le magnésium est supplémenté (137).

d- La chlorémie :

Il est préférable d'utiliser des solutions multi-électrolytiques physiologiquement équilibrées (par exemple, plasmalyte, Isolyte, Normosol, Ringer lactate), qu'une solution saline normale (127,137), car elles permettent d'éviter le développement de l'hyperchlorémie, qui se voit lorsque le chlorure est donné en même quantité que le sodium dans le traitement de l'acidocétose (32-33).

e- La magnésémie :

Le magnésium (Mg) est le second cation intracellulaire le plus important. Seul 1% du Mg est extracellulaire et la magnésémie ne reflète pas les réserves en Mg. L'hypomagnésémie est le trouble du Mg le plus fréquent. Elle est souvent associée à l'hypocalcémie, et l'hypokaliémie. Il constitue un élément majeur des différents processus métaboliques de l'organisme et joue un rôle important dans l'équilibre ionique des membranes, l'excitabilité neuromusculaire et la synthèse des protéines et des acides nucléiques.

Près de 40 % des patients diabétiques suivies en ambulatoires, et 90 % des patients diabétique non contrôlés après 12 heures de thérapie ont une hypomagnésémie(31). Les manifestations précédemment attribuées à une hypokaliémie et à une hypophosphatémie peuvent également être dues à une

hypomagnésémie. Ces manifestations peuvent être : changements à l'ECG, arythmies, faiblesse musculaire, convulsions, stupeur, confusion et agitation (25).

Comme c'est le cas de la kaliémie, la concentration de magnésium sérique est un marqueur fiable des réserves totales de ce cation principalement intracellulaire. De nombreux patients présentent des taux élevés de magnésium sérique, alors que l'hypomagnésémie peut ne pas être mise en évidence qu'après des heures. Les concentrations sériques de magnésium et de son réserve dans l'organisme sont identiques à celles du potassium dans le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire. L'administration courante de magnésium pour les patients diabétiques non contrôlés est physiologiquement appropriée, mais limitée par le risque d'insuffisance rénale.

**Tableau 4:** Déficits corporels en eau et en électrolytes observés dans le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire et l'acidocétose diabétique (30).

	Typical Deficit	
	DKA	HHS
Total water (L)	6	9
Water (ml/kg)*	100	100-200
Na <sup>+</sup> (mEq/kg)*	7-10	5-13
Cl <sup>-</sup> (mEq/kg)*	3-5	5-15
K <sup>+</sup> (mEq/kg)*	3-5	4-6
PO <sub>4</sub> (mEq/kg)*	5-7	3-7
Mg <sup>++</sup> (mEq/kg)*	1-2	1-2
Ca <sup>++</sup> (mEq/kg)*	1-2	1-2

\*Per kg of body weight

#### 4-L'insulinothérapie :

Elle est importante, mais doit être secondaire à la réhydratation hydroélectrolytique initiale.

La seule réhydratation corrige déjà en grande partie l'hyperglycémie par le biais d'une dilution, mais aussi en rétablissant la diurèse osmotique avec glycosurie

(28, 27). De ce fait, la persistance de l'hyperglycémie ne reflète pas forcément une « insulino-résistance », mais plutôt une altération du DFG.

L'insulinothérapie fait toujours appel à une insuline d'action courte, administrée par voie veineuse à la seringue autopulsée. Il ne faut pas, au début, l'administrer par voie sous-cutanée car, en raison de la déshydratation extracellulaire, elle est mal résorbée. Pour la plupart des patients, les faibles doses sont préconisées, en débutant par un bolus initial intraveineux de 0,1 à 0,2 UI.kg<sup>-1</sup> (soit 5 à 10 UI), suivi d'une administration continue d'environ 0,1 UI.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> (soit 5 à 7 UI.h<sup>-1</sup>) (183, 184). Cette posologie permet une décroissance lente de la glycémie (5,5 mmol.l<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) mettant à l'abri d'un collapsus sévère, d'une hypokaliémie, d'une hypophosphorémie ou d'un œdème cérébral, le but étant de corriger lentement l'hyperglycémie avec des objectifs entre 2,5 g/l et 3 g/l dans les 12 premières heures (203).

Tant qu'il existe une hypovolémie franche, l'insulinothérapie ne doit pas être débutée (figure 9). 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 la cétoacidose associée.

La glycémie sera contrôlée de façon horaire. Dès qu'elle atteindra le seuil de 12-15 mmol.l<sup>-1</sup>, le débit d'insuline sera diminué à 2-3 UI.h<sup>-1</sup> associé à une perfusion de sérum glucosé 5 %.

La figure 8 ci-dessous résume les principaux effets de l'insulinothérapie.

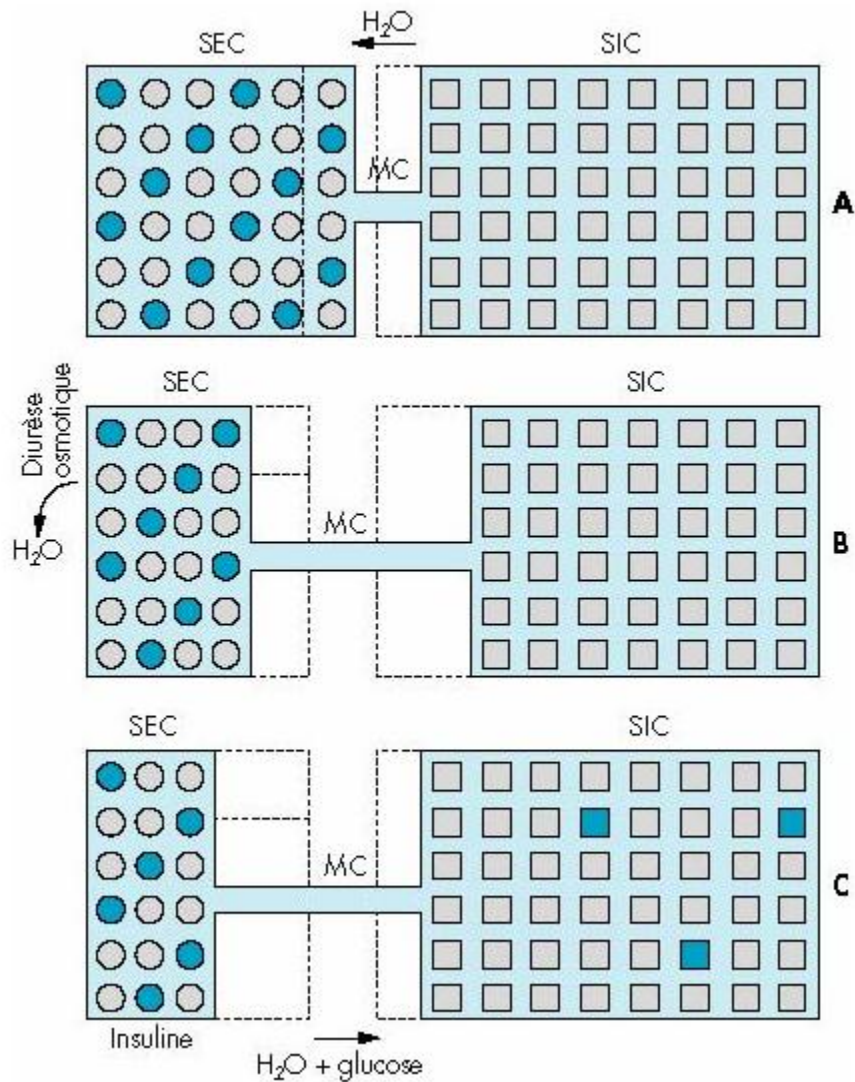


Figure 8 : Effets de l'insulinothérapie (15).

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

● : Glucose extracellulaire    ■ : Glucose intracellulaire

○ : Na<sup>+</sup>    □ : K<sup>+</sup>

A : Hypertonie plasmatique, 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).

## Management of Adult Patients with HHS\*

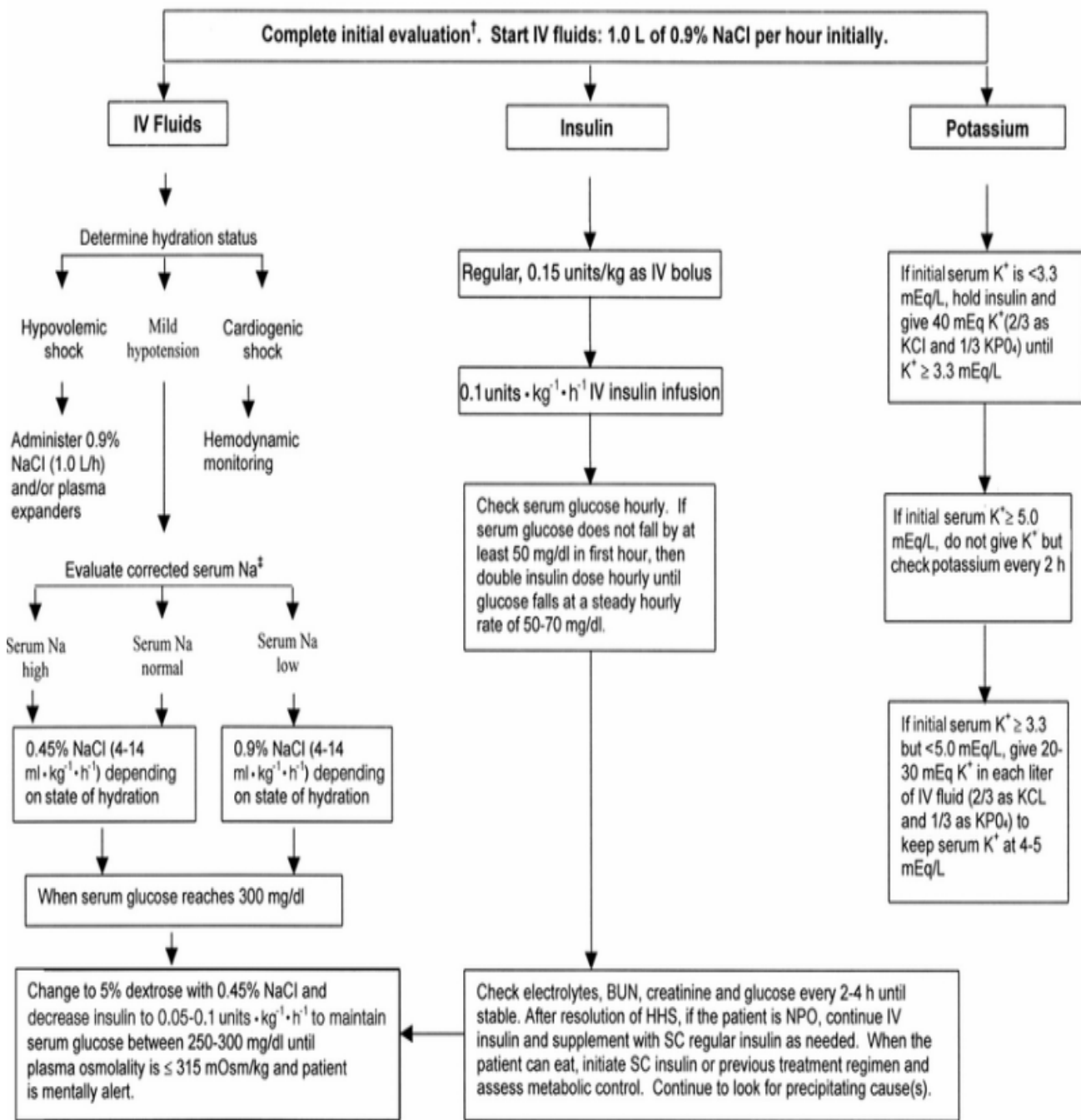


FIGURE 9: Prise en charge du syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire chez l'adulte.

\* Ce protocole est destiné aux patients admis en état de déshydratation sévère nécessitant l'admission aux soins intensifs

\*\* calcul de l'osmolarité efficace:  $2[\text{Na (mEq/l)}] + \frac{\text{glucose (mg/dl)}}{18}$

\*\*\* la natrémie doit être corrigée selon l'hyperglycémie (pour chaque 100 mg/dl glucose au dessus de 100 mg/dl de glycémie, ajouter 1.6 mEq à la valeur du sodium)

Ce protocole est adapté avec permission de la référence (126).

### 5-Mesures thérapeutiques générales

L'administration d'héparine de bas poids moléculaire ou d'héparine non fractionnée sous-cutanée (en cas d'insuffisance rénale) à dose préventive est nécessaire en l'absence de toute contre-indication (hémorragie digestive...). Les mesures de prévention contre la sécheresse buccale (compresses humides, soins de bouche) et conjonctivale (collyre ou gel ophtalmique) ainsi que la lutte contre l'obstruction bronchique sont indispensables. Les risques d'escarres sont très élevés et imposent des soins de nursing : changement de posture toutes les 3 heures avec préférence pour la position semi-assise, utilisation d'un matelas à gonflement d'air alternatif, kinésithérapie préventive respiratoire et de mobilisation passive avec massage circulatoire, soins d'hygiène fréquents. Il faut par ailleurs traiter la cause déclenchante et prévenir les complications.

### 6-Surveillance clinique et biologique

Une mesure des constantes hémodynamiques est nécessaire de façon horaire, voire de façon plus rapprochée en cas d'anomalies au départ. Un monitoring cardiaque n'est nécessaire qu'en cas de troubles du rythme préexistants ou de troubles de la kaliémie. Le suivi de la pression veineuse centrale est utile chez les patients en instabilité hémodynamique ou insuffisants cardiaques. Le recueil de la diurèse doit être fiable avec une mesure de la diurèse horaire. Sur le plan biologique, un ionogramme sanguin est nécessaire toutes les 4 heures pendant les 24 premières heures avec un calcul ou une mesure de l'osmolalité plasmatique. Une glycémie capillaire doit être effectuée de façon horaire.

### B- TRAITEMENT PREVENTIF :

Nous ne disposons pas de données fiables sur l'incidence du coma hyperosmolaire ni sur l'impact des mesures préventives, mais il est raisonnable de penser qu'elles sont efficaces si elles sont entreprises selon trois directions.

ü Prise en compte du risque du coma hyperosmolaire. Il faut prendre en compte ce risque devant toute affection médicale ou chirurgicale chez le sujet diabétique de plus de 50 ans et réaliser systématiquement une glycémie chez les autres, permettant le diagnostic d'un diabète méconnu susceptible d'évoluer à cette occasion vers cette complication.

ü Information des patients et de leurs proches.

Il faut éduquer les patients, les soignants et les familles à être vigilants en de telles circonstances et veiller à ce que l'apport en boissons soit assuré et les besoins compensés.

ü Choix thérapeutiques chez les diabétiques âgés.

La prévention suppose aussi une réflexion quant aux choix thérapeutiques dans le diabète du sujet âgé. La survenue d'une circonstance favorisant la survenue d'un coma hyperosmolaire doit faire systématiquement remplacer un traitement oral devenant inefficace par une insulinothérapie. Dans nombre de cas, le recours à l'insuline plutôt qu'au traitement oral est préférable. Il s'agit le plus souvent d'une insulinothérapie de sauvegarde, peu contraignante, qui suppose le concours d'une infirmière à domicile. Celle-ci va ainsi procéder à un contrôle glycémique quotidien et exercer une surveillance précieuse participant au maintien à domicile. N'oublions pas que la phase d'installation de la décompensation hyperosmolaire est longue, en moyenne 12 jours (26). L'infirmière dépiste les prémices de la décompensation et donne l'alerte.

# MALADES ET METHODES

## I-MALADES :

### A- MALADES :

Nous avons étudié de façon rétrospective tous les dossiers des patients ayant présenté une hyperglycémie hyperosmolaire, colligés aux services des urgences médicales hospitalières, de réanimation médicale, et d'endocrino-diabétologie du centre hospitalier universitaire ; Avicenne de Rabat. Et ceci sur une période de 3 ans : de janvier 2008 à décembre 2010.

Le nombre total des patients était de 61.

### B-CRITERES D'INCLUSION :

Le critère essentiel d'inclusion dans l'étude était la présence d'une osmolarité plasmatique supérieure à 320 mOsm/kg à l'admission avec ou sans cétonurie. Nous avons utilisé l'osmolarité calculée à partir de la formule suivante :

- $Osm = 2 (Na + K) + G + U$
- Osmolarité (mOsm/l) =  
(Na [Meq/l] + 13) x 2 + (glycémie [g/l] x 5,5) ou  
(Na + K [Meq/l]) x 2 + (G [g/l] x 5, 5) + urée [g/l] x 16, 6
- Osm = osmolarité plasmatique, calculée en mOsm/kg
- Na = natrémie mesurée en mEq/l
- K = kaliémie mesurée en mEq/l
- G = glycémie mesurée en mmol/l
- U = Urée plasmatique, mesurée en mmol/l

Nous avons retenu les patients ayant une acidose diabétique associée au SHH (chevauchement).

Nous ne pouvant pas différencier l'acidose diabétique de l'acidose liée à un processus physiopathologique différent du diabète.

La présence d'une hyperglycémie concomitante nous permettait d'inclure les patients ayant un SHH secondaire à la décompensation de leur diabète sucré. La glycémie est généralement supérieure à 4 g/L (22mmol /l) au cours de cette complication. Nous n'avons pas retenu de seuil spécifique, certains patients ayant pu recevoir des traitements hypoglycémisants ou une réhydratation avant leur admission.

### C-CRITERES D'EXCLUSION :

Nous avons exclu les patients suivants :

- Patients dont les dossiers étaient perdus ou inexploitable
- Patients ayant une osmolarité inférieure à 320 mOsm/kg.

### II- METHODOLOGIE :

On a procédé à une recherche bibliographique basée sur les banques de données informatisées : Pubmed – Medline- ...

Vu le caractère rétrospectif de l'étude, les données de la fiche d'exploitation ont été tirées à partir des dossiers médicaux, des fiches de surveillance biologique, et des feuilles de prescription.

Tous les patients avaient bénéficié d'une glycémie capillaire à leur admission aux urgences ; puis d'un prélèvement sanguin à l'admission au service pour le dosage quantitatif des paramètres de l'osmolarité.

Les patients ont aussi bénéficié d'un examen par bandelettes urinaires, à la recherche d'une glycosurie et d'une acétonurie à leur admission.

La gravité de l'état du patient a été évaluée par : Le score APACHE II (Voir annexe).

Pour l'évaluation neurologique on a utilisé le score de Glasgow. (Voir annexe).

On a utilisé une analyse univariée : les variables qualitatives exprimées en pourcentage, ont été comparées à l'aide du test de Khi 2 ou éventuellement par le

test exact de Fisher lorsque les effectifs étaient faibles, et les variables quantitatives par le test t de student et ont été exprimées en moyenne +/- déviation standard (DS).

Une valeur p inférieure à 0.05, a été considérée comme significative.

Nous avons confronté nos résultats aux dernières données de la littérature

Les statistiques ont été réalisées grâce au logiciel SPSS 18.0 pour Windows

La fiche d'exploitation a comporté les éléments suivants :

## FICHE D'EXPLOITATION

Identité : .....  NE : .....  sexe : .....  Age : .....  N°Tél : .....  Date d'entrée : .....  Date de sortie : .....	Motif d'hospitalisation : ..... ..... .....  Diagnostic : ..... ..... ..... .....  Score de gravité : ..... .....  APACHEII : ..... .....  GCS : ..... .....
---	---

Antécédents :

	Oui	Non	Type	Traitement
Diabète sucre				
Cardiaques				
Rénaux				
Hépatiques				
Respiratoires				
Neurologiques				
Immunodépression				
Chirurgie				
Tabagisme				

Diabète :

	Oui	Non
Connu diabétique		
Type1		
Type2		
Suivi (généraliste ou spécialiste)		

	Oui	Non	Type	Posologie
ADO seul				
Insuline seule				
association				

Durée d'évolution du diabète					
Dernière Hb1AC					
Dernière GAJ					
Complications liées au diabète :					
	oui	on	Non prouvée	Ancienneté	Traitement
HTA					
Coronaropathie					
amputation					
rétinopathie					
néphropathie					
dyslipidémie					

Signes fonctionnels du SHH :		
	Oui	Non
Polyurie-polydipsie		
Autres symptômes		

L'examen clinique à l'admission :

TA :	Signes de déshydratation extracellulaire :
Diurèse :	Signes neurologiques :
Pouls :	Glycémie capillaire:
Fréquence respiratoire :	Glycosurie :
Température :	Cétonurie :
Sepsis : Porte d'entrée :	Sepsis sévère :
Urines :      Poumon :	Choc septique :
LCR :      Abdomen :	Choc cardiogénique :
Autres :	

Bilan Paraclinique :

Osmolarité plasmatique :	Bilan rénal :	Bilan hépatique	
Glycémie :	Urée :	ASAT :	ALAT :
Na :	Créatinine:	BT :	TP :
Na corrigée :	Clairance de la créatinine :	Stéatose hépatique :	
K :	Echographie rénale :		
Urée :	Hémoconcentration		
HCO <sub>3</sub> :	Hématocrite:	Protidémie:	

Prise en charge:

Drogue:	Anticoagulation :
Insulinothérapie:	Ventilation artificielle : Oui :
Antibiothérapie :	Non :

Evolution :

	Oui	Non	Type
Favorable			
Défavorable			
Complications			
Durée d'hospitalisation :			
Transféré au service d'Endocrinologie :		Oui :	Non :

Nous nous sommes heurtés dans l'étude des dossiers à certaines difficultés notamment :

- Des dossiers marqués sur le registre et introuvables dans les archives.
- L'insuffisance de certaines informations importantes

# RESULTATS

# I-ETUDE DESCRIPTIVE DES PATENTS ADMIS POUR SYNDROME D'HYPERGLYCEMIE HYPEROSMOLAIRE:

## A-DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

Dans notre étude, soixante et un patients ont été recrutés sur 3 services : UMH, Endocrinologie, et Réanimation médicale du CHU Avicenne sur une période de trois ans. Ils présentaient tous un syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire avec une osmolarité plasmatique supérieure à 320 mOsmol/l avec ou sans cétonurie.

### 1-Caractéristiques démographiques :

#### a)Age :

La moyenne d'âge des patients était de 47,59+/- 19,68 ans ; avec des extrêmes allant de 15 à 80 ans et un pic de fréquence entre 61 et 70 ans (20%).

Tableau I : Répartition des patients selon les tranches d'âge

<i>Age</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>%</i>
≤20	7	11,7
21-30	9	15
31-40	7	11,7
41-50	7	11,7
51-60	11	18,3
61-70	12	20
71-80	7	11,7
<i>Total</i>	<i>61</i>	<i>100,0</i>

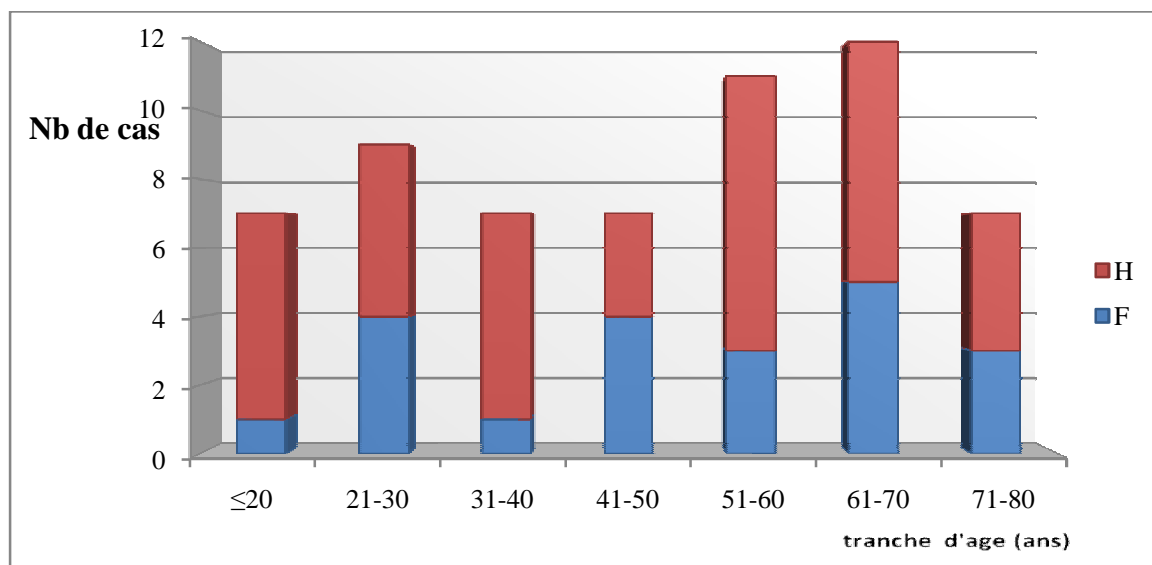
b) Sexe :

Nous avons étudié 61 patients, avec une prédominance masculine dont 39 hommes (63,9%) et 22 femmes (36,1%).

Tableau II : Répartition selon le sexe

	n	Pourcentage (%)
Femmes	22	36,1
Hommes	39	63,9
<i>Total</i>	61	100

Le pic de fréquence entre 61 et 70 ans est essentiellement représenté par la population masculine avec un sex ratio H/F de 1,4.



Histogramme 1: Repartition selon l'âge et le sexe

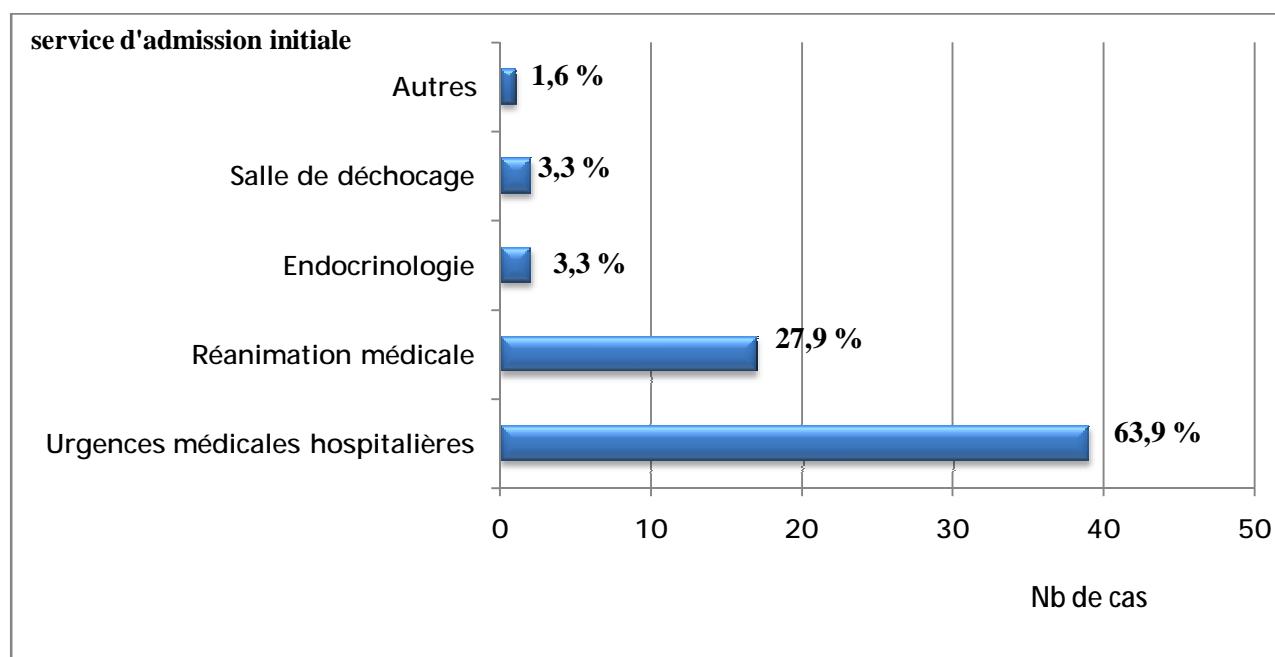
## 2-Motif d'hospitalisation:

Tableau III : Répartition selon le motif d'hospitalisation

	n	Fréquence (%)
Trouble de conscience apyrétique	21	34,3
Déséquilibre glycémique	20	32,8
Trouble de conscience fébrile	10	16,4
Autres	10	16,4

Dans notre étude, 50 % des malades ont été hospitalisés pour des troubles de conscience.

## 3-Service d'admission initiale :



Histogramme 2 : Répartition selon le service d'admission initiale

Presque 28% des patients ont été admis directement en réanimation.

#### 4-profil évolutif du diabète :

##### a-Répartition selon le statut antérieur connu diabétique/non connu diabétique

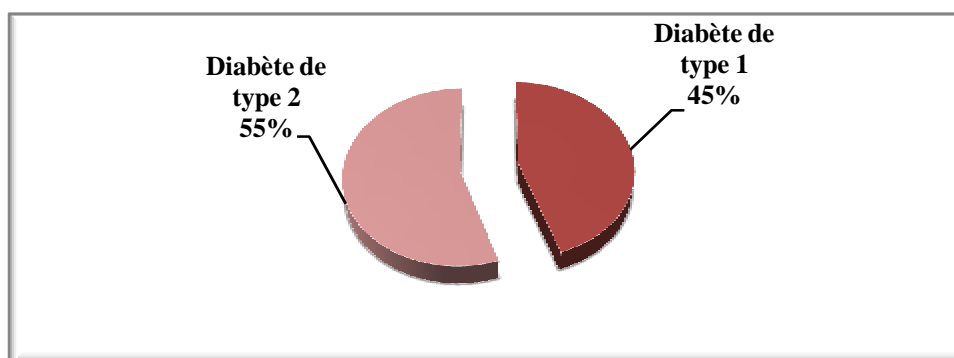
Dans notre étude, 22 malades soit 36,1 % ont été admis pour un déséquilibre glycémique inaugural, comme le montre le tableau ci-dessous.

Tableau IV : Répartition selon le statut antérieur connu diabétique/non connu diabétique

	connu diabétique n = 39	non connu diabétique n = 22
FREQUENCE(%)	63,9	36,1

##### b) Répartition selon le type de diabète

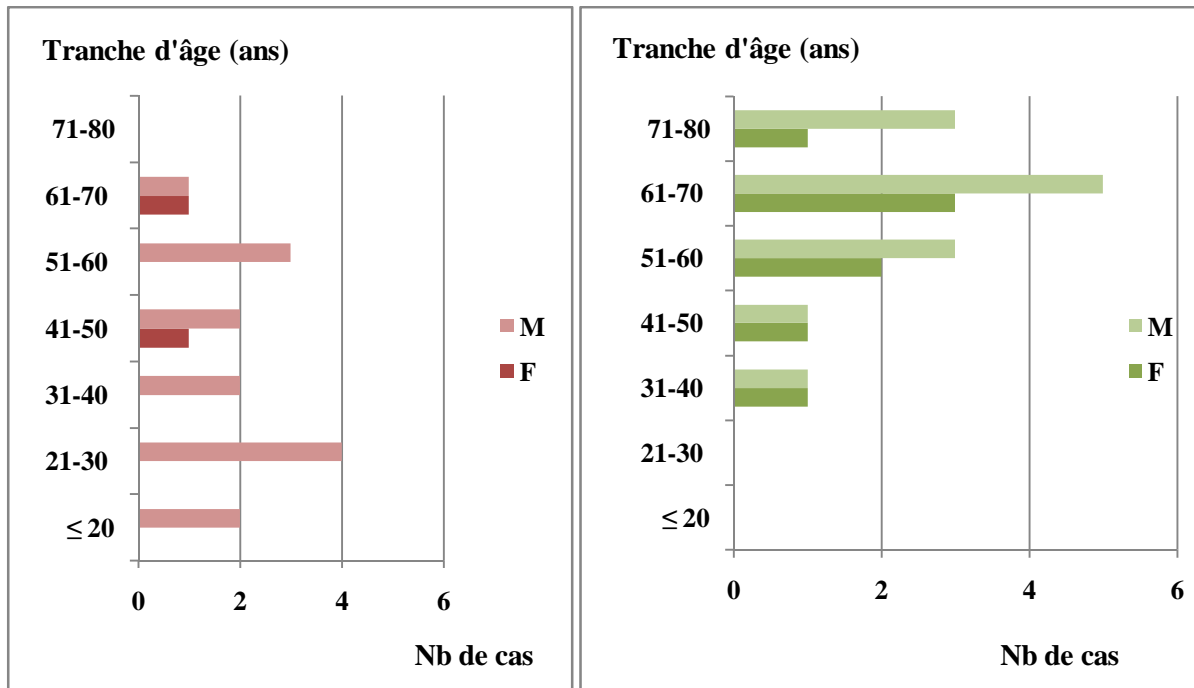
Parmi les 39 malades diabétiques, 55% (n= 21) étaient des diabétiques de type 2, 45% (n= 17) étaient des diabétiques de type 1, et chez un seul malade le type de diabète est resté indéterminé.



Diabète de type 1

Diabète de type 2

Figure 1: Répartition des patients selon le type de diabète



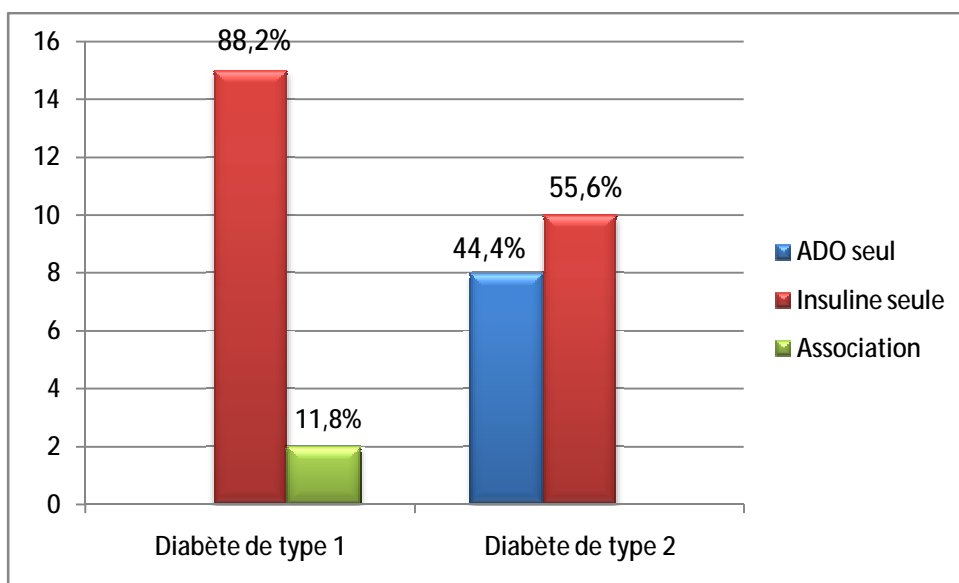
**Histogramme 3: Répartition des patients connus diabétiques selon l'âge, le sexe et le type de diabète**

c) Ancienneté du diabète :

La médiane de la durée d'évolution du diabète était de 8 ans [4-19].

d) Traitement antidiabétique antérieur :

Dans notre étude 55,6% des diabétiques de type 2 étaient insulino-nécessitants, et 77,14% de l'ensemble des malades étaient sous insulinothérapie, comme le montre l'histogramme ci-dessous



**Histogramme 4: Répartition selon le traitement antidiabétique**

Environ 12% des malades diabétiques de type 1, étaient sous association insulinothérapie et metformine.

e) Suivi et complications métaboliques antérieures :

Vu le caractère rétrospectif de notre étude, nous n'avons pas pu préciser le suivi du diabète chez nos patients ni le type de complications métaboliques antérieures.

La moyenne de la dernière HbA1C était de 12,14 %  $\pm$ 2,32, avec des extrêmes de 9,1% à 16,2%.

f) Complications dégénératives associées :

L'interrogatoire, l'examen clinique et le bilan de retentissement réalisé au cours de l'hospitalisation ont permis de retrouver chez 21 patients les complications dégénératives suivantes qui sont souvent associées entre elles :

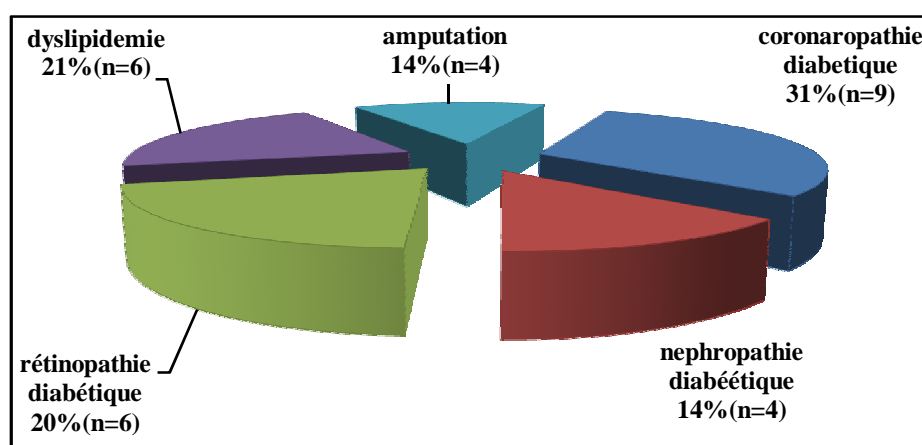


Figure 2 : Répartition des complications liées au diabète

5-Autres antécédents :

Les autres antécédents sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau V: Antécédents des malades

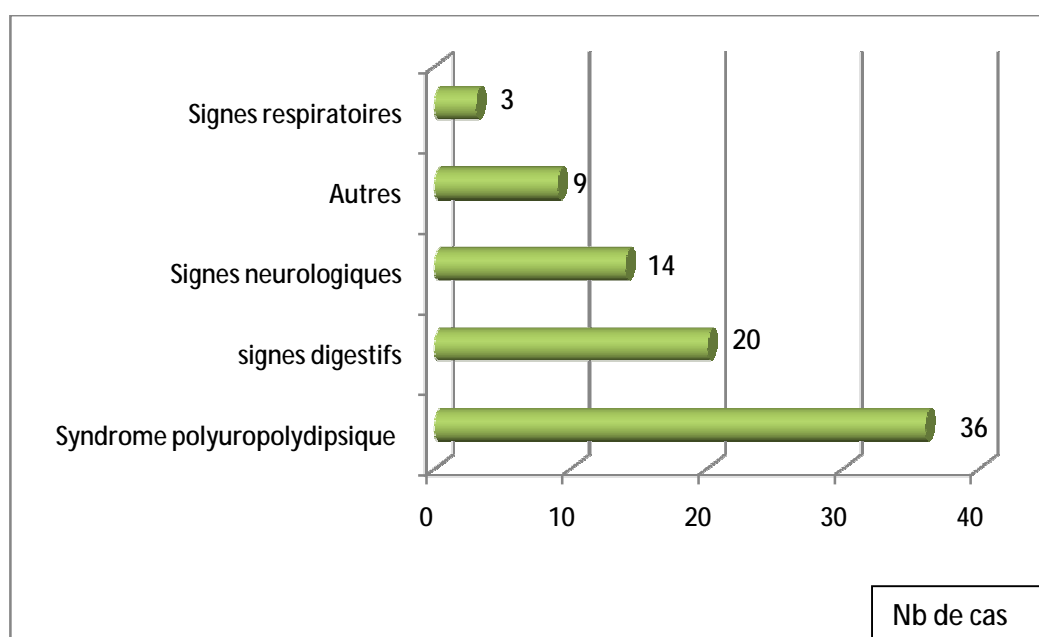
	n
HTA	8
Trouble psychique	3
Retard mental	2
Insuffisance cardiaque gauche	1
Thyroïdite auto-immune	1

On n'a pas pu préciser l'ancienneté de l'HTA par rapport au diabète.

## B-DONNEES CLINIQUES

### 1-Signes fonctionnels :

A l'interrogatoire, la totalité de nos patients présentaient un tableau clinique plus au moins complet de carence insulínique, associé à des signes évocateurs de l'affection intercurrente causale, et ceci dans les jours précédant la prise en charge hospitalière.



Histogramme 5 : Répartition des symptômes présentés par les malades

Ces symptômes sont souvent associés entre eux .

## 2-Signes physiques :

a-Etat neurologique:

### a-1 score de GCS :

La moyenne du score GCS des patients était de  $13,34 \pm 2,19$  ; avec des extrêmes allant de 7 à 15.

A l'admission, seuls 40,4 % des patients (n=23) avaient un GCS à 15 et un seul malade était en coma avec GCS à 7.

Tableau VI: Répartition des malades selon le score GCS

GCS	n	Fréquence(%)
égal à 15	23	40,4
inferieur à15	34	59,6
<i>Total</i>	57	100

### a-2-Signes déficitaires :

Des signes déficitaires ont été rapportés : à type d'aphasie, et d'hémiplégie dans le cadre de l'accident vasculaire cérébral ischémique sur thrombophilie cérébrale.

b- Score d'APACHE II

### Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

La moyenne du score APACHE II des patients était de  $12,47 \pm 4,43$  ; avec des extrêmes allant de 5 à 25.

c-Etat d'hydratation :

Un tableau de déshydratation est noté dans 81,3 % des observations. Cette déshydratation a été évaluée et attestée sur la présence de la sécheresse de la muqueuse buccale et du pli cutané de déshydratation.

d- Fréquence respiratoire :

La moyenne de la fréquence respiratoire (FR) était de  $25,30 \pm 7,68$  cycle/min. Elle est supérieure à 20 cycles par minute dans 42,6 % des cas (n= 23) et supérieure à 30 cycles par minute dans 22,2% (n = 12).

Tableau VII : Répartition des patients selon la fréquence respiratoire à l'admission

<i>Fréquence respiratoire (C/min)</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>%</i>
FR $\leq$ 20	19	35,2
20 < FR $\leq$ 30	23	42,6
FR > 30	12	22,2
<i>Total</i>	<i>54</i>	<i>100,0</i>

e-Fréquence cardiaque :

La fréquence cardiaque (FC) est précisée dans 57 observations.

La moyenne était de  $98,16 \pm 17,78$  B/min.

La tachycardie (pouls supérieur ou égal à 100 battements par minute) est observée chez 30 patients (54,5 %).

**Tableau VIII:** Répartition des patients selon la fréquence cardiaque à l'admission

<i>Fréquence cardiaque (B/min)</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>%</i>
FC < 100	25	45,5
FC ≥ 100	30	54,5
<i>Total</i>	<i>55</i>	<i>100,0</i>

f-Tension artérielle :

La moyenne de la pression artérielle systolique était de  $118,24 \pm 32,95$ .

La moyenne de la pression artérielle diastolique était de  $63,64 \pm 17,79$ .

La moyenne de la pression artérielle moyenne était de  $8,35 \pm 1,81$ .

Une pression artérielle moyenne basse ( $\leq 65$  mmHg) est retrouvée dans 5,7 % des cas (n= 3), cette baisse de la pression s'intégrait dans un tableau d'hypovolémie lié à la déshydratation.

Elle n'a pas été précisée chez 8 patients.

**Tableau IX :** Répartition des patients selon la pression artérielle moyenne à l'admission

<i>Pression artérielle moyenne (mmHg)</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>%</i>
Inferieure ou égale à 65	3	5,7
supérieure à 65	50	94,3
<i>Total</i>	<i>53</i>	<i>100,0</i>

g-Température :

La prise de la température a été réalisée chez 57 patients, avec une moyenne de  $37,31^{\circ}\text{C} \pm 0,77^{\circ}\text{C}$ .

h-Situations associées :

Dans notre étude, plusieurs situations ont été associées à l'hyperglycémie hyperosmolaire résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau X: Répartition des situations associées.

Diagnostic associé	n
Non compliance au traitement antidiabétique	12
Infection urinaire	11
Broncho-pneumopathie	4
Syndrome coronarien aigu	4
Candidose urinaire	2
Méningite	2
Postopératoire	2
Candidose systémique	1
Thrombophlébite du membre inférieur	1
Ischémie aiguë du membre inférieur	1
Anémie profonde	1
Méningo-encéphalite tuberculeuse	1
Fièvre typhoïde	1
Pancréatite aiguë	1
AVC ischémique	1
Thrombophlébite cérébrale	1
Appendicite	1

Arthrite septique	1
Cellulite	1
Endocardite infectieuse	1
Otite	1
Prostatite	1
ACFA	1
Sepsis sévère à point de départ indéterminé	1

---

### C-ETUDE PARACLINIQUE :

#### 1-Glycosurie à l'admission :

La glycosurie, évaluée qualitativement à l'aide de bandelettes réactives, varie entre 2 et 4 croix selon les patients.

Tous les patients avaient présenté une glycosurie à l'admission.

Tableau XI : Répartition selon la glycosurie

	2 croix	3 croix	4 croix
	n = 13	n = 31	n=9
FREQUENCE(%)	24,5	58,5	17,0

---

#### 2-Cétonurie à l'admission :

La cétonurie, recherchée aussi par des bandelettes réactives, varie entre 1 et 4 croix selon les patients, 40 patients avaient présenté une acétonurie à l'admission, soit (75,4%).

Elle est supérieure ou égale à 2 croix chez 34 malades.

Tableau XII : Répartition selon la cétonurie

Cétonurie	n
Absente	10
Trace	3
Une croix	6
Sup ou égale à 2 croix	34
Manquant	8
<i>Total</i>	61

Nous avons comparé le taux de survenue de cette acétonurie dans les deux groupes connus diabétiques/ non connu diabétiques.

Ce taux était de 79,4% dans le groupe des malades connus diabétiques, contre 84,2% dans le groupe des malades non connus diabétiques; avec une différence non significative statistiquement.

Tableau XIII : Répartition selon le statut antérieur connu diabétique/non connu diabétique

	connu diabétique	non connu diabétique	p
Acétonurie (%)	79,4	84,2	1

On constate que l'acétonurie ne diffère pas dans les deux groupes

### 3- Caractéristiques de l'hyperglycémie :

La glycémie moyenne était de  $7,19 \pm 2,12$  g/l avec des extrêmes de 5 g/l à 16 g/l. Elle est supérieure ou égale à 6 g/l dans 78 %.

Tableau XIV: Répartition selon la glycémie veineuse

Glycémie (g/l)	Fréquence %
< 6	22
≥ 6	78

4-Caractéristiques de l'hyperosmolarité :

L'osmolarité plasmatique moyenne était de 351,07 mOsm/kg ± 24,77 avec des extrêmes de 320,28 mOsm/kg à 420,04 mOsm/kg.

Tableau XV: Répartition selon le sexe :

	Femme	Homme	<i>p</i>
	n = 22	n = 39	
Osmolarité plasmatique (mOsm/l)	353,17±26,53	349,88 ± 24	0,62

On déduit que le facteur sexe ne modifie pas le degré d'hyperosmolarité plasmatique.

5-Profil électrolytique :

La natrémie corrigée moyenne était de 150 ± 11,22 (meq/l), avec des extrêmes de 126 à 176,33 meq/l.

La kaliémie moyenne était de 4,87+ /-1,19 (meq/l), avec des extrêmes de 2,36 à 7,63 meq/l. Elle était basse inférieure à 3 meq/l dans 8,5% des cas, normale inférieure à 5,3 meq/l dans 61% des cas, et supérieure à 6 meq/l dans 18,7 % des cas.

La chlorémie moyenne était de 102,36 ± 11,86 (meq/l), avec des extrêmes de 84 à 134,9 meq/l.

La médiane du taux de bicarbonate HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> était de 13,7 [6-19,92], et inférieure à 18 meq/l dans 67,2% des cas.

Le trou anionique moyen était de 33,3 [24,7- 41,4] (meq/l), avec des extrêmes de 14,69 à 56,6 meq/l.

#### 6- Caractéristiques de l'insuffisance rénale

L'urémie moyenne était de 1,16g /l ± 0,68 g/l, avec des extrêmes de 0,25 à 3,25 g/l chez une malade suivie pour insuffisance rénale chronique terminale.

La créatinémie moyenne était de 19 (14-27,5), avec des extrêmes de 5,9 à 51,8 mg/l, cette dernière valeur est observée chez une malade au stade d'insuffisance rénale chronique terminale.

Les données de l'échographie rénale faite chez 25 malades sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau XVI : Résultats de l'échographie rénale

Echographie vésicale-rénale	n
Normale	13
Dilatation pyélocalicielle	6
Lithiase rénale	2
Processus vésical	1
Autres	3

#### 7- Numération et Formule Sanguine (NFS):

Dans notre étude, on a objectivé sur la NFS :

Ø Une hyperleucocytose (GB > 10000/mm<sup>3</sup>) est retrouvée dans 78,7 % des cas (n=48). Dans 58,34 % des cas, l'hyperleucocytose est présente en dehors de toute cause infectieuse (28 cas sur 48).

Ø Une anémie modérée (Hémoglobine < 11g/100ml) est relevée chez 6 patients, soit 10,9 % des cas.

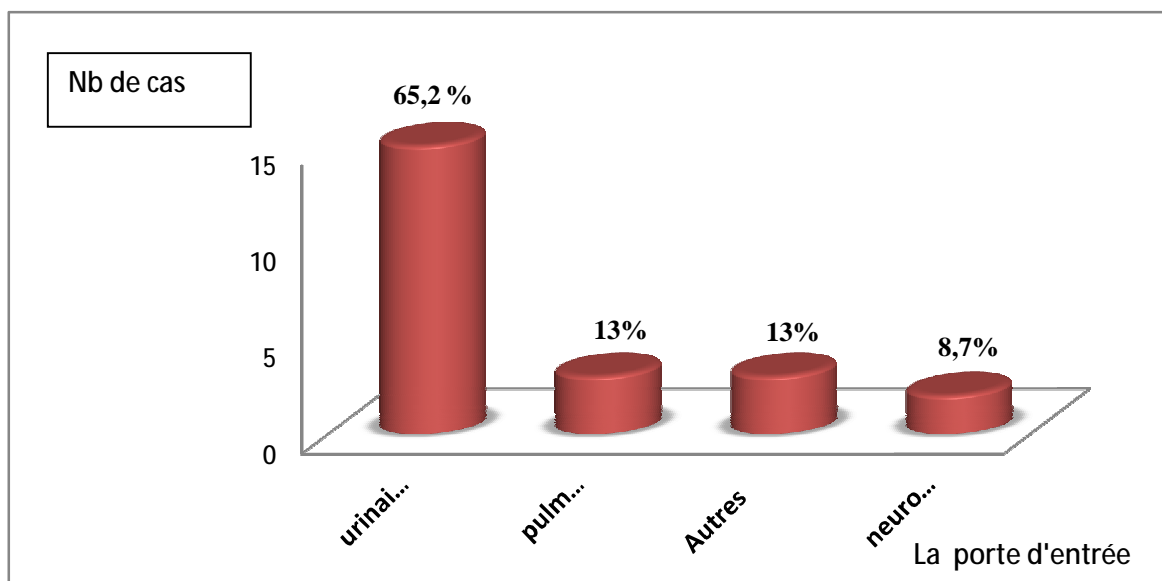
#### 8-Hémoconcentration :

Ø Un hématoците élevé (Hte > 50 %) est retrouvé chez 6 patients, soit 11,1% des cas.

Ø Une hyperprotidémie (Protidémie > 70g/l) est retrouvée chez 26 patients, soit 49,15% des cas.

#### 9-Examens bactériologiques :

L'étiologie infectieuse a été objectivée dans 37,7 %, dont la porte d'entrée urinaire représente 65,2 %.



Histogramme 6 : Répartition selon la porte d'entrée infectieuse

Les autres portes d'entrées sont représentées par un cas d'abcès du cuir chevelu, un cas d'infection génitale authentifiée, et un cas de porte d'entrée indéterminée compliquée de sepsis sévère.

Toutes les données du bilan biologique sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau XVII: Données biologiques des malades

Paramètres	Moyenne ± ET	Médiane ± IC
Osmolarité plasmatique (mOsmol/l)	351,07 ± 24,77	
Glycémie (g/l)	7,19 ± 2,12	
Natrémie (meq/l)	141.45 ± 12.24	
Natrémie corrigée (meq/l)	150 ± 11,22	
Kaliémie (meq/l)	4,87 ± 1,19	
Urémie (g/l)	1,16 ± 0,68	
Créatinémie (mg/l)		19 [14-27,5]
Reserve alcaline (meq/l)		13,7 [6-19,92]
Chlorémie (meq/l)	102,36 ± 11,86	
Trou anionique (meq/l)		33,30 [24 ,7- 41 ,4]
Hématocrite (%)	40 ± 8.13	
Hémoglobine (g/dl)	13.43 ± 2.78	
Protidémie (g /l)	71.11 ± 12.27	
Taux de prothrombine (%)	73,32 ± 16,27	
ASAT (UI/l)	21 [16- 41]	
ALAT (UI/l)	21 [15- 34]	
CPK (U/l)	86 [37,5- 269]	
Bilirubine totale (mg/l)	4,3 [1,7-9,7]	
Cholestérol totale (g/l)	1,78 ± 0,43	
LDL cholestérol (g/l)	1,15 ± 0,37	
HDL cholestérol (g/l)	0,36 ± 0,10	
Triglycérides (g/l)	1,54 ± 0,74	

## D- FACTEURS DECLENCHANTS

En fonction de l'interrogatoire, de l'examen clinique et des examens paracliniques réalisés ; nous avons retrouvé chez nos patients une ou plusieurs situations associées pouvant être cause ou conséquence de l'hyperosmolarité.

Les différentes situations cliniques associées sont représentées dans le tableau XI.

## E- TRAITEMENT

### 1-Réanimation hydroélectrolytique:

La réhydratation parentérale était utilisée selon un schéma identique administré en fonction du degré de déshydratation (pli cutané, sécheresse des muqueuses, hypotension), et aussi en fonction de l'état cardiaque et rénal.

- 1l en une heure puis
- 1l en une 2 heures puis
- 1l en 3 heures puis

§ Le sérum salé à 9 ‰ avec 2 g de Kcl par litre si glycémie  $\geq$  2,5 g/l.

§ Le sérum glucosé à 5 % avec 2g de Nacl et 1 g de Kcl par litre si glycémie  $<$  2,5 g/l.

Deux malades soit 3,3%, ont bénéficié d'une administration d'eau de robinet par sonde naso-gastrique pour des hypernatremies sévères ( $>$  160 meq/l).

Aucun de nos malades n'a bénéficié d'une réhydratation par des solutions hypotoniques, du fait de leur non disponibilité au CHU.

### 2-Insulinothérapie :

Tous les patients ont bénéficié en hospitalisation d'un même protocole thérapeutique : administration horaire d'un bolus de 10 unités d'insuline rapide en intraveineux, sous surveillance horaire de la glycémie capillaire et de la cétonurie, relayé, après négativation de la cétonurie pour les états de chevauchements ou après obtention d'une glycémie de 2,5 -3 g/l pour les hyperosmolarités pures, par

une insulinothérapie de base en sous cutané calculée en fonction du poids du patient à raison de 0,5-1 UI/kg/j. A noter que le seuil de 2,5-3 g/l n'a pas été respecté chez tous les malades.

On n'a pas pu calculer la dose totale d'insuline rapide administrée pour juguler la cétose, ni pour baisser l'osmolarité plasmatique pour les premières 24 h, du fait que les malades ont reçu des doses d'insuline à l'admission et qui ne sont pas mentionnées sur les fiches de réanimation.

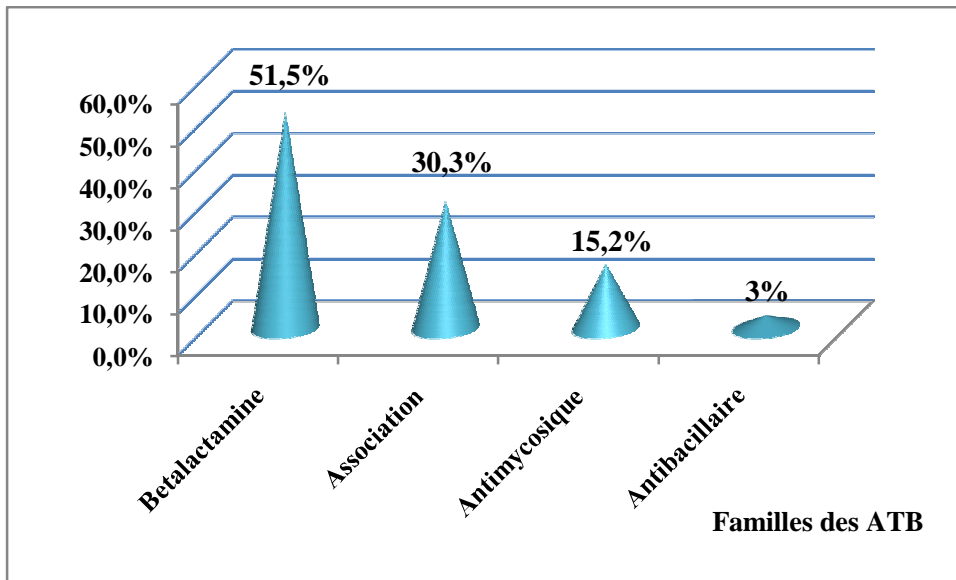
On n'a pas pu calculer la durée moyenne de réanimation nécessaire pour la disparition de la cétose, ni pour normaliser l'osmolarité plasmatique pour les mêmes raisons.

Il est à signaler que la seringue autopulsée (SAP) n'a pas été utilisée pour l'insulinothérapie.

### 3-Traitement de la cause déclenchante :

Le facteur déclenchant de la décompensation, qu'il soit d'origine infectieuse ou organique, a été traité le plus rapidement possible.

Trente-six patients ont bénéficié d'une antibiothérapie, soit 60 % des cas, au moindre doute d'une cause infectieuse, orientée en fonction de l'examen clinique et des données paracliniques (ECBU, ponction lombaire, hémocultures, prélèvements locaux, radiographie pulmonaire, échographie abdominale, imagerie cérébrale).



Histogramme 7 : Répartition selon le pourcentage d'utilisation des différentes familles des ATB.

Un seul malade était sous anti-bactériens pour méningo-encéphalite tuberculeuse.

### F-Evolution :

L'évolution était variable en fonction du degré de sévérité de la décompensation et la présence ou non de tares associées.

#### 1. Durée d'hospitalisation :

La médiane de la durée d'hospitalisation a été de 10,50 [3,25-17] jours avec des extrêmes de 1 jour ( 3 patients décédés dans les premières 24h de leur admission, et deux patients rapidement jugulés et sortis pour manque de place disponible) à 42 jours (patient admis pour syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire sur choc septique à candida glabrata associé à un syndrome coronarien aigu postéro-inferieur sur diabète compliqué de cécité bilatérale) .

#### 2. Evolution:

L'évolution a été favorable chez 43 de nos patients, soit 72,9 % des cas.

### 3-La mortalité :

Dans cette série, nous avons observé 9 décès parmi nos patients, soit un taux de mortalité de 15,3 % (5 femmes et 4 hommes).

La première patiente âgée de 70 ans, n'est pas connue diabétique, admise aux urgences pour rectorragie, avec un GCS initial à 11, et un score APACHE II à 15 .Le bilan biologique a objectivé une hyperosmolarité à 399 mOsmol/l, avec une natrémie corrigée à 168,54meq/l et une insuffisance rénale : urémie à 2,59g/l et créatinémie à 38mg/l. Le décès est survenu à J5 d'hospitalisation dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire.

Le deuxième patient âgé de 33 ans ,n'est pas connu diabétique, a consulté quelques jours avant son admission pour un tableau de gastroentérite , et traité comme telle, et qui s'est aggravé d'agitation .Admis avec un GCS à 13 et un score d'APACHEII à 12.le bilan biologique a objectivé une hyperosmolarité à 396,55 mOsmol/l ,une hyperglycémie à 16 g/l ,une hypernatremie à 160,6 meq/l et une insuffisance rénale :urémie à 1,5 g/l et créatinémie à 34mg/l .le décès est survenu à J2 d'hospitalisation dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire.

La troisième patiente âgée de56 ans, n'est pas connue diabétique. Admise pour trouble de conscience fébrile avec un GCS à 10 et un score d'APACHEII à 14 .le bilan biologique a objectivé une hyperosmolarité à 395,75 mOsmol/l, une hyperglycémie à 8 g/l, une hypernatremie à 167,6 meq/l et une insuffisance rénale : urémie à 2 g/l et créatinémie à 20,6 mg/l. La patiente a été traitée par des antimycosiques pour sepsis sévère sur candidurie, puis intubée ventilée pour détresse respiratoire sur pneumopathie d'inhalation, le décès est survenu à J2 d'hospitalisation.

La quatrième patiente âgée de37 ans, n'est pas connue diabétique. Admise pour trouble de conscience fébrile avec un GCS à 14 et un score d'APACHEII à 9 .le

bilan biologique a objectivé une hyperosmolarité à 356,43 mOsmol/l, une hyperglycémie à 7 g/l, une hyponatremie à 154 meq/l et une insuffisance rénale : urémie à 1,43 g/l et créatinémie à 28,1 mg/l. La patiente a été mise sous antibiothérapie à large spectre et adrénaline à la SAP pour choc septique à point de départ indéterminé, le décès est survenu à J1 d'hospitalisation.

Le cinquième patient âgé de 68 ans, connu diabétique type 2 depuis 3 ans sous insulinothérapie. Admis pour douleur thoracique angineuse sur syndrome coronarien aigu Killip 4. Le score GCS à l'admission est à 15 et le score d'APACHEII à 14 .le bilan biologique a objectivé une hyperosmolarité à 320,96 mOsmol/l, une hyperglycémie à 5 g/l, et une insuffisance rénale : urémie à 1,37 g/l et créatinémie à 17,7 mg/l .Le patient a été mis sous dobutamine à la SAP pour état de choc cardiogénique sur infarctus de myocarde étendu, le décès est survenu à J1 d'hospitalisation.

Le sixième patient âgé de 66 ans, connu diabétique type 2 depuis 4 ans sous antidiabétique oral. Admis pour syndrome fébrile associé à une hématurie macroscopique avec un GCS à 15 et un score d'APACHEII à 16 .le bilan biologique a objectivé une hyperosmolarité à 328,08 mOsmol/l, une hyperglycémie à 5 g/l, et une insuffisance rénale : urémie à 1,55 g/l et créatinémie à 27,5 mg/l. Le patient a été mis sous antibiothérapie et noradrénaline à la SAP pour choc septique à point de départ urinaire, puis intubé ventilé pour survenue d'une détresse respiratoire, le décès est survenu à J1 d'hospitalisation.

Le septième patient âgé de 35 ans, diabétique type 1 depuis 4 ans sous insulinothérapie. Admis pour trouble de conscience sur arrêt d'insulinothérapie avec un GCS à 8 et un score d'APACHEII à 19 .le bilan biologique a objectivé une hyperosmolarité à 359,77 mOsmol/l, une hyperglycémie à 5 g/l, une acidose sévère avec un taux de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> inférieur à 5 meq/l et une insuffisance rénale : urémie à

1,28 g/l et créatinémie à 33,1 mg/l. Le patient a été mis sous antibiothérapie et noradrénaline à la SAP pour choc septique à point de départ urinaire, puis intubé ventilé, le décès est survenu à J4 d'hospitalisation.

La huitième patiente âgée de 41 ans, n'est pas connue diabétique Admise initialement au CHP pour céto-acidose diabétique sévère, puis transférée en réanimation du CHU pour persistance de l'acidose sévère et survenue d'une hypokaliémie profonde compliquée de trouble de rythme cardiaque. Le score GCS à l'admission est à 14 et le score d'APACHEII à 12 .le bilan biologique a objectivé une hyperosmolarité à 360,42 mOsmol/l, une hyperglycémie à 5 g/l. La patiente a été mise sous antibiothérapie probabiliste à large spectre et adrénaline à la SAP, puis intubée ventilée, le décès est survenu à J2 d'hospitalisation.

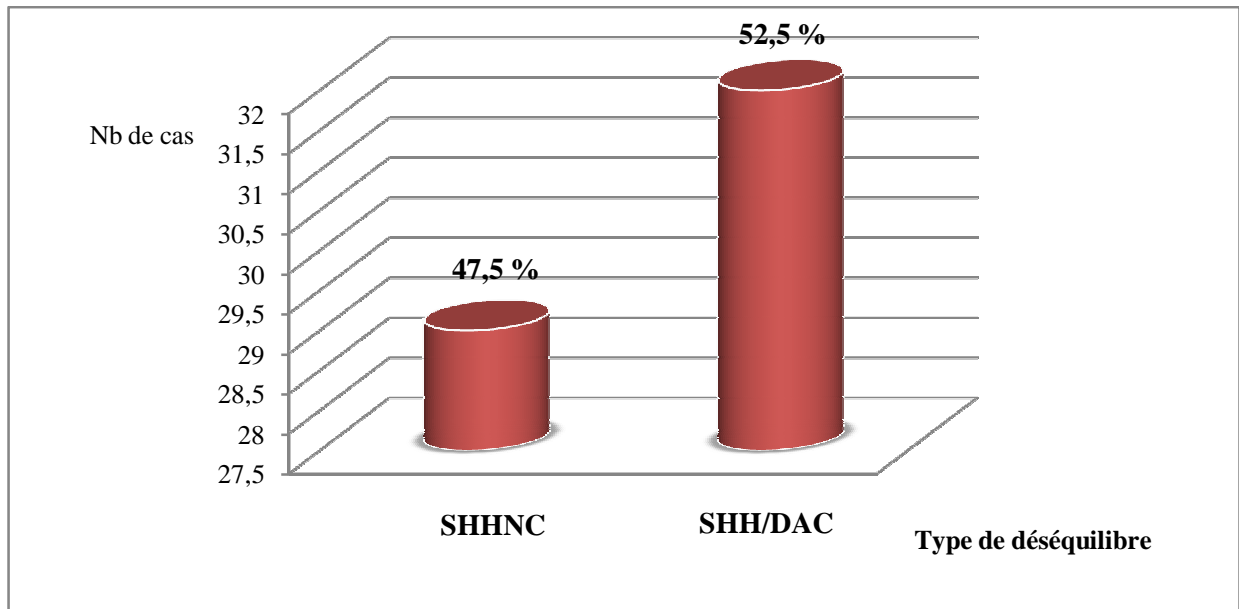
Le dernier patient âgé de 80 ans, n'est pas connu diabétique. Admis pour trouble de conscience. Le score GCS à l'admission est à 12 et le score d'APACHEII à 16 .le bilan biologique a objectivé une hyperosmolarité à 407,67 mOsmol/l, une hyperglycémie à 5 g/l, une hypernatrémie à 166,3 meq/l et une insuffisance rénale : urémie à 3,25 g/l et créatinémie à 23,8 mg/l. Le patient a été mis sous antibiothérapie à large spectre et dopamine à la SAP pour choc septique, le décès est survenu à J14 d'hospitalisation sur choc septique réfractaire.

## II-COMPARAISON DES DIFFERENTS PARAMETRES :

### A-COMPARAISON DES DEUX GROUPES SHH PUR ET SHH /DAC

#### 1) Fréquence du syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire comparé au SHH /DAC

Dans notre étude on a recruté 29 cas de SHHNC, et 32 cas de SHH /DAC.



**Histogramme 8** : Répartition selon le type de déséquilibre

## 2) Critères démographiques

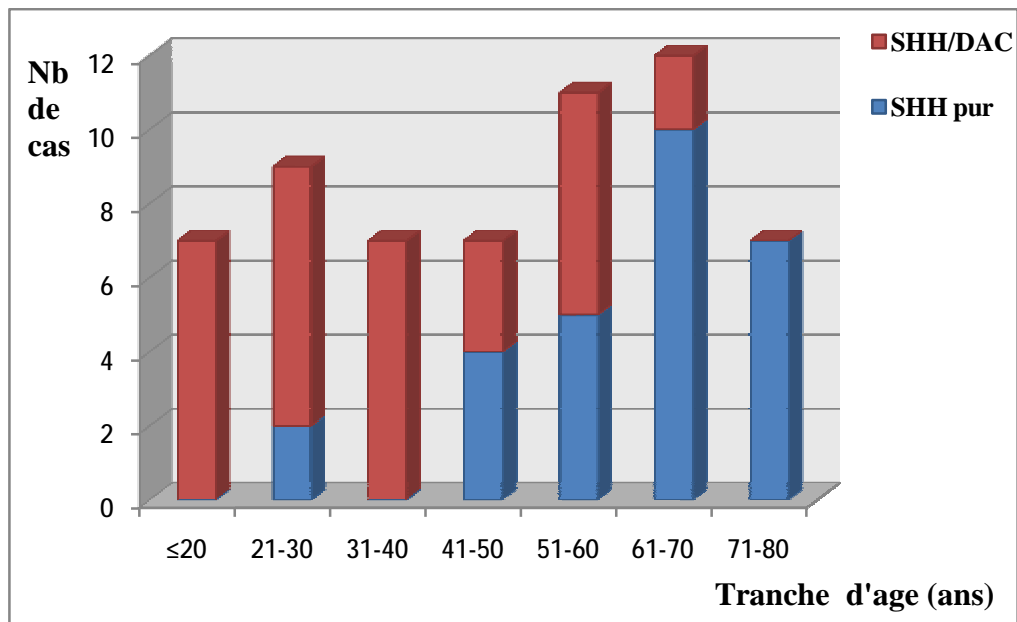
### a-Age

**Tableau XVIII** : Moyenne d'âge des patients ayant présenté un SHHNC, comparée aux patients ayant développé un chevauchement SHH /DAC.

	SHH	SHH/DAC	p
	n = 28	n = 32	
Age (années)	61 ,46 ±	36.12 ±	<0,001
	14,09	15.96	

On constate que la moyenne d'âge diffère dans les deux groupes, avec une différence significative  $p < 0,001$ .

On peut en déduire que le facteur âge modifie la fréquence de survenue de l'hyperglycémie hyperosmolaire non cétonique.



Histogramme 9: Répartition selon les tranches d'âge et le type de déséquilibre.

On peut déduire que chez le sujet jeune (<20 ans) seul le SHH/DAC est observé, alors que chez le sujet âgé (71-80) on observe que le SHHNC avec une  $p$  significative < 0,001.

b-Sexe :

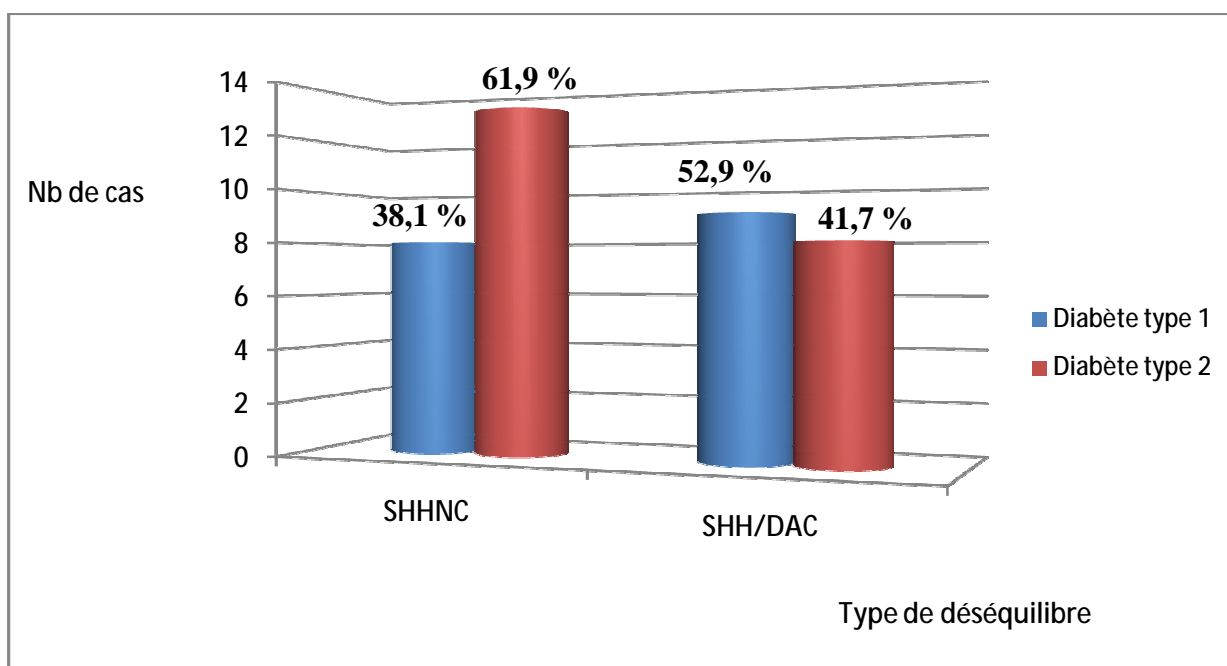
Le sex ratio H/F pour le groupe SHH était de 1.23, et pour le groupe SHH/DAC de 2.55.

On constate aussi qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes ( $p=0.17$ ).

Tableau XIX : Répartition selon le sexe

	SHH	SHH/DAC	p
	n = 29	n = 32	
Sex ratio H/F	1.23	2.55	0.17

### 3-type de diabète :



Histogramme 10: Répartition selon le type de diabète

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre :

Le pourcentage de survenue du SHHNC chez le diabétique de type 1, et

Le pourcentage de survenue de SHHNC chez le diabétique de type 2 ;(  
 $p=0,36$ ).

### 4- Données cliniques : GCS

On note qu'il n'existe pas de différence significative de la valeur du score de GCS entre les 2 groupes  $p=0,18$ .

Tableau XX: Répartition selon le GCS

	SHH n = 27	SHH/DAC n = 30	<i>p</i>
GCS	13,74 ± 1,63	12,96 ± 2,57	0,18

## 5) Evolution :

Tableau XXI : Répartition selon le type de déséquilibre

	Vivants n= 50	Décédés n = 9
SHHNC	22	6
SHH /DAC	28	3

Dans notre étude, on avait 50 vivants et 9 décédés, alors que chez 2 malades (manquants) on n'a pas pu savoir l'évolution vu le caractère rétrospectif de l'étude.

La différence entre les 2 groupes vivants et décédés n'est pas significative avec une p à 0,28, cela implique que la présence ou l'absence de la céto-acidose diabétique ne modifie pas la survie des patients.

## B-COPMPARAIISON DES DEUX GROUPES VIVANTS ET DECEDES

### 1) Paramètres démographiques

Tableau XXII: Répartition selon l'âge et le sexe

	vivants	Décédés	p
Age	47,34+/- 19,78	52,88+/-20,12	0,44
Sex ratio H/F	2,12	0,8	0,25

On constate que le sexe et l'âge n'ont pas influencé la survenue du décès dans notre étude, avec respectivement p= 0,44 ; p=0 ,25.

## 2) Caractéristiques du diabète :

Tableau XXIII : Répartition selon le type de diabète

	Vivants	Décédés	Total
Diabète type 1	15 /34 (44,1%)	1 /3 (33, 3 %)	16
Diabète type 2	19 /34 (55,9%)	2 /3 (66,7%)	21

Dans notre étude, sur 21 malades diabétiques de type 2, l'évolution était favorable chez 19 malades, et défavorable avec survenue de décès chez 2 malades. Et sur 17 malades diabétiques de type 1, l'évolution était favorable chez 15 malades, et défavorable avec survenue de décès chez un seul malade. L'évolution n'a pas été précisé chez un seul malade diabétique de type 1.

On note que la différence n'est pas significative avec  $p=1$ , cela implique que le type de diabète n'a pas influencé le décès dans notre population.

Pour la comparaison par rapport aux complications du diabète, l'échantillon n'était pas représentatif.

### 3) Paramètres cliniques :

Tableau XXIV : Scores de gravité et paramètres cliniques à l'admission des deux sous groupes

	Vivants	Décédés	p
Score de Glasgow	13,51 ± 47	12,4 ± 49	0,18
Apache II	12,22 ± 4,65	14,11 ± 2,89	0,24
Pression artérielle systolique (mmHg)	120,21 ± 35,10	110 ± 19,36	0,40
Pression artérielle diastolique (mmHg)	64 ,25 ± 19,17	62,22 ± 9,71	0,76
Pression artérielle moyenne (mmHg)	8,64 ± 1,68	8,18 ± 1,59	0,49
Fréquence cardiaque (b/min)	92,33 ± 25,80	107,62 ± 19,40	0,11
Fréquence respiratoire (c/min)	24,71 ± 7,56	29,25 ± 7,99	0,12
Température (°C)	37,25 ± 0,79	37,6 ± 0,66	0,22
Etat de choc	3 /50 (6%)	5 /9 (55,6%)	0,001*

Seul l'état de choc est significatif, cela implique que le facteur état de choc influence la survenue du décès dans notre étude.

#### 4) Paramètres biologiques :

Tableau XV: Paramètres biologiques à l'admission des deux groupes

	Vivants	Décédés	p
Natrémie corrigée (meq/l)	149,47 ± 10,34	157,66 ± 13,43	0,041*
Glycémie (g/l)	7,15 ± 1,78	7,50 ± 3,923	0,670
Osmolalité (mOsm/kg d'eau)	345,58 ± 18,87	369,24 ± 32,34	0,003*
Bicarbonates plasmatiques (meq/l)	13,67 ± 8,49	14,76 ± 5,59	0,71
Urée plasmatique (g/l)	1,08 ± 0,63	1,61 ± 0,83	0,031*
Créatininémie (mg/l)	22,00 ± 10,65	25,71 ± 9,15	0,332
Protidémie (g/l)	72,97 ± 12,08	62,11 ± 10,12	0,015*
kaliémie (meq/l)	5,04 ± 1,14	4,25 ± 1,25	0,065
Chlorémie (meq/l)	99,97 ± 9,08	115,63 ± 17,35	<0,001*
Trou anionique (meq/l)	33,84 ± 9,85	28,49 ± 12,78	0,24
ASAT	31,40 ± 28,59	50 ± 58,89	0,34
ALAT	27,92 ± 22,22	34,33 ± 37,07	0,65
Temps de quick	74,02 ± 16,83	69,71 ± 13,53	0,52
Hématocrite	40,11 ± 8,69	39,50 ± 5,68	0,83
Hémoglobine (g/dl)	13,42 ± 3,02	13,36 ± 1,43	0,95
Globules blancs	16714,8 ± 8002,78	17511,11 ± 9741,97	0,79
Plaquettes	272502 ± 115127	207111 ± 135484	0,13

\* Différence significative

### 5) Paramètres évolutifs :

Tableau XXVI: Paramètres évolutifs des deux sous-groupes décédés et vivants :

	Vivants	Décédés	P
Ventilation artificielle	1/50 (2%)	4 /7(57,1%)	<0,001*
Durée d'hospitalisation	12,83 ± 8,67	3,55 ± 4,15	0,003*

La comparaison des deux groupes de patients à la recherche de facteurs pronostiques n'a pas montré de différence significative hormis pour la natrémie corrigée, l'osmolarité plasmatique, l'urémie, la chlorémie étaient plus élevés ; la protidémie était plus basse ; et la durée d'hospitalisation était plus courte chez les patients décédés .La kaliémie était plus basse et la glycémie était plus élevée chez les patients décédés, mais statiquement non significative. La présence d'un état de choc et le recours à la ventilation artificielle au cours de l'hospitalisation étaient aussi des facteurs de risque associés au décès.

# DISCUSSION

## A-DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

L'incidence du coma hyper osmolaire au cours du diabète a toujours été difficile à évaluer, de l'ordre de 17,5% pour 100000 habitants(344). Dans une étude récente en 2006, en 8ans, seulement 17 cas de coma hyperosmolaire ont été diagnostiqués au service de Réanimation médicale et Toxicologie de l'Hôpital Lariboisière à Paris. Deux raisons peuvent expliquer cette faible incidence : d'une part la rareté de cette complication métabolique et d'autre part, l'absence de consensus concernant la définition de cette complication.

Dans notre étude, sur une période de 3ans, nous avons recruté 61cas d'hyperosmolarité hyperglycémique avec ou sans acidose, dont 29 de SHHC et 32 SHH /DAC sur 3 services : UMH, Endocrino-diabétologie et Réanimation médicale.

La plupart des études s'étant intéressé au coma hyper osmolaire sont des études rétrospectives se déroulant sur de très longues périodes de temps. Ainsi , Hamblin et coll. ,ont étudié les causes de mortalités des sujets diabétiques par acidocétose et coma hyperosmolaire sur une période de 16 ans (46) .A l'inverse d'autres auteurs ont rapporté des séries limitées ou des cas cliniques isolés ,comme l'étude de 2 cas de Whelton et coll.(55) et celle de 5 cas de Tchertkoffb et coll. (81),décrivant des formes compliquées ou des présentations particulières .Le désaccord fondamental entre les différents auteurs provient de l'absence de consensus sur la définition du coma hyperosmolaire.

Le tableau suivant résume les critères retenus par certains d'entre eux (73-74) et illustre bien la difficulté d'homogénéisation des données et des conclusions.

Référence	Osmolarité (mos/kg)	Glycémie (mmol/l)	pH artériel	Cétonurie
Arieff (1972)	≥350	> ou =33	-	-
Khardori (1984)	>325	>30	>7,20	0
Rimailho(1986)	> 352	>25	>7, 30	0
Wachtel(1987)	>325	> 33	-	-
Small(1988)	≥330	>35	7,2	Trace
Hamblin(1989,1990)	≥350	-	>7,30	-
Andreoletti(1991)	≥340	>20	-	Trace
Piniès(1994)	> 340	-	7 ,25	<++
Rolfe(1995)	≥330	-	7,30	<+
American Diabetes Association(1996)	≥ 315	> ou =22	-	-
Marsanne Caroline(2006)	≥ 320	-	-	0
Notre étude (2011)	≥ 320	-	-	-

Tableau 1 : - Critères de définition du coma hyperosmolaire selon les auteurs (344)

## 1. Données démographiques :

### a) L'âge :

Dans notre étude l'âge est plus élevé chez les patients décédés, mais statiquement non significatif. Les patients à risque de présenter un coma hyperosmolaire sont dans la littérature des patients âgés >70 ans, et la moyenne d'âge des patients à risque de développer une de acidocétose diabétique est au début de la quatrième décennie de la vie. (128) ,129). Il existe même une tendance à l'augmentation de l'âge des patients souffrant d'hyperosmolarité au fur et à mesure de l'avancée en date des années, en raison de l'allongement de la durée de vie (344).

Cependant le coma hyperosmolaire, tel qu'il a été défini, peut survenir à tout âge, même chez le jeune enfant (65, 71, 92, 130, 173, 177, 198,213, 228, 332 ,333).Ceci peut être du à l'augmentation de la prévalence de l'obésité, et par conséquence celle du diabète sucré de type 2 chez les enfants (345 ,346).

Dans notre travail la moyenne d'âge des patients était de 47,59+/- 19,68 ans, avec des extrêmes allant de 15 à 80 ans et un pic de fréquence entre 61 et 70 ans. La moyenne d'âge des patients ayant présenté un SHHNC comparée aux patients ayant développé un chevauchement SHH /DAC était une composante significative (61 ans pour le SHHNC et 36 ans pour SHH /DAC), ce qui rejoint les données de la littérature.

### b) Le sexe :

Les études de Wachtel et coll. (347) ou de Piniès et Coll. (348), mettent en évidence une prédominance féminine. Dans la première étude, il existait 71% de femmes dans la population des comas hyperosmolaires contre 53% dans un groupe

témoin. Aux Etats Unis, la prévalence est aussi légèrement plus élevée chez les femmes que chez les hommes (349).

Contrairement à notre étude, où on note une prédominance masculine dont 39 hommes (63,9%) et 22 femmes (36,1%). Cela peut être expliqué par le fait que les hommes sont moins compliants aux traitements antidiabétiques par rapport aux femmes dans notre contexte.

Le tableau 4 ci-dessous résume la comparaison de 13 séries y compris la notre.

## 2. Profil évolutif de la maladie diabétique :

### a)Antécédent diabétique :

La présence d'un trouble du métabolisme des hydrates de carbone, antérieurement connu, varie selon les auteurs de 30% (280) à 95% (172), en passant par tous les pourcentages intermédiaires : 40% (75, 122, 262,293) ,50% (8, 51, 112, 117,254), 60% (190,240) ,65% (313) et 80% (259).

Le chiffre habituellement retenu est de 50 % (80, 172, 199,260), voire 2/3 des cas selon les auteurs (139, 186,229).

La décompensation hyperosmolaire est donc révélatrice d'un diabète dans un cas sur deux (8,14, 20, 80,199).

Aux USA, la décompensation hyperosmolaire est révélatrice dans 30-40% des cas (129).

Notre série se situe dans la moyenne avec 64 % des malades connus diabétiques. Ainsi ,36% de nos patients ont vu leur déséquilibre glycémique révélé par l'épisode hyperosmolaire, une telle proportion de diabète ignoré reflétant probablement dans notre étude une population plus défavorisée qui ne bénéficiait pas d'un suivi médical régulier .Par ailleurs dans notre analyse, il était clair que nos patients étaient souvent moins attentifs à leur prise médicamenteuse et à leur écart

de régime. De plus, une partie de cette population était réfractaire aux soins médicaux .L'incidence des complications du diabète, et notamment du coma hyperosmolaire, semble donc dépendre du milieu socioculturel du patient et de la régularité de son suivi médical.

Ceci reflète aussi un manque d'information et de campagne de dépistage, puisque l'existence de signes du diabète ayant précédé le déséquilibre glycémique est retrouvée souvent à l'interrogatoire des malades.

#### b) Type du diabète :

La cétoacidose peut survenir chez des diabétiques de type 2 au stade d'insulinocarence ou en cas d'affection intercurrente associée.

Ceci est mis en évidence dans de récentes études américaines, suisse et jordanienne (108, 110, 43, 120), de même que dans différents travaux africains (40, 109, 116, 100, 143, 144), où la décompensation cétosique a compliqué un DT2 dans 16,6 à 33,5 % des cas, ce qui montre qu'une décompensation cétosique constitue une occasion pour réévaluer le type de la maladie diabétique et de réadapter le traitement (40). Elle marque souvent le passage vers l'insulinonécessité des patients diabétiques de type 2 en rapport avec une insulinopénie profonde absolue ou relative à une affection intercurrente associée (40, 50, 48,49).

Toutefois le coma hyperosmolaire survient en général chez des diabétiques, connus ou méconnus, de type 2. Dans une étude faite en Côte-D'ivoire sur une série de 53 patients observés parmi 896 patients admis pour diabète incontrôlé entre 2002 et 2004, 11% des malades étaient des diabétique de type 1, et 89 % étaient des diabétiques de type 2 ; à noter que la typologie du diabète sucré reste en général difficile à préciser dans leur contexte, qui semble dominée par le diabète de type 2 (89 % des cas) avec cependant un morphotype atypique puisque seuls 26,7 % des sujets pouvaient être classés comme obèse ou en surpoids .

Contrairement à notre étude, seuls 55% des patients étaient des diabétiques de type 2 dont 55,6% étaient insulinonécessitants, contre 44,4% sous antidiabétiques oraux, ce qui reflète la non compliance à l'insulinothérapie et l'écart du régime chez nos patients, mis en évidence par les résultats de l'hémoglobine glyquée.

c) Ancienneté du diabète :

Dans l'étude faite en Côte-d'Ivoire 2002 et 2004, la médiane de l'ancienneté du diabète était de  $5,73 \pm 7,24$  ans.

Parallèlement à notre étude la médiane de l'ancienneté du diabète était de 8 ans [4-19]. Ce résultat est dû essentiellement au relâchement de la surveillance, à la non compliance aux traitements et le passage au stade d'insulinocarence chez les diabétiques de type 2 (40, 41, 43).

Malheureusement, on n'a pas pu avoir d'autres études pour une comparaison plus détaillée.

d) Suivi :

De nombreux auteurs ont montré l'efficacité de la surveillance et l'éducation diabétologique en termes de réduction des décompensations aiguës, de prévention des complications dégénératives et d'amélioration des moyennes glycémiques des diabétiques (59, 110, 111, 114).

Cependant, les complications métaboliques du diabétique restent fréquentes, témoignant d'une auto-surveillance et d'un suivi absents ou irréguliers et nous incitent à reconsidérer les différents points du programme d'éducation afin d'éviter les récurrences ultérieures.

Dans notre étude, on n'a pas pu préciser le suivi des malades, au vu du caractère rétrospectif.

### e) Complications dégénératives :

Dans notre étude les complications dégénératives sont retrouvées chez 21 patients, soit 34,42 % des cas de notre série, mais on n'a pas d'étude comparative, d'où la nécessité de réaliser systématiquement un bilan de retentissement du diabète chez tout diabétique à intervalle régulier et insister essentiellement sur l'éducation diabétique et une prise en charge adéquate, basée sur un meilleur contrôle des facteurs de risque associés, afin d'obtenir et maintenir une normoglycémie indispensable à la prévention des complications (40,41,145).

## B-DONNEES CLINIQUES

### 1. Signes fonctionnels :

Classiquement, le SHH se manifeste par des signes non spécifiques de déshydratation globale. La déshydratation intracellulaire se manifeste par la soif avec sécheresse des muqueuses, perte de poids et troubles neurologiques. La polyurie-polydipsie est constante sauf en cas d'insuffisance rénale chronique préexistante.

Dans notre étude le syndrome polyuro-polydypsique a été observé chez 36 observations des patients. Les troubles digestifs, conséquence de l'accumulation de corps cétoniques, doivent faire redouter l'acidose. Ils ont été notés dans 20 observations.

### 2. Signes physiques :

#### a)Etat neurologique :

Dans les situations d'ischémie cérébrale, le catabolisme du glucose s'oriente vers la glycolyse anaérobie. Il y'aura par conséquence une acidification du tissu cérébral.

UNGGER a mesuré le taux de lactate cérébral chez le rat : de 4.8mmol/l en cas de normoglycémie ; il passe à 20.7 mmol/l en cas d'hyperglycémie. D'autres auteurs ont constaté une augmentation des lactates de 1.4umol/g à 15.9umol/g chez le rat après 30min d'ischémie cérébrale.

Le rôle néfaste des lactates sur les cellules a été démontré in-vitro depuis 1961, le blocage de la chaîne respiratoire (des cellules préparées in vitro) par le cyanure entraîne l'accumulation d'acide lactique et d'ions H + et mène à une nécrobiose cellulaire. L'acidose lactique constitue le facteur essentiel de cette nécrobiose.

L'importance des lésions tissulaires est proportionnelle à l'acidose et donc à l'hyperglycémie. Cette dernière aggrave les lésions cérébrales surtout s'il existe une ischémie cérébrale. Ceci a été démontré par Campbell depuis 1938, d'autres études réalisées plus récemment chez le rat ont abouti aux mêmes résultats (350, 351, 352).

a-1-Score GCS :

Dans l'étude de CAILLOT DIDER (REF) faite en 1992 sur une série de 10 cas recrutés en 5ans, la symptomatologie varie de la simple obnubilation à un coma profond aréactif, dont la sévérité est due surtout à la cause déclenchante (septicémie avec méningo-encéphalite).

Alors que dans l'étude K. Klouche et coll (353), faite en 2001 sur une série de 18 patient âgés de plus de 65 ans, admis pour SHH, le score de Glasgow moyen était de  $11 \pm 3$ .

Dans l'étude d'A. Lokrou et coll (354), faite en côte d'ivoire de 2002 à 2004 sur une série de 53 patients admis pour SHH, parmi 896 patients admis pour diabète incontrôlé au CHU d'Abidjan, le tableau clinique était relativement modéré, puisqu'aucun sujet ne présentait de coma clinique.

Dans l'étude de Marsanne Caroline faite en 2006 (344), sur une série de 17 cas, recrutés en 8 ans, la médiane du score de GCS était de 13[9 -14].

Dans notre série La moyenne du score GCS des patients était de 13,34  $\pm$ 2,19 ; 40,4 % des patients (n=23) avaient un GCS à 15, et un seul malade était en coma clinique avec GCS à 7.

#### a-2-Les signes déficitaires :

Dans notre série, on décrit des signes neurologiques à type d'aphasie, et d'hémiplégie dans le cadre de l'accident vasculaire cérébral ischémique sur thrombophlébite cérébrale. Alors que dans l'étude de CAILLOT DIDER, on ne retrouvait pas des signes focaux.

Dans la littérature, les signes diffus ou de localisation représentent environ 20% des manifestations neurologiques (134,204, 247, 280) .Ce sont, entre autres, des aphasies, des signes de Babinski, des nystagmus ou des épilepsies (186,200, 245). Ces désordres sont en général réversibles sous l'effet de la simple correction métabolique.

#### i- Cas d'épilepsie

L'association d'une hyperglycémie sans cétose et de crises d'épilepsie a été observée pour la première fois en 1965 (355). Depuis, quelques travaux et des séries rétrospectives (356-357) ont décrit cette entité neuroendocrinienne dont la reconnaissance rapide est indispensable afin d'éviter tout retard de mise en route du traitement, et d'éviter de compromettre la survie du patient.

L'association d'une épilepsie et d'une hyperglycémie sans cétose, dans le cadre d'un diabète de type 2, doit être connue. En effet, en fonction des séries, on peut estimer à 25 % la fréquence de survenue de crises épileptiques chez des patients ayant une hyperglycémie sans cétose (358). Il s'agit le plus souvent de patients de plus de 50 ans, cependant, quelques cas ont été décrits chez l'enfant

(359,367). La prédominance masculine (356,373) ou féminine (355,367) dépend des séries. Les crises révèlent un diabète non connu dans plus de la moitié des cas (361, 357,372) et sont parfois précédées d'un syndrome polyuro-polydypsique (359). Chez les patients diabétiques connus, les crises sont la manifestation d'une décompensation diabétique.

Plusieurs types de crises épileptiques ont été observés. Il s'agit rarement d'emblée de crises généralisées tonico-cloniques, parfois de crises partielles secondairement généralisées (372). Le plus souvent, les crises sont partielles, tout particulièrement motrices et peuvent être suivies d'un déficit moteur post-critique (360, 358,373). Elles peuvent être toniques, cloniques, tonico-cloniques, toucher un membre, la face, ou hémicorps. Elles sont parfois favorisées ou déclenchées par le mouvement (356, 360,11). Il peut s'agir d'un mouvement d'élévation passive ou active d'un membre (bras ou jambe) et les crises sont suivies d'une période réfractaire pendant laquelle le mouvement ne déclenchera pas de crise (369). Des crises visuelles ont été décrites, se manifestant sous la forme de flashes colorés ou plus rarement d'hallucinations élaborées, associées parfois à des phénomènes versifs de la tête et des yeux (373). De façon anecdotique ont été observées des crises aphasiques (associées le plus souvent à des manifestations partielles motrices (369, 374), des crises pilomotrices (376) et des crises giratoires (368).

Les crises d'épilepsie associées à une hyperglycémie sans cétose sont souvent répétées et des états de mal partiels ont été observés sous la forme d'épilepsie partielle continue (EPC) (355, 360,5-7). Dans ce cas, les crises surviennent plutôt à un stade précoce de l'hyperglycémie sans cétose, lorsque l'osmolarité est normale ou faiblement augmentée. Elles cessent au stade de coma hyperosmolaire, le pronostic étant défavorable (357). Les crises cessent habituellement après contrôle de l'hyperglycémie (360,368). Le délai avant cessation des crises est variable, de 24

heures, à plusieurs jours (360,369); il est en moyenne de 4 jours dans la série de Lammouchi et al. (361).

L'EEG critique, lorsqu'il a été réalisé, confirme le diagnostic (361, 363,368. L'absence de PLED's, rapportée dans différentes séries de la littérature, va plutôt à l'encontre d'une origine ischémique aiguë de ces crises. L'EEG intercritique est habituellement normal, mais il peut montrer des anomalies localisées surtout dans les cas peu fréquents où il existe une lésion corticale focale sous jacente<sup>4</sup>. L'imagerie cérébrale est le plus souvent normale (363).

L'existence d'une anomalie morphologique focale suggère une lésion sous jacente préexistante ou un accident vasculaire récent dans un contexte d'hyperglycémie.

Une épilepsie partielle continue peut, dans ce contexte, être favorisée par l'hyperglycémie (358). Des anomalies visibles uniquement en IRM de diffusion, ou FLAIR, peuvent être secondaires à l'état de mal épileptique partiel, compliquant de ce fait l'interprétation d'images anormales.

La physiopathologie de la survenue des crises épileptiques au cours de l'hyperglycémie sans cétose est mal connue. Elle est probablement multifactorielle et fait intervenir en partie l'hyperglycémie.

Des données expérimentales obtenues chez le rat ont montré que des concentrations élevées de glucose s'associaient à un effet proconvulsivant<sup>16</sup>. L'hyperglycémie pourrait ainsi créer un gradient hyperosmolaire entre le milieu intra- et extracellulaire neuronal, provoquant de ce fait une déshydratation intracellulaire à l'origine des crises (358). Par ailleurs, l'hyperglycémie augmente le métabolisme du Gaba, diminuant ainsi le seuil épileptogène (375). Des auteurs ont formulé l'hypothèse selon laquelle l'hyperglycémie pourrait être à l'origine d'une ischémie focale transitoire et expliquer le déficit post-critique parfois constaté (356,

369), voire pourrait révéler ou favoriser l'épileptogénicité d'une lésion cérébrale pré-existante<sup>1</sup>. Cette dernière hypothèse ne paraît pas très convaincante dans la mesure où les lésions vasculaires associées sont rares (363).

Les hyponatrémies parfois rencontrées semblent être un facteur aggravant des crises d'épilepsie secondaires à une hyperglycémie sans cétose. Les patients ayant une épilepsie partielle continue dans la série de Singh et Strobos avaient des crises prolongées en cas d'hyponatrémie associée (362).

Le rôle de l'hyperosmolarité est moins clair. Expérimentalement, chez l'animal, elle pourrait induire des crises lors de la présence de lésions corticales focales (362). Cependant, la plupart du temps l'imagerie est normale et l'osmolarité n'est pas toujours augmentée.

Ces différents désordres métaboliques n'expliquent pas à eux seuls la survenue des crises. En effet, les crises surviennent habituellement en l'absence de cétose, les cas de crises avec acidocétose restant exceptionnels (370). Le fait est que l'acidose augmente la biodisponibilité du Gaba en augmentant l'activité de son enzyme de synthèse et en diminuant sa transamination (371). En l'absence d'acidose, la biodisponibilité du Gaba est donc diminuée et le seuil épileptogène, abaissé. Ce rôle "protecteur" de l'acidose est du reste mis à profit dans le traitement de certaines épilepsies partielles de l'enfant, par le recours aux régimes céto-gènes (377).

Le traitement consiste à corriger l'hyperglycémie et les désordres métaboliques comme l'hyperosmolarité ou les troubles ioniques. Il s'agit d'instaurer rapidement une insulinothérapie et une réhydratation. Le traitement antiépileptique n'étant, dans la plupart des cas, pas justifié, il est habituellement inefficace, voire susceptible d'aggraver les crises (367,373). La phénytoïne, notamment, est délétère par inhibition de la sécrétion d'insuline (373). Par ailleurs, les épilepsies partielles

continues (EPC) sont de façon générale relativement résistantes aux traitements antiépileptiques alors que, dans le cas d'hyperglycémie sans cétose, la correction de l'hyperglycémie est très efficace, pour les arrêter (363). Il est nécessaire dans quelques cas, de proposer un traitement antiépileptique, notamment en cas d'état de mal généralisé où le pronostic est engagé. Lorsqu'un traitement antiépileptique s'avère nécessaire, on préférera, au moins initialement, l'instauration d'un traitement par benzodiazépines<sup>4</sup>. Il n'y a pas d'indication, quoi qu'il en soit, à initier (et a fortiori à poursuivre) un traitement anti-épileptique dès lors que la phase aiguë a été contrôlée.

ii- Cas d'une ischémie bithalamique :

Il s'agit d'une observation rapportée par S.Maamar et MA. Hamimed en 2010(378), en Algérie d'ischémie bithalamique compliquant le SHH chez un jeune diabétique de type 1, admis pour altération progressive de la conscience mise initialement sur le compte du SHH, mais l'absence d'amélioration notable a obligé les praticiens à réaliser une TDM cérébrale objectivant ainsi une ischémie bithalamique. Par la suite l'échodoppler des troncs supra-aortique, l'ECG, l'échocardiographie transoesophagienne et le bilan de thrombophilie sont revenus normaux. L'évolution à 3 semaines sous anticoagulation curative était favorable hormis la persistance de discrets troubles oculo-moteurs. Vu la négativité du bilan étiologique, cette ischémie cérébrale a été fortement imputable à l'état

b) Etat d'hydratation :

Le SHH se présente habituellement avec une déshydratation globale. La déshydratation extracellulaire se traduit biologiquement par une hémococoncentration (augmentation de l'hématocrite et de la protidémie), mais celle-ci peut toutefois être masquée par un remplissage vasculaire. La déshydratation intracellulaire est

constante et le plus souvent sévère. Elle est affirmée par la mise en évidence d'une hypertonie plasmatique.

La déshydratation extracellulaire est retrouvée sans exception dans toutes les études (344), y compris la notre (81,3 % des observations).

## C .ETUDE PARACLINIQUE

### 1. Paramètres biologiques

a)Glycosurie - Cétonurie :

La glycosurie, conséquence de la diurèse osmotique, constitue un mécanisme protecteur de l'hyperglycémie par élimination rénale massive du glucose.

Dans le SHH, il existe une forte glycosurie sans ou avec une discrète cétonurie. La glycosurie peut être absente en cas d'insuffisance rénale chronique préexistante. Elle ne doit de toute façon jamais être considérée comme un outil de surveillance de la glycémie.

Dans notre travail, la glycosurie était massive supérieure à 2 croix dans 75,5 % des cas, en concordance avec les données de littérature.

L'absence de céto-genèse significative qui a interrogé les premiers observateurs semble aujourd'hui clairement élucidée par la notion de carence insulinique incomplète, tant sur le plan quantitatif que fonctionnel.

La présence d'une faible cétose au cours du SHH est néanmoins classique et même nécessaire pour certains au développement d'une hyperglycémie majeure (165). Cette production de corps cétoniques serait en rapport avec de fortes concentrations de glucagon qui diminuent la production hépatique de malonylCoA (298).

Il s'agit donc 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 là 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 ».

Compte tenu de notre pratique quotidienne, le dosage de la cétonémie n'est pas réalisé. La méthode, généralement retenue, est celle de la quantification de l'acétoacétate urinaire : méthode sensible, simple et rapidement réalisable au lit du malade, en dehors des situations exceptionnelles d'anurie (104, 115, 100).

Le seuil de positivité généralement retenu est supérieur ou égal à 2 croix (118, 141, 69), mais la cétonurie peut être inférieure ou égale à une croix, avec des glycémies sub-normales et sans glycosurie (cétose de jeûne).

Dans notre série, cette cétonurie était supérieure ou égale à 2 croix chez 34 des patients.

#### b) Glycémie :

Contrairement à des valeurs plus basses, de la glycémie voire normales pour des cétoacidoses diabétiques parfois sévères, qui sont rapportées par certains auteurs, et qui sont dites situations de cétoacidose « euglycémique » qui se voient

notamment en cas de non-apport de glucose (vomissements massifs et arrêt de l'alimentation) (147, 50, 68); l'hyperglycémie est de règle dans le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire.

La majorité des auteurs parlent de syndrome hyperosmolaire lorsque la glycémie est supérieure ou égale à 6 g/l, soit 33 mmol/l. L'American Diabetes Association (ADA) a fixé la limite de 4 g, soit 22mmol/l. Dans notre étude, nous avons inclus tous les patients dont l'osmolarité était > 320mOsm/l, sans tenir compte d'un seuil précis pour la glycémie, pourtant aucun de nos malades n'avait une glycémie <4 g/l. Dans l'étude de Marsanne Caroline, deux malades avaient une glycémie < 4g/l sur 17 malades admis pour hyperosmolarité supérieure à 320 mOsm/l. Ces considérations confirment bien que l'existence d'un état hyperosmolaire peut être induit par d'autres troubles métabolique que le diabète. Il n'y a évidemment pas que les patients diabétiques qui présentent une hyperosmolalité. de plus la glycémie peut être augmentée en dehors du diabète.

Dans notre série, la glycémie veineuse moyenne observée était de  $7,19 \pm 2,12$  g/l avec des extrêmes de 5 g/l à 16 g/l, elle a été supérieure ou égale à 6 g/l dans 78 % des cas.

Le tableau 3 illustre les différentes comparaisons avec la littérature.

c)Osmolarité sanguine :

Le niveau de l'osmolarité sanguine témoigne de l'importance de la déplétion hydrique.

Les valeurs de l'osmolarité moyenne, retrouvées dans les différentes études, ont été de  $370 \pm 8$  mOsm/l dans la série de RIMAILHO et COLL(255) à  $400 \pm 28,3$  mOsm/l dans celle de GATZIOS(117). Contrairement à celle observée lors de la décompensation cétoacidotique, au cours de laquelle, elle est variable

(généralement entre 275-295 mosmol/l), mais rarement supérieur à 320 mosmol/l (108, 140, 110, 148, 79).

L'osmolarité moyenne dans notre étude était de 351,07 mOsm/kg  $\pm$  24,77 avec des extrêmes de 320,28 mOsm/kg à 420,04 mOsm/kg, ce qui rejoint les résultats sus-cités.

d) Profil électrolytique :

d-1-Natrémie et natriurèse :

L'hypernatrémie fréquemment rencontrée est la conséquence d'un bilan hydrique plus négatif que le bilan sodé. Elle ne signifie pas l'absence de fuite sodée, même si la natrémie de la polyurie osmotique est modérée (40 à 60 meq/l) (122, 197). Ainsi, une hypernatrémie traduit toujours un déficit hydrique et une déshydratation intracellulaire sévères.

Cette faible natriurèse pourrait être expliquée par l'absence d'excrétion de corps cétoniques et l'insulinémie partielle, d'autres auteurs évoquent un hyperaldostérone secondaire à l'hypovolémie, sans confirmation par des dosages plasmatiques (302).

L'aptitude du rein à contrôler les fuites sodées urinaires n'est pas compromise au cours du SHH (212), la restauration de la volémie amène une reprise de la natriurèse (302).

Dans notre étude la natrémie corrigée moyenne était de 150  $\pm$  11,22 (meq/l), avec des extrêmes de 126 à 176,33 meq/l, ce qui est proche à celle retrouvée dans la littérature.

Le tableau ci-dessous illustre les différents paramètres biologiques du SHH et de La DAC, retenus par les auteurs.

Tableau 2: Paramètres biologiques du SHH, comparés à ceux de l'acidocétose diabétique (297, 291, 287).

	HHS	DKA
Diagnostic		
Serum glucose (mg/dL)	> 600 (mean: 1166)	> 250 (mean: 475)
Serum osmolality (mOsm/kg)	> 320	<320
Arterial pH value	> 7.3	<7.2
Sodium bicarbonate (mEq/L)	> 15	<15
Serum ketones	Absent or low	Moderate to high
Variable, mean (and SD)		
Serum sodium (mEq/L)	149 (3.2)	134 (1)
Serum potassium (mEq/L)	3.9 (0.2)	4.5 (0.13)
BUN (mg/dl)	61 (10.9)	32 (3.1)
Serum creatinine (mg/dl)	1.4 (0.01)	1.1 (0.01)

#### d-2-Kaliémie :

La fuite potassique est considérable dans le coma hyperosmolaire (244,245). Au début, la kaliémie peut être normale, diminuée ou augmentée, mais dans tous les cas le pool potassique est, lui, 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.

Dans notre étude la kaliémie était basse inférieure à 3 meq/l dans 8,5% des cas, normale inférieure à 5,3 meq/l dans 61% des cas, et supérieure à 6 meq/l dans 18,7 % des cas, avec une kaliémie moyenne de  $4,87 \pm 1,19$  (meq/l), et des extrêmes de 2,36 à 7,63 meq/l. Ces résultats rejoignent ceux décrits dans la littérature.

#### d-3- L'acidose métabolique:

L'acidose métabolique de l'hyperosmolalité serait due (16, 229,234) à la libération par la cellule déshydratée d'ions acides qu'elle contient, traduisant la souffrance cellulaire, comme l'ont montré les travaux de SOTOS réalisé chez le lapin (290), alors que dans l'acidocétose, l'acidose est due à la non consommation par la cellule de corps cétoniques d'origine hépatique, produits en excès(16).

Il devient alors plus simple d'envisager l'existence de formes frontières (16).

- § Tableau avec cétose transitoire initiale passée inaperçue au moment de l'installation,
- § Tableau avec acidose, sans cétose, qui ne sont pas des formes frontières, mais plutôt un stade évolutif.

Concernant cette acidose à trou anionique élevée, plusieurs hypothèses ont été développées, qu'il nous paraît nécessaire de les mentionner dans ce chapitre.

- § L'hyperprotidémie, car à pH acide, les protéines se comportent comme des anions(44).
- § Rôle de l'insuffisance rénale, aiguë ou chronique, par insuffisance d'élimination des ions  $H^+$ , avec augmentation des phosphates et des sulfates sanguins(139).
- § Souffrance tissulaire, responsable d'une augmentation de la production de lactates (155, 206, 302, 310).

CHUPIN et coll. (70) ont montré, lors d'une étude du profil hormono-métabolique du coma hyperosmolaire, que dans 2 /3 des cas, il existe une augmentation de la lactacidémie .Une hyperosmolalité majeure (260), un collapsus cardio-circulatoire, une hypotension artérielle persistante et réfractaire dans la suite d'un infarctus, une sévère hyperazotémie, la prise de biguanides par l'insuffisant rénal, entraînent une augmentation de l'acide lactique(8,270).

Le mécanisme commun à tous ces états, conduisant à une hyperlactacidémie, est l'anoxie tissulaire (192).

La raréfaction, au niveau tissulaire, de l'oxygène entraîne une fixation d'hydrogène sur l'acide pyruvique, et une augmentation intracellulaire importante d'acide lactique, avec comme conséquence une élévation nette du rapport Lactates /pyruvates , normalement voisin de 10.

Cette augmentation intracellulaire d'acide lactique est, secondairement, suivie d'une élévation du taux de lactacidémie (155 ,206 ,302 ,310).

§ Conséquence de l'hyperosmolarité (16, 229,234 ,290) qui entrainerait, au niveau cellulaire, une extrusion d'ions hydrogènes de phosphates et d'acides organiques.

§ Fuite de bicarbonates, en particulier fuite digestive (diarrhées)

§ Participation de corps cétoniques non détectés par les méthodes habituelles de dosage, en particulier les beta-hydroxybutyrates (44 ,260).

Une discrète cétonémie peut exister, conséquence non spécifique de la réaction adrénérurgique (22).

Pour RIMALHO et coll. (260), l'existence d'une cétose notable, éventuellement sous-tendue à un jeûne prolongé, peut faire évoquer une forme mixte intermédiaire entre le SHH et le coma acidocétosique.

Il existe donc des comas hyperosmolaires, chez le sujet diabétique, sans acidocétose, correspondant à ce qui a été décrit sous le nom de coma hyperosmolaire avec hyperglycémie et absence d'acidose.

Il en existe d'autres ou l'on retrouve l'hyperosmolalité, avec hyperglycémie et une acidose associées.

Dans les deux cas, il existe un état d'hyperosmolalité qui peut être responsable d'un certain nombre de complications ou de symptômes, et il n'y a pas de différence fondamentale entre l'un et l'autre. La physiopathologie est probablement peu différente.

Ainsi le diabétique insulino-dépendant, sans réserve insulinaire, décompenserait sous le mode acidocétosique, et le diabétique non insulino-dépendant, en raison d'une sécrétion insulinaire résiduelle, décompenserait sous la forme du SHH.

Il paraît concevable que l'on puisse passer d'un coma hyperosmolaire pur à un coma hyperosmolaire avec acidocétose.

Ainsi, dans des conditions extrêmes, il est envisageable que les capacités d'insulino-sécrétion de certains diabétiques non insulino-dépendants soient très amoindries, voire annihilées, et donc, qu'à l'occasion de tels événements, ils deviennent insulino-dépendants transitoires, et développent, de ce fait, secondairement, une acidose qui ne soit pas en rapport avec une acidose lactique ou une acidose d'insuffisance rénale, mais une acidocétose, cependant moindre que dans le cas d'un coma acidocétosique du diabétique insulino-dépendant.

Schématiquement, le coma hyperosmolaire, tel qu'on le définit habituellement, serait l'étape précédente le coma acidocétosique.

Le diabétique, non insulino-dépendant, décompenserait d'abord sous forme du SHH, puis, ayant épuisé ses réserves d'insuline, lorsque la stimulation glucidique se

prolonge, développerait une acidocétose, alors que le diabétique insulinodépendant décompenserait directement sous forme de coma acidocétosique directement, sans la phase intermédiaire du SHH pur.

La bicarbonatémie peut être normale ou abaissée (22), parfois élevée par un mécanisme d'alcalose de contraction. De nombreuses séries (82, 122, 206, 234, 280, 293) retrouvent une acidose dans près de la moitié des cas de SHH. Il serait donc légitime à de nombreux auteurs (139) de ne pas rejeter le SHH par ailleurs typique, mais comportant une acidose (bicarbonatémie inférieure à 18 Mm), du moment qu'il n'y a pas de cétose et qu'il ne s'agit pas d'une véritable acidose lactique primitive.

Dans notre étude le taux de bicarbonate était inférieur à 18 meq/l dans 67,2%, ce qui rejoint les résultats sus-cités.

e) Urée et Créatinine plasmatique :

Le taux d'urée est fonction du catabolisme cellulaire (34) et de son élimination urinaire, et donc des variations de la filtration glomérulaire (212).

L'urémie, due en général à une insuffisance rénale fonctionnelle peut être majorée par une néphropathie organique. En effet, on observe lors du SHH, une incidence élevée de pyélonéphrite chronique (8 -84).

D'autre part, l'élévation de l'urée peut résulter d'un hypercatabolisme protidique par fonte musculaire ou nécrose tissulaire (293), ou hémorragie digestive (34) et, donc l'urémie est sous estimée si dénutrition.

Dans notre étude l'urémie moyenne était de 1,16g /l  $\pm$  0,68 g/l, avec des extrêmes de 0,25 à 3,25 g/l, cette dernière valeur était observée chez une malade suivie pour insuffisance rénale chronique terminale.

La créatininémie est souvent modérément élevée du fait d'une insuffisance rénale fonctionnelle liée à la déshydratation extracellulaire (100). Elle peut être

faussement élevée du fait de la présence des corps cétoniques, rendant inutile le dosage de la créatinine à l'admission (68,49), en cas d'acidocétose diabétique.

Dans notre travail la créatinémie moyenne était de 19 (14-27,5), avec des extrêmes de 5,9 à 51,8 mg/l, cette dernière valeur était observée chez une malade au stade d'insuffisance rénale chronique terminale.

Ces résultats sont proches à ceux décrits dans la littérature.

f) Numération et Formule Sanguine :

Une hyperleucocytose (15000 à 20000 GB/l et/ou polynucléose >10 %) est habituelle au cours de la décompensation cétoacidotique même en l'absence d'infection (108, 142, 150, 148).

Elle est en rapport, dans certains cas, avec l'état de stress, la déshydratation, la démargination des leucocytes ou la sécrétion des hormones de contre régulation (104, 116, 148).

Pour WAGNER et coll. (Allemagne) (152), une hyperleucocytose a été retrouvée dans l'acidocétose diabétique avec une moyenne de  $16395 \pm 7195$  GB/l et des valeurs extrêmes de 4500 à 38600 GB/l. Pour les travaux marocains, une hyperleucocytose est présente à l'admission dans 35 % des cas chez JOUIRI (116), 53 % des cas de JOUDA (109) et 83 % de ceux de SAFIEDDINE (144).

Ø Dans notre série, l'hyperleucocytose est notée dans 78,7 % des cas (n=48).

Dans 58,34 % des cas, l'hyperleucocytose est présente en dehors de toute cause infectieuse (28 cas sur 48).

On n'a pas d'études comparatives pour le SHH.

g) Examens bactériologiques :

Les prélèvements à visée infectieuse (hémoculture, ECBU et autres prélèvements locaux) sont habituellement réalisés à la recherche d'une cause infectieuse, pas toujours évidente cliniquement.

Ces prélèvements sont effectués systématiquement pour certains auteurs ou bien ne sont justifiés qu'en cas d'orientation clinique ou devant une fièvre pour d'autres (104, 161, 156, 153).

Certaines localisations infectieuses (pulmonaire, urinaire, cutanée) sont classiques chez le diabétique et d'autres plus exclusives, en rapport essentiellement avec l'hyperglycémie chronique et le déficit immunitaire associé (156, 337).

Cela montre l'importance de la réalisation systématique d'un bilan infectieux comprenant un ECBU et éventuellement des hémocultures (108,59, 156).

Dans notre série, l'infection urinaire a été retrouvée dans 37,7 %, ce qui rejoint les données de la littérature (32 à 60%).

Ces résultats nous incitent à insister sur les mesures de prévention basées sur un équilibre glycémique, une amélioration de l'hygiène de vie des diabétiques et essentiellement une bonne éducation diabétique (106, 338, 340).

#### h) Autres paramètres biologiques :

- § Une hyperamylasémie, habituellement d'origine non pancréatique (salivaire), peut être retrouvée et conduire au diagnostic erroné de pancréatite (161, 45, 69).
- § Les enzymes hépatiques (transaminases) sont souvent augmentées au cours de la décompensation cétosique, en rapport avec le dépôt du glycogène au niveau du foie, dû essentiellement à l'hyperglycémie et la perfusion rapide de l'insuline au cours du traitement (68, 76).
- § Les enzymes cardiaques (CPK) peuvent être faussement élevées, du fait de la déshydratation sans qu'elles soient le signe de la moindre atteinte cardiaque (59, 49 341).

§ Dans quelques cas, une hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie est retrouvée. Elle serait la conséquence d'une augmentation de la synthèse des VLDL à partir des acides gras libres, associée à une diminution de leur dégradation périphérique par la lipoprotéine lipase, en raison de l'insulinopénie (136). Au niveau hépatique, on constate une élévation de la synthèse de cholestérol (80).

Ceci justifie que ces dosages ne devraient pas être demandés systématiquement.

## 2. Examens radiologiques :

La radiographie thoracique de départ reste un examen indispensable et systématique pour rechercher une cause déclenchante infectieuse (154, 104, 59, 156) et surtout une complication pulmonaire notamment un pneumomédiastin souvent asymptomatique (148, 158)

Pour certains auteurs, le cliché radiographique initial reste difficile à faire en milieu diabétologique et est souvent de mauvaise qualité (68). En effet une pneumonie ne peut pas être visible sur la radiographie de départ du fait de la déshydratation et ne doit être envisagée qu'après hydratation (339).

La radiographie thoracique, réalisée chez tous nos patients, a objectivé une image pathologique dans 6 cas.

D'autres examens radiologiques peuvent être réalisés en fonction de l'orientation diagnostique : radiographie des pieds, échographie abdominale et rénale voire un scanner en fonction de la cause déclenchante (115).

## 3 .Exploration cardiaque :

L'hyperglycémie au cours de l'infarctus du myocarde est un problème de pratique clinique quotidienne, puisque environ 15 à 20 % des infarctus du myocarde surviennent chez des patients diabétiques connus, 5 à 10 % chez des diabétiques

méconnus et que dans 20 à 30 % des cas, il existe une intolérance aux hydrates de carbone persistante 3 mois après l'infarctus du myocarde (286).

#### a-Impact de l'hyperglycémie sur le tissu cardiaque :

##### a-1-Métabolisme énergétique du myocarde :

En effet, l'oxydation des acides gras libres est la principale source d'énergie du myocarde, bénéficiant d'un apport d'oxygène normal. Ces acides gras couvrent normalement 60 à 70 % des besoins, lactate et glucose ne couvrant que 30 % des besoins énergétiques.

Par contre, en période ischémique, on observe une diminution de l'oxydation des acides gras au profit de l'utilisation du glucose permise par une forte augmentation de la captation du glucose secondaire à une translocation des récepteurs GLUT IV et GLUT I.

Cette augmentation de la captation du glucose s'accompagne d'une augmentation de la gluco-oxydation permettant à la cellule myocardique de réduire sa demande en oxygène. En effet, l'oxydation des acides gras libres nécessite environ 10 % en plus d'oxygène que le glucose pour une production d'ATP équivalente. La source importante d'ATP fournie par l'oxydation du glucose, permet au myocarde de maintenir un contrôle optimal des flux ioniques transmembranaires. Toutefois, lors de l'ischémie sévère, une glycolyse intense peut aggraver l'agression ischémique par une production accrue de lactates et de protons.

En effet, une forte glycolyse éventuellement due à un transport accru du glucose contrastant avec une faible oxydation, entraîne un découplage entre la glycolyse et l'oxydation du glucose. Ce découplage conduit à la production de protons favorisant l'ischémie (285).

a-2-Rôle délétère de l'hyperglycémie sur l'ischémie myocardique et remodelage ventriculaire :

L'hyperglycémie, à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, favorise le stress oxydant et la synthèse locale de l'angiotensine II. Elle peut majorer la taille de l'infarctus du myocarde. Surtout, elle accroît le processus apoptotique des cellules ischémiques péri-infarctus, et stimule la prolifération et la synthèse des myofibroblastes. Ce faisant, elle aggrave le remodelage ventriculaire, source de dilatation, d'hypertrophie compensatrice et de fibrose à l'origine d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme et de mort subite. La cardioprotection passe aujourd'hui prioritairement par une revascularisation myocardique, mais la phase de reperfusion est elle-même source d'un stress oxydant accru. C'est pourquoi il apparaît essentiel de corriger toute hyperglycémie même minime dès le début de la procédure de reperfusion (288, 93, 83).

#### i-Hyperglycémie et apoptose myocardique chez l'animal :

Deux études expérimentales récemment publiées confortent l'hypothèse d'un rôle délétère de l'hyperglycémie sur le myocarde ischémique.

La première a été réalisée chez des rats rendus diabétiques par la streptozotocine, elle montre que la taille de l'infarctus du myocarde provoqué par ligature de l'artère interventriculaire antérieure, est significativement supérieure chez les rats diabétiques hyperglycémiques (22 mmol/l) que chez les rats diabétiques normoglycémiques (7 mmol/l), ou les rats non diabétiques.

Il existe une relation linéaire entre la taille de l'infarctus et le taux de glycémie. Des résultats similaires sont obtenus sur un modèle de cœur isolé perfusé, ce qui est en faveur d'un rôle propre de l'hyperglycémie, indépendamment du contexte métabolique associé, en particulier de l'élévation des acides gras in vivo. La réduction de la taille d'infarctus dans le modèle de cœur isolé lorsque la perfusion

de glucose s'accompagne d'une perfusion de glutathion, est en faveur du rôle du stress oxydant dans la majoration de la nécrose tissulaire par l'hyperglycémie.

La deuxième étude, montre l'induction par l'hyperglycémie d'une apoptose des cellules myocardiques in vivo chez la souris rendue diabétique par streptozotocine et in vitro sur les cellules myocardiques en culture alors que le mannitol est sans effet, et que l'insuline, en corrigeant l'hyperglycémie, inhibe l'apoptose.

L'hyperglycémie provoque l'apoptose des cellules myocardiques en stimulant par le biais du stress oxydant la libération du cytochrome C mitochondrial activant lui même la caspase 3 (85).

a-3-Hyperglycémie, système RAA cardiaque et stress oxydatif :

Une étude de l'apoptose myocardique chez des rats rendus diabétiques par streptozotocine (glycémie élevée à 25 mmol/l) montre que l'apoptose est maximale après 3 jours et décroît à 10 et 28 jours, parallèlement au taux d'angiotensine II dont la synthèse est stimulée par l'activation du système rénine - angiotensine tissulaire (avec augmentation de la concentration locale en angiotensinogène, en rénine et en récepteurs AT1 de l'angiotensine II, le taux de l'enzyme de conversion et de récepteur AT2 restant constant). Le taux d'angiotensine II lui-même par milligramme de protéines myocardiques, est multiplié par 14, avec un pic maximal à 3 jours et une décroissance aux 10e et 28e jours. Surtout, le traitement des rats diabétiques par losartan (antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II) réduit significativement l'apoptose des cellules myocardiques à 3 jours. Dans ce modèle, la cardiomyopathie (s'accompagnant d'une perte de 30 % des myocytes du ventricule gauche à 4 semaines, avec une hypertrophie compensatrice des cellules survivantes de 14 %) apparaît comme secondaire à la synthèse accrue de l'angiotensine II initiée par l'hyperglycémie.

Si l'hyperglycémie stimule le système rénine - angiotensine -aldostérone tissulaire, il a été montré par plusieurs études que l'ischémie myocardique elle-même active la synthèse locale d'angiotensine II et d'aldostérone, le cœur possédant l'ensemble de l'équipement enzymatique nécessaire à leurs synthèses.

Quoi qu'il en soit, l'existence d'une synergie entre l'hyperglycémie et l'ischémie pour l'activation du système rénine - angiotensine - aldostérone, permet de mieux comprendre le bénéfice spécifique des IEC chez les diabétiques, non seulement en cas d'insuffisance cardiaque post-infarctus, mais aussi et peut être surtout à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (95).

#### b-Electrocardiogramme (ECG):

L'électrocardiogramme pratiqué à l'admission du diabétique en décompensation, permet d'avoir rapidement un reflet approximatif de la kaliémie et de vérifier la présence ou l'absence de signes d'insuffisance coronaire associée du fait de la fréquence des formes asymptomatiques de la coronaropathie chez les diabétiques et dont le mécanisme reste inconnu (161, 59, 110, 342).

Il est important d'obtenir sans perdre de temps un électrocardiogramme (ECG) sur lequel on recherche attentivement des signes de déplétion potassique (allongement de l'espace QT, sous-dénivellation de ST, aplatissement de l'onde T, apparition d'une onde U) dans les dérivations où la repolarisation ventriculaire est la plus facile à analyser (D2, aVR) (102).

De même, les signes électriques d'une hyperkaliémie (onde T positive ample et symétrique, sus-décalage de ST, élargissement QRS..) peuvent simuler un infarctus du myocarde, d'où la nécessité du monitoring combiné de la kaliémie et de l'ECG au cours de la prise en charge thérapeutique (101, 342, 343).

## D. FACTEURS DECLENCHANTS

L'enquête à la recherche du facteur déclenchant la décompensation est cruciale pour son pronostic et doit être exhaustive et la plus complète possible. Sa méconnaissance et sa persistance peuvent être à l'origine d'une persistance ou d'une récurrence du déséquilibre malgré le traitement.

Un facteur déclenchant est retrouvé dans plus de 60 % des cas. Les deux causes les plus fréquentes sont l'infection, tout particulièrement pulmonaire et urinaire, et la non-compliance au traitement. L'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance rénale chronique, l'hémorragie digestive et la pancréatite aiguë sont autant de pathologies pouvant déclencher un SHH (97).

Une étude détaillée de la littérature montre la multiplicité des facteurs déclenchant que nous nous bornerons à rappeler de façon synthétique, en les regroupant en fonction de leur nature, distinguant les affections médicales et chirurgicales d'une part, les causes iatrogènes d'autre part.

### 1. Affections médico-chirurgicales (293, 313)

- ü -Infection aiguës et états fébriles tels que : pneumopathie, infection urinaire (283), états grippaux, abcès, septicémies (8, 58, 60, 134).
- ü -accidents neurologiques aigus : accidents vasculaire cérébral, traumatisme crânien (8, 134) (par pertes hydriques et non accès aux boissons), tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire (adipsie), hématome sous dural, opérations neurochirurgicales (107), atteintes cérébrales chroniques : démence, psychose, alcoolisme (247).
- ü étiologies digestives : troubles du transit (diarrhée, vomissements, maladie des laxatifs (20), dysphagies sévères d'étiologies multiples(57), cancers digestifs, (colon, rectum, estomac, pancréas ...) (5, 47, 78), pancréatites aiguës (5,8, 53, 94, 124, 238, 302), hémorragies digestives

(8, 122, 169, 172), occlusions intestinales (8, 134), péritonites (149), hépatites (190).

ü Les insuffisances rénales (134).

ü les pathologies endocriniennes : hypothyroïdie(134), thyrotoxicose (21, 131, 157, 328).

ü autres causes diverses : HTA, insuffisance cardiaque, maladies coronariennes, par une déshydratation conséquence des traitements, en particulier diurétiques (5, 53, 58, 122).

ü arrêt du traitement antidiabétique, ingestion massive de boissons sucrées.

## 2. Les causes iatrogènes :

Traitements médicamenteux :

ü Les corticoïdes, responsable d'une augmentation de le néoglucogénèse (112,194, 242, 313)

ü Les diurétiques (67, 77, 103, 187, 206, 251, 279, 295, 313)

ü Neuroleptiques et psychotropes (98, 269, 299)

ü diazoxide (67, 103, 272 ,279)

ü propranolol, responsable d'une inhibition de la lipolyse et d'une diminution de la réponse insulinique (103,190, 231, 243)

ü Immunodépresseurs (20, 112, 328)

ü L'hydantoïne (53, 215,292, 296)

## 3. Conséquence de réanimation ou de régime (155, 202 ,249 ,257)

ü surcharge en solutés salés

ü apport de solutions hypertoniques, soluté glucosé 10 % ou 30%, mannitol (172 ,190)

ü alimentation hypercalorique par sonde gastrique, particulier chez les brûlés (21, 29, 52, 294), syndrome de Lyell, les dermatoses suintantes.

ü épuration extrarénale par dialyse péritonéale avec solutions hypertoniques ; (21, 29, 52, 294), hémodialyse (8, 253).

**Tableau 3** : Récapitulatif des facteurs favorisant et déclenchant du coma hyperosmolaire selon les auteurs (91, 282).

Facteurs favorisant	
Âge > 70 ans	> 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 %
- b-bloquants	
- diurétiques	
- corticoïdes	
- immunosuppresseurs	
- hydantoïne	
- nutrition parentérale	
Facteurs déclenchant	
<i>Infections aiguës</i>	32 à 60%
- pneumopathies	

- infections de l'appareil urinaire
- sepsis à Gram -
Accident vasculaire cérébral
Infarctus du myocarde
Infarctus mésentérique
Pancréatite aiguë
Occlusion digestive
Hématome sous-dural

Dans notre étude, l'infection est également le facteur déclenchant le plus fréquemment retrouvé. Ceci confirme bien les résultats des études précédemment publiées (73-74]. Pour Wachtel et Coll. 39% des sujets en coma hyperosmolaire étaient infectés (347) . Pour Piniès et coll. le pourcentage atteignait 70% (348). Dans notre étude, une infection a été retrouvée dans 37,7 % des cas.

Sa recherche exige une enquête approfondie : (115)

- § Interrogatoire : Bien conduit vu la fréquence des formes atypiques spécifiques au diabétique.
- § Clinique : Fièvre ou hypothermie, examen ORL, auscultation pulmonaire, examen abdominal, cutané, gynécologique ou urinaire.
- § Biologique : L'hyperleucocytose initiale est faussée par l'état d'hémoconcentration et n'est donc pas contributive.
- § Bactériologique : ECBU systématique étant donné les formes asymptomatiques, hémocultures au moindre doute, prélèvements selon les cas : pus, de gorge...

## § Radiologique : Radiographie du thorax systématique.

Dans notre série, les localisations les plus fréquentes ont été l'infection urinaire (62,5%), pulmonaire (13 %) et neuroméningé (8,7 %).

Il est nécessaire donc d'être vigilant et d'apprécier la sévérité de l'état infectieux qui peut contribuer à la sévérité du déséquilibre, mais il faut surtout insister sur la prévention de ces infections par un bon équilibre glycémique et une amélioration de l'hygiène de vie des diabétiques (59, 340, 41).

Quant à la mauvaise compliance au traitement, constatée chez 12 malades dans notre étude, elle est souvent en rapport avec une négligence thérapeutique liée à l'indigence socio-économique et au manque d'éducation diabétique (106, 110, 337).

Elle concerne le diabétique traité et notamment insuliné avec une dose insuffisante à ses besoins (arrêt des injections, dose d'insuline inadaptée à une situation d'agression intercurrente et lipodystrophies) et le diabétique avec des réserves insuliniques persistantes (diabétique insulino-traité, ou diabétique de type 2 traité ou pas) en rapport avec un facteur d'agression (115, 336).

Certaines situations, s'accompagnent d'une libération massive d'hormones de stress (catécholamines, cortisol et glucagon), et peuvent ainsi déséquilibrer les sujets diabétiques, ou révéler un diabète latent, en augmentant brutalement la glycémie. Par ailleurs, un état hyperosmolaire peut parfaitement apparaître après une situation de stress, comme une intervention chirurgicale.

L'hyperglycémie associée au coma hyperosmolaire ne veut donc pas dire nécessairement diabète. Nous pouvons considérer simplement que la glycémie au moment de la découverte du patient en hyperosmolarité pourrait nous permettre de différencier les diabétiques de sujets non diabétiques. Il suffit pour cela de définir

un seuil glycémique requis. Mais d'autres indices existent également, un indice fiable est l'hémoglobine glycosylée.

## E-COMPLICATIONS DU SYNDROME D'HYPERGLYCEMIE

### HYPEROSMOLAIRE :

#### 1. Thrombophlébite cérébrale :

Plus d'une centaine de causes de thromboses veineuses cérébrales sont recensées (81-90). La classification est celle de Bousser et Ross Russel : diverses situations responsables d'une stase veineuse intracrânienne peuvent entraîner une thrombose veineuse cérébrale, parmi elles l'hémoconcentration et l'hyperviscosité sanguine secondaire à la déshydratation.

Les complications thromboemboliques peuvent survenir à la phase aiguë du coma hyperosmolaire ou plusieurs jours après (133). Elles intéressent les territoires artériels et veineux en particulier cérébraux. Des foyers de micro-infarctus peuvent être retrouvés à l'autopsie de tels patients.

La première exploration habituellement pratiquée est l'examen tomodensitométrique qui ne montre le plus souvent que les conséquences de la thrombose veineuse cérébrale. Sans contraste, il peut révéler des signes d'hypertension intracrânienne (petits ventricules), un œdème focal, un infarctus (hypodensité) et ou des foyers hémorragiques (hyperdensité). L'injection de produit de contraste provoque un rehaussement gyriforme 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. Le signe du delta à la scanographie est considéré par certains comme le témoin d'un mauvais pronostic.

La prise en charge des patients présentant une thrombose veineuse cérébrale a été récemment modifiée par l'imagerie par résonance magnétique nucléaire et la mise en évidence d'une réduction de mortalité et de morbidité par 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.

Dans notre série, on rapporte un seul cas de thrombophlébite cérébrale compliquée d'accident vasculaire cérébral ischémique chez un patient âgé de 75 ans, connu diabétique type 2, admis pour trouble de conscience dans un contexte fébrile. A l'examen clinique il était obnubilé avec un score de Glasgow à 11, aphasique avec présence d'une hémiparésie gauche. L'IRM cérébrale a objectivé un accident vasculaire cérébral ischémique sur thrombophlébite cérébrale et le traitement anticoagulant est débuté avec une bonne évolution clinique.

## 2. Ischémie aiguë des membres inférieurs (IAMI):

L'ischémie aiguë des membres inférieurs (IAMI) est une urgence médico-chirurgicale (281-278). Elle correspond à une insuffisance circulatoire aiguë, voire à une interruption brutale de la vascularisation par oblitération d'un tronc artériel. Très souvent, elle est en rapport avec une artériopathie oblitérante chronique des membres inférieurs (AOMI).

Le diagnostic est avant tout clinique. Le tableau est marqué par l'absence de pouls d'aval, une douleur en coup de fouet intense et brutale d'un membre et une impotence fonctionnelle. Au déficit moteur peut s'associer des dysesthésies, des paresthésies voire une anesthésie. Le premier nerf atteint est le sciatique externe. Le membre est pâle et froid par rapport au membre controlatéral, surtout au niveau de son extrémité.

L'IAMI est une complication possible du SHH (348-276). Elle semble même fréquente, puisqu'on la trouve dans 25% des cas (4 /17) dans l'étude de Marsanne Caroline faite en 2006, l'incidence de cette pathologie est, en tant que complication ou facteur déclenchant du SHH, difficile à déterminer dans la littérature .Trop peu d'étude s'y sont intéressées. En fait, dans quelques séries rétrospectives anciennes, l'IAMI est citée comme cause de décès et de complication du SHH (46-55), là encore toutes ces études concernaient un petit nombre de cas.

L'étude de Marsanne Caroline, avec recrutement de 17 cas d'hyperosmolarité hyperglycémique sur une période de 8 ans, 4 patients (24%) présentaient une IAMI, chez eux, il existait une élévation plus marquée de l'urée ( $p=0,03$ ) signe de l'hypercatabolisme, des CPK ( $p=0,04$ ) signe de lyse musculaire, et des leucocytes ( $p= 0,02$ ) : syndrome de réponse inflammatoire systémique. Un seul cas de décès, ce qui a ainsi montré que la survenue d'IAMI n'influençait pas tellement plus que les autres complications, la mortalité du SHH.

Dans notre étude, un seul cas à été rapporté d'ischémie aigue du membre inferieur.

### 3.Œdème cérébrale :

Rapporté de façon exceptionnelle au cours du coma hyperosmolaire (11,205). Il est secondaire à l'administration rapide des fluides, à l'utilisation de liquides hypotoniques pour traiter l'hyperosmolarité hyperglycémique et à la réduction rapide de l'osmolarité efficace à 320 mOsm par L, ou la glycémie à 250-300 mg par dl (13,9 à 16,7 mmol / L) (275).

La baisse trop rapide d'osmolarité plasmatique pourrait conduire au développement d'une myélinolyse centropontine. Celle-ci se caractérise par des zones de démyélinisation cérébrale localisées au centre de la base du pont, mais aussi à d'autres zones (substances grises et blanches, thalamus, cervelet).

La rareté de sa survenue doit apaiser la crainte d'une déshydratation trop importante. Il est cependant conseillé de ne pas diminuer la glycémie trop brutalement, en dessous de 2,5 g/l et d'utiliser de faibles doses d'insuline (44).

Aux États-Unis, l'acidocétose diabétique et le SHH sont responsables de milliers de décès chaque année, alors que l'œdème cérébral mortel chez l'adulte ne se produit presque jamais (296). Ainsi à la lumière des conséquences potentiellement graves d'un traitement insuffisant, il est indéfendable de se baser sur les recommandations thérapeutiques de la prévention théorique de cette complication rarement rencontrée, notamment par ce qu'aucune étude n'a démontré que l'adhésion aux recommandations d'une correction progressive de l'hyperosmolarité hyperglycémique produit les bénéfices désirés.

Beaucoup de patients diabétiques en hyperglycémie meurent plus à la suite d'une correction insuffisante que d'une correction rapide. Ainsi toute recommandation visant à réduire le taux de correction de l'hyperglycémie risque d'augmenter le taux de mortalité, et doit être considéré avec inquiétude. La correction rapide de l'hyperosmolarité à une osmolarité de 320 mOsm par L et de la glycémie à 250-300 mg par dl (13,9 à 16,7 mmol / L) est le but. Par la suite, un rythme plus lent est justifié (137, 274, 296).

L'insuline a un effet direct anti-natriurétique sur le rein. Après l'administration des cristalloïdes et d'insuline, les patients peuvent développer un œdème important, appelé "insulin edema" désignant l'œdème secondaire à l'insulinothérapie, c'est un œdème transitoire rare, qui apparaît lors de l'introduction de l'insulinothérapie ou son intensification grâce à ses propriétés œdématogéniques, ceci en l'absence de toute autre cause évidente d'œdème. Parfois, les patients atteints de maladies cardiovasculaires préexistantes peuvent développer une insuffisance cardiaque congestive franche, un œdème pulmonaire ou une hypertension artérielle (273,268).

Vu le caractère rétrospectif de notre étude, on n'a pas pu étudier la présence de cette complication chez nos malades.

## F-PRISE EN CHARGE :

### 1. Restauration de l'équilibre hydro-sodé :

La priorité dans le traitement du SHH n'est pas de corriger l'hypertonie plasmatique, mais avant tout de restaurer le volume du SEC et tout particulièrement la volémie circulante de façon à préserver l'oxygénation tissulaire.

Le choix du soluté et ses modalités d'administration demeurent discutés. La perfusion par voie veineuse centrale permet une dilution rapide du soluté perfusé dans le courant sanguin, apparemment sans risque d'hémolyse.

Cette innocuité de l'eau distillée par un cathéter veineux central avait déjà été rapportée par Worthley (267) qui avait mesuré, de façon suivie chez 3 malades, l'haptoglobine et les LDH, paramètres sensibles pour détecter une hémolyse, et qui n'ont pas varié. Cet auteur a évoqué quelles pourraient être les indications de l'eau distillée par voie veineuse dans les hyperosmolarités sévères : l'existence d'une inflation du liquide extracellulaire contre-indiquant un soluté salé ou une hyperglycémie sévère rendant peu licite un soluté glucosé en grande quantité. Le glucose, mal métabolisé, se comporterait alors comme une surcharge osmotique supplémentaire. L'utilisation de l'eau distillée permet ainsi de réduire le volume liquidien à apporter.

D'autres auteurs (265) réalisent l'expansion volémique par des macromolécules associées très rapidement à la perfusion de sérum salé hypotonique. Les deux raisons principales justifiant cette attitude sont que :

- ü l'utilisation de quantités importantes de cristaalloïdes expose au risque d'œdème pulmonaire (265) ;

ü l'administration d'emblée de solutés hypotoniques améliore la rhéologie sanguine, donc diminue le risque de thrombose et améliore l'oxygénation tissulaire.

Dans tous les cas, certaines règles de sécurité sont obligatoires :

ü ne jamais utiliser de solutés hypotoniques sans avoir rétabli la volémie circulante ;

ü contrôler la rapidité de correction des volumes hydriques extra et intracellulaires.

Aux USA les patriciens se basent sur le calcul de l'osmolarité efficace pour déterminer le type de fluide à utiliser (274, 296) , l'osmolarité sérique normal est de  $290 \pm 5$  mOsm/ L, et du fait que l'urée diffuse librement à travers les membranes cellulaires, il ne contribue guère à l'osmolarité sérique "efficace" pour l'espace intracellulaire. L'osmolarité efficace est essentielle à la pathogenèse de l'état hyperosmolaire et la détermination de la teneur osmotique des solutions à perfuser. La distinction entre l'osmolarité, qui est la concentration d'une solution osmolaire et la tonicité, qui est la pression osmotique d'une solution, doit être faite. La tonicité reflète mieux ce qui est dénommé l'osmolarité efficace (11). Le fluide à utiliser initialement chez les patients doit être isotonique à ajuster en fonction des données de l'osmolarité efficace calculée ultérieurement. Une osmolarité efficace qui dépasse 320 mOsm par l, s'accompagne d'une hyperosmolarité significative, et c'est ce qui oriente la tonicité de la solution à utiliser (274, 296). Si l'osmolarité efficace dépasse 320 mOsm par L, les cristalloïdes hypotoniques peuvent être utilisés, au dessous de cette valeur, les solutions isotoniques sont préférées. En règle générale, les volumes de remplacement sont 1.500 mL dans la première heure (15 à 30 ml par kg par heure), 1000 ml dans la deuxième heure et éventuellement 1000 ml la troisième heure, et 500 à 750 ml dans la quatrième heure et éventuellement au-delà .

Le volume et la vitesse de perfusion sont déterminés par la fonction rénale et cardiaque, ainsi que la profondeur de l'hypovolémie. Une étude (12) des patients atteints d'acidocétose diabétique a montré que seul la réhydratation (sans administration d'insuline) permet une réduction de l'hyperglycémie, l'hyperosmolarité, l'acidose, et le taux des hormones de contre régulation. Cependant, l'insuline fait partie de la prise en charge des acidocétoses diabétiques.

Au début du traitement, une baisse de la glycémie constitue un indice de l'efficacité de la réhydratation et la restauration de la perfusion rénale. Dans le cas contraire si la glycémie ne baisse pas de 75 à 100 mg par dl (4,2 à 5,6 mmol / L), cela implique généralement un défaut d'apport hydrique ou une altération de la fonction rénale, plutôt qu'une résistance à l'insuline (274).

Une perfusion rapide des malades atteints d'insuffisance rénale méconnue, peut se compliquer d'insuffisance cardiaque congestive et d'œdème pulmonaire aigu. Chez ces patients présentant une hyperglycémie et une insuffisance rénale, l'administration d'insuline peut être suffisante, du fait que l'insuline baisse l'hyperkaliémie, et participe à la pénétration du glucose en intracellulaire, ainsi la glycémie baisse, et suivant le gradient osmotique l'eau se déplace de l'espace extracellulaire vers l'espace intracellulaire, diminuant ainsi les manifestations de la congestion circulatoire. Le déséquilibre glycémique en présence d'insuffisance rénale peut engendrer l'œdème pulmonaire et l'hyperkaliémie, menaçant ainsi le pronostic vital du patient. Ces deux conditions peuvent être gérées par insulinothérapie seule (274).

## 2. Choix thérapeutiques après l'épisode aigu chez les diabétiques âgés:

La prévention suppose aussi une réflexion quant aux choix thérapeutiques dans le diabète du sujet âgé.

Une nouvelle prestation (264) concernant la prise en charge par des infirmières libérales des patients diabétiques de plus de 75 ans nécessitant un traitement par insuline à domicile ne peut que favoriser la mise en place d'une insulinothérapie de sécurité chez les personnes à risque de coma hyperosmolaire.

Cette étude a clairement montré que la survenue d'une défaillance cardio-circulatoire ou respiratoire au cours de la prise en charge aggrave la mortalité et représente donc un facteur de très mauvais pronostic.

### G-SEVERITE ET PRONOSTIC DU SHH :

Tous les auteurs s'accordent à dire que les SHH est une pathologie grave car mortelle .Sa prise en charge ne peut donc se concevoir que dans un service de médecine spécialisé (diabétologie), de médecine d'urgence voire de réanimation médicale, en raison de la déshydratation, des troubles hydroélectrolytiques secondaires et des complications plus ou moins précoces.

Dans notre étude, la mortalité était de l'ordre de 15,3%, ce qui est analogue aux séries de littérature (273, 268,348) .On note cependant la tendance à la baisse de la mortalité, d'environ 50% dans les années 70- 80, à 20% dans les séries les plus récentes, même si Small et Coll. concluait en 1988, à l'absence de progrès durant 20 ans dans la prise en charge de SHH (267).

Cependant malgré les progrès récents de la réanimation et la tendance à la baisse de la mortalité du SHH, le pronostic de cette complication grave reste très réservé, ce qui nous avait incités à chercher des facteurs prédictifs de décès ou de complications vasculaires.

En effet, les complications du SHH sont nombreuses. Les accidents vasculaires cérébraux occupent une place privilégiée. L'incidence des autres complications vasculaires n'est également pas négligeable .Dans notre série nous avons retrouvé 1 cas de thrombophlébite cérébrale compliqué d'AVCI.

### Des facteurs pronostiques ont été déterminés dans la littérature

L'âge est le facteur pronostic principal (265-347-348-74). L'état hémodynamique du patient à sa découverte est un autre élément fondamental de pronostic. Il faut considérer tout SHH comme une situation d'hypovolémie qu'il faut corriger en urgence et en priorité, pour éviter le collapsus, l'état de choc et les complications artérielles aiguës. Il ne faut plus considérer le SHH comme uniquement une complication métabolique du diabète, même si ce dernier en reste la cause principale, mais comme une pathologie à risque d'ischémie tissulaire.

Ainsi une étude prospective s'est intéressée au pronostic du SHH (348) ; le choc septique était la principale cause de décès (taux de mortalité : 17%), la mortalité était plus élevée en cas d'antécédents vasculaires. Les facteurs retrouvés en analyse uni variée étaient : un âge plus élevé, une pression artérielle plus basse, une acidose plus marquée (pH plus bas ou bicarbonate plus bas), une concentration plus élevée en urée et une dose d'insuline plus élevée. L'analyse multivariée n'avait finalement retenu comme paramètre lié à la mortalité que l'urée sanguine ( $p < 0,0118$ ). Les auteurs concluaient que l'état hémodynamique semblait mieux corrélé au pronostic que l'état d'hyperosmolarité.

De même, dans une étude récente, mêlant néanmoins SHH et acidocétose, les facteurs prédictifs de mortalité en analyse uni variée étaient : un âge plus élevé (>50 ans), un trouble de la vigilance plus important à l'admission, des co-morbidités plus importantes et âge plus élevé d'apparition du diabète (74). En analyse multi variée, seule une altération de la vigilance était significativement associée à la mortalité (Odds Ratio : 3,59 intervalle de confiance 1,24- 10,41).

Khardori et Coll (265) et Wachtel et Coll (347) ont observé une mortalité supérieure chez les femmes, alors qu'Andreoletti et Coll retenaient le sexe masculin, comme facteur de mauvais pronostic.

Le retard au diagnostic et au traitement est enfin un facteur pronostique essentiel (73-267). C'est peut être l'une des raisons qui explique la forte incidence des complications vasculaires. Une meilleure connaissance par le médecin du SHH et de ses complications est donc un point important dans la prise en charge des patients diabétiques.

Une étude rétrospective concernant le sujet âgé a été réalisée durant l'année 2001 dans le service de réanimation médicale du CHU Lapeyronie à Montpellier. L'ensemble des patients âgés de plus de 65 ans, admis durant cette période pour un état hyperosmolaire, ont été inclus dans l'étude. Dix-huit patients (9 H/9 F) ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen était de  $75 \pm 11$  ans. L'état hyperosmolaire était d'origine hyperglycémique chez 13 patients et lié à une hypernatrémie chez les cinq restants.

Les causes de décès dans cette population, tous survenus après le cinquième jour d'hospitalisation, ont été un choc cardiogénique, un choc septique et une défaillance multiviscérale dans trois cas. La comparaison des deux groupes de patients vivants et décédés à la recherche de facteurs pronostiques n'a pas montré de différence significative hormis pour la pression artérielle systolique plus basse et la fréquence cardiaque plus élevée chez les patients décédés. L'osmolalité, l'urée et l'acide lactique plasmatiques étaient plus élevés chez les patients décédés (NS). L'apparition d'un état de choc et le recours à la ventilation artificielle au cours de l'hospitalisation étaient des éléments de très mauvais pronostic.

Cette étude rétrospective a montré que le taux de mortalité des états hyperosmolaires développés chez le sujet âgé de plus de 65 ans est de 28 %. À l'admission, une pression artérielle systolique inférieure à 80 mmHg et une fréquence cardiaque élevée, symptomatiques d'un collapsus cardiovasculaire, ont été les seuls indices de mauvais pronostic retrouvés. Dans les suites, le recours à la

ventilation artificielle et/ou l'apparition d'un choc septique ou cardiogénique ont aggravé fortement la mortalité.

Selon ces résultats du sujet âgé, l'état hémodynamique a assemblé être le seul indice pronostique à l'admission. Une pression artérielle systolique basse et une fréquence cardiaque anormalement élevée étaient seules prédictives de la mortalité. Ces deux éléments cliniques sont symptomatiques d'une hypovolémie, dont l'origine peut être difficilement liée à une déshydratation plus importante puisque aussi bien la protidémie que la perte de poids ne différaient pas significativement entre les deux groupes. Elle pourrait cependant être révélatrice d'une défaillance plus profonde des mécanismes de compensation cardiovasculaire chez les patients décédés. L'hypovolémie est en effet considérée par beaucoup d'auteurs comme le meilleur indice prédictif de mortalité (264, 261,237], sa correction est primordiale et doit primer sur celle de l'hyperosmolarité. Plus de la moitié de ces patients ont reçu des macromolécules pour rétablir une volémie efficace avant la correction spécifique de l'hyperosmolarité.

Dans notre étude la comparaison des deux groupes de patients vivants et décédés à la recherche de facteurs pronostiques n'a pas montré de différence significative hormis pour la natrémie corrigée, la chlorémie, l'osmolarité plasmatique, l'urémie étaient plus élevés ; la protidémie était plus basse ; et la durée d'hospitalisation était plus courte chez les patients décédés .La kaliémie était plus basse, et la glycémie était plus élevée chez les patients décédés, mais statiquement non significatives. La présence d'un état de choc et le recours à la ventilation artificielle au cours de l'hospitalisation étaient aussi des facteurs de risque associés au décès.

## H. CAS PARTICULIER DU SHH EN PEDIATRIE

Les premiers cas pédiatriques de coma hyperosmolaire fatal ont été décrits en 1969 par Rubin (256) chez des enfants handicapés mentaux, ou lors de la primodécouverte d'un diabète de type 1 avec une réserve insulinaire suffisante pour éviter l'acidocétose.

Depuis 2 ans, la littérature rapporte une trentaine de cas pédiatriques de décompensation hyperosmolaire lors de la découverte d'un diabète de type 2 chez des enfants non déficients mentaux ou physiques. Il s'agit dans la totalité des cas d'enfants âgés de 10 à 18 ans, obèses avec un *body mass index* (BMI) supérieur au 90e percentile, avec des antécédents familiaux de diabète de type 2 et d'origine afro-américaine (236).

Le tableau clinique est dominé par les troubles de la conscience et les signes de déshydratation. La glycémie lors de la prise en charge est souvent plus élevée que chez les adultes âgés (entre 10 et 20 g/l) avec une hyperosmolarité plus marquée. Ceci vient probablement du fait que la compensation de la polyurie se fait avec des boissons sucrées et/ou salées (soda, boissons énergétiques), aggravant l'hyperglycémie et la natrémie (235). La réhydratation doit se faire d'abord avec du sérum physiologique et l'insulinothérapie doit être différée de quelques heures pour éviter la constitution d'un œdème cérébral, dont l'incidence semble plus importante chez les enfants. La distinction avec une acidocétose est donc importante, tant du point de vue pronostique que thérapeutique.

Dans notre étude, on rapporte 4 enfants admis pour SHH : 2 enfants âgés de 15 ans, un âgé de 17 ans, et un autre âgé de 18 ans.

La prévention passe par un dépistage précoce. L'American Diabetes Association (ADA) recommande ainsi, depuis 2000, la réalisation d'une glycémie veineuse à jeun chez tout enfant de plus de 10 ans, aux antécédents familiaux de

diabète de type 2 (1er et/ou 2e degré), d'origine afro-américaine, hispanique, ou des îles du Pacifique, présentant des signes d'insulinorésistance (acanthosis nigricans, hypertension artérielle, dyslipidémie, syndrome des ovaires polykystiques(39).

	Nombre des malades	Age (ans)	sexe		glycémie (mmol/l)	osmolarité mOsm /l	mortalité totale %	sexe des défunts	
			F	M				F	M
ARIEF et COLL(8)	33	60,19	17	16	64,4 18	384 ± 27	57	10	8
CAMBRELL et COLL (60)	11	60	9	2	52,8	338,4	27,3	3	0
FONSECA et COLL	11	70	9	2	49,3	382	18,2	2	0
GATZIOS(117)	15	76,13± 53	8	7	46,78± 20	400 ± 28,3	33,3	4	1
GERCH et COLL(122)	20	57,2	7	13	55,5 ±4,2	374 ±6,4	20	3	1
KELLER et COLL (166)	28	70 ± 10			51,6 ± 12,2	372 ± 27	40		
KHARDORI et COLL(169)	22	68,5 ± 9	13	9	54,4 ±3,78	371 ± 7,6	36,3	6	2
RIMAILHO et COLL(255)	24	76 ± 46	17	7	45,5 ± 4,4	370 ± 8	45,8	6	4
SIMON et COLL(276)	20	60	11	9	52,17	383	40	6	4
CAILLOT Didier	10	74	7	3	56,73 ± 17,8	395,5 ± 26	50	4	1
K. Klouche	18	75 ± 11	9	9		370 ± 25	27,78		
Marsanne Caroline	17	70	9	8	40[22 ,1 73 ,5]	384[353-413]	18	2	1
Notre série	61	47,59+/- 19,68	22	39	39,54 ± 11,66	351,07 ± 24,77	15, 3	5	4

**Tableau4:** Tableau comparatif de 13 séries y compris la notre (38).

# CONCLUSION

Le syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire est une affection aiguë et une urgence vitale engendrée par l'hyperglycémie et la déshydratation, de pronostic grave, mais moins sévère qu'auparavant et tend à s'améliorer, et dont la difficulté provient du terrain souvent polyopathologique sur lequel survient le SHH.

La prise en charge initiale de cette urgence médicale est cruciale pour le pronostic immédiat et ultérieur du diabétique. Cette prise en charge, de mieux en mieux codifiée, n'est pas sans poser quelques problèmes de différents ordres :

- § Diagnostique : individualiser le type de décompensation et la distinguer des autres tableaux similaires.
- § Etiologique : mettre en évidence rapidement tous les facteurs physiopathologiques ayant déclenché la décompensation, afin de guider le traitement étiologique.
- § Thérapeutique : instituer un traitement adéquat en urgence, symptomatique et étiologique, en évitant tout risque iatrogène.

L'enquête à la recherche du facteur déclenchant la décompensation est cruciale pour le pronostic. Elle doit être exhaustive et la plus complète possible tout en tenant compte du terrain du diabétique.

Grâce aux efforts de la réanimation, on a pu transformer son pronostic, avec une baisse de la morbidité et de la mortalité qui lui sont liées.

Il faut insister sur l'intérêt d'une attitude préventive vis-à-vis de la population particulièrement exposée des sujets âgés.

# RESUMES

## RESUME

Dans notre étude rétrospective, nous avons analysé les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques, évolutives ainsi que les causes déclenchantes de 61 cas d'hyperglycémie hyperosmolaire colligés aux services de la Réanimation médicale, des Urgences médicales hospitalières et d'Endocrino-diabétologie du CHU Ibn Sina de Rabat de Janvier 2008 à Décembre 2010. Les résultats ont montré que :

- § Sur une période de 3ans, et sur les 61 cas de syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (SHH) avec ou sans acidose, nous avons recruté 29 cas de syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire non cétosique (SHHNC) et 32 cas de syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire associé à une acidocétose diabétique (SHH /DAC).
- § L'âge moyen de nos patients est de  $47,59 \pm 19,68$  ans, avec une prédominance masculine (63,9%).
- § Le SHH est la première manifestation du diabète sucré dans 36,1% des cas, et a compliqué le diabète type 2 dans 55 % des cas et, le diabète type 1 dans 45%.
- § Le score de GCS (Glasgow coma scale) était à 15 dans 40,4 % des cas et un seul malade a présenté un coma.
- § La moyenne du score APACHE II (Acute physiology and chronic health evaluation) était de  $12,47 \pm 4,43$ .
- § Les signes de déshydratation étaient présents dans 81,3 % des cas.
- § La glycémie moyenne initiale était à  $7,19 \pm 2,12$  g/l.
- § L'osmolarité plasmatique moyenne était de  $351,07 \text{ mOsm/kg} \pm 24,77$ .

- § L'infection (37,7 %) dont la porte d'entrée urinaire représente 65,2 % et la non observance du traitement ont été les principales causes déclenchantes.
- § La médiane de la durée d'hospitalisation a été de 10,50 [3,25-17] jours.
- § le taux de mortalité a été de 15,3 % (5 femmes et 4 hommes).
- § Les facteurs pronostiques associés au décès sont : la présence d'un état de choc ;  
( $p= 0,001$ ), la natrémie, la chlorémie, l'osmolarité plasmatique et l'urémie élevées avec respectivement : ( $p= 0,041$ ) ;( $p= <0,001$ ) ;( $p= 0,003$ ) ;( $p= 0,031$ ), ainsi que le recours à la ventilation artificielle avec  $p= <0,001$ .
- § L'éducation du patient et de son entourage en ce qui concerne les complications du diabète et le traitement constitue la clé de la prévention.

## SUMMARY

In this retrospective study performed in Intensive care unit, department of Emergency medical hospital, and Endocrine-diabetes of the Ibn Sina Hospital of Rabat, from January 2008 to December 2010, we analyzed the epidemiological, clinical, biological, therapeutic, progressive characteristics and causes provoking causes of 61 cases of hyperglycemic hyperosmolar syndrome (HHS). The results of our study are:

- § During a period of 3 years, and among 61 cases of hyperosmolar hyperglycemic syndrome with or without acidosis, we have included 29 of hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome (HHNS), and 32 HHS associated to Diabetic ketoacidosis (DKA).
- § The average age of our patients was 47,  $59 \pm 19$ , 68 years, with a male predominance (63, 9%).
- § HHS was the first manifestation of diabetes mellitus in 36.1% of the cases, complicated the diabetes type 2 in 55% of cases, and the diabetes type 1 in 45%.
- § The GCS (Glasgow coma scale) was 15 in 40.4% of cases and a single patient was in coma.
- § Average score APACHEII (Acute physiology and chronic health evaluation) was  $12.47 \pm 4$ , 43.
- § The dehydration signs were present in 81.3% of cases.
- § The initial average glucose was  $7, 19 \pm 2.12$  g / l.
- § The average plasma osmolarity was  $351, 07$  mOsm/kg  $\pm 24$ , 77.
- § The infection (37.7%) whose urinary access point represents 65.2% and the non compliance of treatment were the main causes provoking.

- § The median length of hospital stay was 10, 50 [3, 25-17] days.
- § The mortality rate was 15.3 % (5 women and 4 men).
- § The prognosis factors related to the death were: the presence of a state of shock ;(  $p=0,001$ ), the high rate of the natremia, chloremia, plasma osmolarity and uremia with respectively :(  $p = 0.041$ ); ( $p \leq 0,001$ ) ;(  $p= 0,003$ ) ;(  $p= 0,031$ ), besides the use of mechanical ventilation ;( $p<0,001$ ).
- § The Public and patients education about diabetes complications and treatment are the key of prevention.

## ملخص

إن الهدف من هذه الدراسة الإسترجاعية هو بيان الخصائص الوبائية، السريرية، البيولوجية، العلاجية، كيفية التطور وأسباب ظهور 61 حالة لمرضى وجد لديهم متلازمة فرط الاسمولية السكرية، الذين تم استقبالهم في مصلحة الإنعاش الطبي، مصلحة المستعجلات الطبية الاستشفائية، ومصلحة الغدد والتغذية و السكري، بالمستشفى الجامعي ابن سينا بالرباط من يناير 2008 إلى دجنبر 2010، حيث أتاحت لنا هذه الدراسة من صياغة النتائج التالية:

ن من بين 61 حالة فرط الاسمولية السكري الذين تمت دراستهم، قمنا بتصنيف 29 حالة فرط الاسمولية السكري اللاكيتوني و 32 حالة فرط الاسمولية السكري الكيتوني في هذا البحث الذي دام ثلاث سنوات.

ن كان معدل العمر  $47,59 \pm 19,68$  سنة، حيث يمثل الذكور النسبة الغالبية ب 63,9 %.

ن مكنت هذه الحالة من اكتشاف مرض السكري لدى 36,1 % من الحالات، و أدت إلى مضاعفة السكري من نوع 1 لدى 45 % من الحالات، و السكري من نوع 2 لدى 55 % من الحالات.

ن بلغ مقياس « غلاسكو » للغيوبة 15 لدى 40,4 % من الحالات، في حين كان مرض واحد في غيوبة.

ن بلغ معدل مقياس « APACHE II »  $12,47 \pm 4,43$ .

ن بدت علامات جفاف الجسم لدى 81,3 % من الحالات.

ن ارتفاع الغلوكوز في الدم كان ثابتا حيث بلغت النسبة المتوسطة  $19,12 \pm 7,12$  غرام في اللتر.

ن بلغ معدل الاسمولية الدموية  $351,07 \pm 24,77$  ملي أوزمولر / كجم.

ن شكل التعفن 37,7 % ونخص بالذكر التعفن البولي بنسبة 65,2 % من جهة، وعدم الالتزام بالعلاج من جهة أخرى، الأسباب الأساسية لحدوث هذه المضاعفة.

ن تطلب فرط الاسمولية السكري في الدم إقامة إستشفائية مدتها 10,50 [17-3,25] يوما.

ن بلغ معدل الوفيات 15,3 % (5 نساء و 4 رجال).

ن يمكن تلخيص توقعات العوامل المتصلة بالوفاة في: وجود حالة صدمة ( $p=0,001$ )؛ ارتفاع نسب الملح، الكلور، الاسمولية و اليوريا في الدم على التوالي: ( $p=0,041$ ) ؛ ( $p \leq 0,001$ ) ؛

ن ( $p=0,003$ ) ؛ ( $p=0,031$ ) و كذا استعمال التنفس الاصطناعي ؛ ( $p < 0,001$ ) .

ن و يبقى إبراز و تعليم المرضى وذويهم لمضاعفات داء السكري و طريقة تجنبها الحل الكفيل لوقاية جيدة و جدية.

# ANNEXES

## I-SCORE DE GRAVITE :

### 1- Score de Glasgow :

#### *Ø Ouverture des yeux :*

Spontanément	4
A la commande verbal	3
A la douleur	2
Jamais	1

#### *Ø Réponse motrice:*

Obéi à l'ordre oral	6
Orientée	5
vitement (flexion)	4
Décortication (flexion anormale)	3
Décérébration (extension)	2
Pas de réponse	1

#### *Ø Réponse verbale:*

Pas de ventilation	Points
Orientée	5
confuse	4
inappropriée	3
incompréhensible	2
Rien	1

## 2- Acute Physiology And Chronic Health Evaluation :

### APACHE II

Défaillance	viscérale	Points
chronique		
médicale		5
Urgence chirurgicale		5
Chirurgie programmée		2

Age point :

Age	≤	45	55	65	≥
	44	- 54	- 64	- 74	75
Points	0	2	3	5	6

Valeurs élevées	Points	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Température. rectale °C	≥ 41°	39-40,9°			38,5-38,9	36-38,4°	34-35,9°	32-33,9°	30-31,9°	≤ 29,9°
PA mmHg	≥ 160	130-159	110-129			70 - 109		50-69		≤ 49
Fréquence cardiaque /min	≥ 180	140-179	110-139			70-109		55-69	40-54	≤ 39
FR /min	≥ 50	35-49			25-34	12 - 24	10-11	6-9		≤ 5
PA O2	≥ 500	350-499	200-349			< 200   > 70	61-70		55-60	< 55
pH	≥ 7,7	7,6-7,69			7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na+	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130 - 149			120-129	111-119	≤ 110
K+	≥ 7	6,6-6,69			5,5-5,59	3,5 - 5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		≤ 2,5
Creatinine mg/dl	≥ 3,5	2,0-3,4	1,5-1,9			0,6 - 1,4		< 0,6		
Hématocrite %	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30 - 45,9			20-29,9		< 20
Leucocytes (x1000)	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3 - 14,9			1-2,9		< 1
Score de Glasgow (GCS)	Points = 15 - GCS actuels									

Mortalité Prédite :  $\text{Logit} = -3.517 + (\text{Score Apache II}) * 0.146$   
Mortalité prédite =  $e^{\text{Logit}} / (1 + e^{\text{Logit}})$

(Si APACHEII augmente, le taux de mortalité prédite augmente aussi), Le score APACHE II permet d'évaluer le risque de mortalité chez les patients en Unité de Soins Intensifs et de Réanimation.

### III-DEFINITIONS DES PARAMETRES CLINICO- BIOLOGIQUES :

#### A- INFECTION :

Réponse inflammatoire liée à la présence de micro-organismes. C'est l'Invasion de tissu normalement stérile.

#### B- BACTERIEMIE :

Présence de bactéries (virus, champignons, parasites) viables dans sang.

#### C-SIRS – SYNDROME DE REPOSE INFLAMMATOIRE SYSTEMIQUE :

Présence d'au moins 2 des signes suivants:

- ü Température > 38 ° ou < 36 °
- ü Fréquence cardiaque > 90/minute
- ü Fréquence respiratoire > 20 / minute ou  $paCO_2 < 32$  mm Hg
- ü Leucocytes > 12.000/mm<sup>2</sup> ou < 4.000/mm<sup>2</sup> ou <10 % de cellules immatures.

Cette réponse inflammatoire qui peut être déclenchée non seulement par une infection, mais aussi par des pathologies non infectieuses, telles qu'un traumatisme ou une pancréatite

#### D-SEPSIS :

Le terme « sepsis » qualifie la réponse systémique observée à la suite d'une infection sévère. Sepsis = SIRS + infection documenté.

#### E-SEPSIS SEVERE :

Sepsis associé á une hypotension répondant au remplissage vasculaire et / ou hypoperfusion et / ou dysfonction d´au moins un organe:

- ü Encéphalopathie septique
- ü SDRA
- ü Oligurie < 1 ml/kg
- ü Acidose métabolique inexplicé / hyperlactatémie
- ü CIVD

### F-CHOC SEPTIQUE

Sepsis sévère avec hypotension malgré un remplissage vasculaire adéquat et/ou la nécessité d´utilisation de drogues vasoactives associée á une hypoperfusion et/ou dysfonction d´au moins un organe.

### G-CHOC CARDIOGENIQUE

Pression artérielle systolique <90 mmHg pendant au moins 1heure

- ü Ne répondant pas au remplissage vasculaire seul.
- ü Secondaire à une dysfonction cardiaque.
- ü + /\_ associé à des signes d´hypoperfusion ou index cardiaque <2,2l/min/m<sup>2</sup> et pression capillaire pulmonaire >18mmHg<sup>2</sup>

-Pression artérielle systolique qui dépasse 90 mmHg moins d´une 1heure après administration d´agents inotropes.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] ENNIS ED, STAHL EJ, KREISBERG RA. The hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Diabetes Rev*, 2. 1994. p. 115–25.
- [2] HAAPENEN. E. Le coma hyperosmolaire du diabète [Lettre]. *Lancet* 1966; 1:1154.
- [3] KRUMBHAAR EB. Hemolysis due to intravenous injection of distilled water. *JAMA* 1914 ; 62 : 992-6
- [4] LORBER D. Nonketotic hypertonicity in diabetes mellitus. *Med ClinNorth Am* 1995; 79:39–52.
- [5] ALTMANN J.J. Coma hyperosmolaire chez un diabétique non insulino-dépendant. Polykystose rénale, H.T.A. *Ann.de Méd.Interne*, 1974, 125, 11, P 817-822.
- [6] ARIEFF A.I., CARROO H.J. Fatty acid and carbohydrate metabolism in nonketotic hyperosmolar coma. *Ann.Inter. Med.*, 1970, 72, p 791.
- [7] NUGENT BW. Hyperosmolar hyperglycemic state. *Emerg med Clin North Am* 2005; 23(3): 629-48.
- [8] ARIEFF A.I., CARROLL H.J. Non ketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma cerebrospinal fluid equilibria as the effects of therapy in 37 cases. *Medicine (Baltimore)*, 1972, 51, 3 p 73-94.
- [9] STONER GD. Hyperosmolar hyperglycemic state. *Am Fam Physician* 2005; 71(9):1723-30.
- [10] MAGEE MF, BHATT BA. Management of decompensated diabetes. Diabetic Ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Crit Care Clin* 2001; 17(1):75-106.
- [11] ARIEFF A.I., CARROLL H.J. Cerebral edema and depression of sensorium in nonketotic hyperosmolar coma. *Diabetes*, 1974, 23, p 525-531.
- [12] DELANEY MF, ZISMAN A, KETTYLE WM. Diabetic Ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar non Ketotic syndrome. *Encrinol Clin North Am* 2000; 29(4):683-705.
- [13] SCHONEBERG T, KOSTENIS E, LIU J, GUDERMANN T, WESS J. Molecular aspects of vasopressin receptor function. *Adv Exp Med Biol* 1998; 449: 347-58.
- [14] ARIEF A.I. Cerebral edema complicating nonketotic hyperosmolar coma. *Mineral and Electrolyte Metabolism*, 1986, 12, 56, p 383- 389.
- [15] ICHAI C., LEVRAUT J., GRIMAUD D. 1999. Syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire. In: Anesthésie-réanimation du patient diabétique. *Collection d'anesthésie, de réanimation et d'urgences*. Paris : Masson éd. 141-158
- [16] ARNAUD Ph., PAILLE M., PAILLE J.F., ROLLET J., PLAUCHU M. Le coma par hyperosmolarité chez les diabétiques. *Presse Médicale*, 1971, 79,21 et 22, p 949-952 et 1015-1019.
- [17] ARNAUD Ph, PAILLE J.F., PAILLE M. Le métabolisme énergétique ; *J. Med. Lyon*, 1971,1201, p 75-103.
- [18] HAYASHI M, SASAKI S, TSUGANEZAWA T, KITAJIMA W, KONISHI K, FUSHIMI K, et al. Expression and distribution of aquaporin of collecting duct are regulated by vasopressin V2 receptor in rat kidney. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 1778-83.
- [19] BURG MB. Molecular basis of osmotic regulation. *Am J Physiol* 1995; 268: 983- 96.

- [20] ASSAN R., TCHOBROUTSKY G. La cétogenèse : mécanisme, régulations, retentissements biologiques. *Revue du Praticien*, 1970, Tome XX, 31, p 5081-5082 et p 5089-5098.
- [21] WB ZIPF, GE BACON, ML SPENCER, RP KELCH, HOPWOOD NJ, HAWKER CD. Hypocalcemia, hypomagnesemia, and transient hypoparathyroidism during therapy with potassium phosphate in diabetic ketoacidosis. (L'hypocalcémie, hypomagnésémie, et hypoparathyroïdie transitoire pendant le traitement avec du phosphate de potassium dans l'acidocétose diabétique). *Diabetes Care* 1979; 2:265-8.
- [22] KELLER U, W. BERGER. Prévention de la hypophosphatémie par perfusion de phosphate au cours du traitement de l'acidocétose diabétique et le coma hyperosmolaire. *Diabetes* 1980;29:87-95.
- [23] ASSAN R., LARGER E., LESOBRE B. Prise en charge et traitement du coma hyperosmolaire. *J. Ann. Diabétol. Hotel Dieu*, 1990, p 61-74.
- [24] AZERAD E., LUBETSKI J. Coma hyperosmolaire et hyperosmolarité sans acidocétose chez le diabétique. *Soc. Méd. Des Hopitaux de Paris*, 1963, 114, p 60-68.
- [25] MATZ R. Magnésium: Les carences et les usages thérapeutiques. *Hosp Pract [Off Ed]* 1993; 28(4A): 79-82, 85-7,91-2.
- [26] PINIES JA, CAIRO G, GAZTAMBIDE S, VAZQUEZ JA. Course and prognosis of 132 patients with diabetic non ketotic hyperosmolar state. *Diabete Metab* 1994; 20: 43-8.
- [27] GRANT P.J., TATE G.M., HUGUES J.R. 1985. Does hypernatremia promote thrombosis? *Thromb Res* 40: 393-399.
- [28] JOFFE B.I., GOLDBERG R.B., KRUT L.H. 1975. Pathogenesis of non ketotic hyperosmolar diabetic coma. *Lancet* 5 : 1069-1079
- [29] BAILY B.N. Hyperglycemia in burns. *Br.Mrd.J.*, 1960, 2, p 1783-1785
- [30] ENNIS ED, STAHL EJVB, KREISBURG RA: The hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Diabetes, Rev* 2:115-126, 1994
- [31] MATZ PARALLELS R. Entre le diabète non contrôlé traité et le syndrome de renutrition en mettant l'accent sur les anomalies et de l'électrolyte liquide. *Diabetes Care* 1994;17:1209-13.
- [32] ANDROGUE HJ, WILSON H, BOYD AE 3d, SUKI WN, EKNOYAN G. Plasma à base de modèles d'acide dans l'acidocétose diabétique. *N Engl J Med* 1982; 307:1603-10. [33] Androgue HJ, Barrero J, G. Eknoyan. Effets bénéfiques de remplacement des fluides modeste dans le traitement des adultes atteints de l'acidocétose diabétique. Utilisation chez les patients sans déficit volume extrême. *JAMA* 1989 ; 262:2108-13.
- [34] BATAILLE C. Physiopathologie du coma hyperosmolaire chez le diabétique. *Diabète et métabolisme*, 1980, 6, p 277-285.
- [35] BATAILLE C. Le coma hyperosmolaire chez le diabétique. *Revue Médicale de Liège*, 1981,36, 1, p 16-27.
- [36] ML HALPERIN, MB GOLDSTEIN. Fluide, électrolyte, et à base d'acide situations d'urgence. Philadelphia: Saunders, 1988:212-4.
- [37] SM SALOMON, DF KIRBY. The refeeding syndrome: a review. Le syndrome de renutrition: un examen. *J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:90-7.

- [38] CAILLOT DIDER. Thèse de Médecine. Les syndromes d'hyperglycémie hyperosmolaire sans cétose du diabétique.
- [39] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatrics* 2000; 105: 671-80.
- [40] BENMAMI BENMILED F.; DAKHLI S.; MEJRI K.; BLOUZA S.; ACHOUR A. Cétose et Cétoacidose diabétiques. *La Tunisie Médicale*, 1999, 77 (5): 281-286
- [41] MORRIS D.; BOYLE D I R; McMAHON A D.; GREENE S A.; Mc DONALD T M.; NEWTON R W. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Lancet*, 22 November 1997, 350: 1505-1510
- [42] - BICHET DG. Aspects pathologiques du transport de l'eau. *Néphrologie* 1996; 17: 417-22.
- [43] PITTELOUD N.; PHILIPPE J. Characteristics of Caucasian type 2 diabetic patients during ketoacidosis and at follow-up. *Schweiz Med Wochenschr*, 2000, 130: 576-82
- [44] BLANC P.L., BEDOCK B., MARC J.M., JAY S. L'hyperglycémie en médecine d'urgence. Société de réanimation de langue française. *Réanimation et Médecine d'Urgence, Expansion scientifique française*, 1990, p 34-55.
- [45] LUTON J P.; THOMOPOULOS P.; BASEVANT A. Urgences et complications aiguës métaboliques: Cétoacidose. In: Collection Traité de médecine, Endocrinologie Nutrition et Maladies Métaboliques, *Flammarion/Médecine Sciences*, 1999: 188-189
- [46] HAMBLIN PS, TOPLISS DJ, CHSICH N, LORDING DW, STOCKIGT JR. Death associated with diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma 1973-1988. *Med J Aust* 1989;151 (8):439,441-2,444.
- [47] JN FISHER, AE KITABCHI. Une étude randomisée de traitement de phosphate dans le traitement de l'acidocétose diabétique. *Clin Metab Endocrinol J* 1983; 57:177-80.
- [48] MEYER L.; GURCI B.; ZIEGLER O.; DROUIN P. Insuline dans le traitement du diabète de type 2. *Rev. Prat. (Paris)*, 1999, 49 : 51-54
- [49] SHERWIN R S. Diabète sucré. In: Cécil: Traité de Médecine Interne, *Flammarion (Médecine-Science)*, 1997, P : 1258-1272
- [50] CARROLL M F.; SCHADE D S. Ten pivotal questions about Diabetic ketoacidosis. *Postgrad Med J*, November 2001, 110 (5): 89-95
- [51] BRAATEN J. Hyperosmolar nonketotic coma: diagnostic and management. *Geriatrics*, 1987, 42, p 83-92.
- [52] BRATUSCH MARRAIN P. Impairment of insulin mediator by glucose metabolism hyperosmolarity in man. *Diabetes*, 1983, 32, p1028-1033.
- [53] BRENER W.I. Hyperosmolar coma in surgical patients: an iatrogenic disease of increasing incidence. *Ann.Surg.*, 1973,178, p 651-654.
- [54] BOHANNON NJ. Grands changements phosphate avec le traitement de l'hyperglycémie. *Intern Med Arch* 1989; 149:1423-5.
- [55] WHELTON MJ, WALDE D, HAVARD CW. Hyperosmolar non-ketotic diabetic coma: with particular reference to vascular complications. *Br Med J* 1971; (740): 85-6.

- [56] RUN –BUISSON C., GALLET de SAINT –AURIN B., VERRIER J., NOUAILHAT F. Coma hyperglycémique non cétosique avec lipémie diabétique et hyponatrémie. *Nouvelle Presse Médicale*, 1981, 10, p 3307-3309.
- [57] BURKE B.J. Hyperglycemic hyperosmolar nonKetotic diabetic coma presenting as severe dysphagia. *Br.Med.J.*, 1980,280, p 1421-1422.
- [58] BUTTS D.E. Fluid and electrolyte disorders associated with diabetic Ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma. *Nursing Clinics of N. Amer.*, 1987, 22, 4, p 827-836.
- [59] GRIMALDI A. Acidocétose diabétique : physiopathologie, étiologie, diagnostic, traitement. In : *Diabétologie, Questions d'internat 1999-2000, Faculté de médecine Pitié Salpêtrière, chapitre 8 : 79-86.*
- [60] CAMBEL I.W. Hyperglycemic hyperosmolar non Ketotic metabolic de compensation in diabetes. *Scottish Medical Journal*, 1974, 19, p 177-188.
- [61] CANIVET B., GUILLAIN G., GRIMAUD D., HARTER M. Pancreatite aigue au cours d'une lipémie diabétique : forme rare de révélation du diabète insulino-dépendant. *Nouvelle Presse Médicale*, 1979, 8, p 1079-1081.
- [62] CARROLL H.J., ARIEFF A.I. Osmotic equilibrium between extracellular fluid and cerebrospinal fluid during treatment of hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma. *Trans.Assoc.Amer.Physicians*, 1971, 84, p 113-121.
- [63] ENNIS ED, EJ STAHL, RA KREISBERG. Le syndrome hyperglycémique hyperosmolaire. *Rev diabète* 1994; 2:115-26
- [64]-CARROLL P., MATZ R. Uncontrolled diabetes mellitus in adults: experience in treating diabetic Ketoacidosis and hyperosmolar nonketotic coma with low dose insulin and a uniform treatment regimen. *Diabetes Care*, 1983, 6, p 579-585.
- [65] CASADEWALL I., BETREMIEUX P., PLADYS P., LEFRANCOIS C., ODENT S., LE MAREC B. Coma hyperosmolaire chez un nouveau-né prématuré : complication iatrogène de la nutrition parentérale. *Pédiatrie*, 1988,43, 3, p 205-207.
- [66] CATHELIN G. Coma hyperosmolaire hyperglycémique des diabétiques. EMC : Glandes endocrines, 1988, 96° numéro spécialisé, 10366 H 30, p 1-13.
- [67] CHARLES M.A., DANFORTH E. NonKetoacidotic hyperglycemia and coma during intervenous diazoxide therapy in uremia. *Diabetes*, 1971, 20, p 501-503.
- [68] SELAM J L. Cétoacidose diabétique. *Encycl. Méd. Chir (Elsevier, Paris), Endocrinologie-nutrition*, 10-366-H-10; 1997, 6p.D
- [69] SELAM J L. Complications métaboliques aiguës du diabète (acidocétose, hypoglycémie, hyperosmolarité, acidose lactique). *Rev. Prat. (Paris)*, 2000, 50: 443-448
- [70] CHUPIN M., CHARBONEL B., DUBIN B., REMI J.P., GUILON J. Profil hormonal et métabolisme du coma hyperosmolaire diabétique. Réponse in sulinique au tolobutamide I.V. *Diabete Metab.*, 1978, 4, P 243-247.
- [71] CLUMECK N., DETROYER A., NAEIJE R., SOMMERS G., SMEKENS L., BALASSE E.O. Treatment of diabetic coma with small intravenous insulin blouses. *Br.Med. J.*, 1976, P 394-396.

- [72] COLLINS J.V., HARRIS P.W.R. NonKetotic acidotic diabetic coma. *Postgrad.Med.J.*, 1971, suppl.Jun., P 388-398.
- [73] ARIEFF AI, MASSRY SG. Causes and treatment of non-ketotic hyperosmolar coma. *Med Times* 1972; 100 (4):65-73.
- [74] CHUNG ST, PERUE GG, JOHSON A, YOUNGER N, HOO CS, PASCOE RW, BOYNE MS. Predictors of hyperglycémie crises and their associated mortality in Jamaica. *Diabetes Res Clin Pract* 2006.
- [75] CRAPO L.M, REAVEN G. Hyperosmolar nonketotic diabetic coma. *Médical Grand Rounds*, 1984, 2, 4, p 344-356.
- [76] TAKAIKE H.; UCHIGATA Y.; IWASAKA N.; IWAMOTO Y. Transient elevation of liver transaminase after starting insulin therapy for diabetic ketosis or ketoacidosis in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2004, 64: 27-32
- [77] CURTIS J., HERRIGAN F., AHEARN D., VLER G. Chlorthalidone-induced hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma. *JAMA.*, 1972, 220, p 1592-1593.
- [78] CZIRAKI L. Coma hyperosmolaire sans cétoacidose et affection du pancreas. *Nouvelle Presse Médicale*, 1973, 2, 24, p 1673.
- [79] UMPIERREZ G E.; MURPHY M B.; KITABCHI A E. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome. *Diabetes Spectrum*, 2002, 15 (1): 28-36
- [80] TA HILLER, L'ABBE D, BARRETT EJ. Hyponatrémie: évaluer le facteur de correction de l'hyperglycémie. *J Am Med* 1999; 106:399-403
- [81] TCHERTKOFF V, NAYAK SV, KAMATH C, SALMON MI. Hyperosmolar non-ketotic diabetic coma: vascular complication. *J Am Geriatr Soc* 1974; 22 (10):462-6.
- [82] DEROT M., ASSAN R., ROSSELIN G., TCHOBROUTSKY G. Coma par hyperosmolarité chez le diabétique. *In journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu*, 1964, Flammarion, Paris, 1964, p 49.
- [83] SALA J, MASIA R. GONZALEZ DE MOLINA FJ. ET AL, REGICOR INVESTIGATORS. Short-term mortality of myocardial infarction patients with diabetes or hyperglycaemia during admission. *J Epidemiol CommuniTy Health*. 2002; 56: 707-712
- [84] DI BENEDETTO R.J., CROCCO J.A., SOSCIA J.L. Hyperglycémie non ketotic coma. *Arch Intern .Med.*, 1965, 116, p 74-82.
- [85] MALMBERG K. NORHAMMAR A, WEDEL H. RYDEN L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction; long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DiGAMI) study. *Circulation*. 1999; 99; 2626-2632.
- [86] DORCHY H., PARDOU A., WEE MAES I., LOEB H. Coma hyperosmolaire acidocétosique sans cétonurie initiale : évolution favorable. *Pédiatrie*, 1975, 30, 1, p19-27.
- [87] VAN DEN BERGHE G, WOUTERS P, WEEKERS F, VERWAEST C, BRUYNINCKX F, SCHETZ M, VLASSELAERS D, FERDINANDE P, LAUWERS P, BOUILLON R. Intensive insulin therapy in the surgical intensive care unit. *N Engl J Med.*, 2001, 345:1359-1367.

- [88] RONDEPIERRE P, HAMON M, LEYS D, LECLERC X, MOUNIER-VEHIER F, GODEFROY O, et al. Thromboses veineuses cérébrales : étude de l'évolution. *Rev Neurol* 1995; 151: 100-4.
- [89] DRESCHFELD J. Diabetic coma. *Br.Med.J.* 1886, 2, p 358-362.
- [90] MILANDRE L, LABBE L. Thromboses veineuses cérébrales. *La Revue du Praticien* 1998; 48: 158-63.
- [91] ARIEFF A, CAROLL H. Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: clinical features, pathophysiology, renal fonction, acidbase balance, plasma cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medecine* 1972; 51:73-94.
- [92] EHRLICH R.M., BAIN H.W. Hyperglycemia and hyperosmolarity in an 18 month old child. *N. Engl. J. Med.*, 1967,276, p 683-684.
- [93] WAHAB NN, COWDEN EA, PEARCE NJ, GARDNER MJ, MERRY H, COX JL, ICONS INVESTIGATORS. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40 :1748-1754
- [94] EDER P.J.,HOWARD N.J., ROSENBERG A.R. Nonketitic hyperosmolar diabetic pre-coma due to pancreatitis in a body on continous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* ,1986, 44,4, p 355-357.
- [95] FOO K. COOPER J, DEANER A, et al. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Wrtart.* 2003; 89: 512-516.
- [96] FEIG P., MAC CURDY D.K. The hypertonic state. *N. Engl. J. Med.*, 1977, 297, 26, p1444-1454.
- [97] HAZEM JAOUAR et coll. Syndrome d'hyperglcémie hyperosmolaire. *Médecine thérapeutique, Revue : Comas diabétiques.* , Juin - Août 2002, Volume 8, Number 4, 181-7
- [98] FENN M. Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic diabetes. *The New Zealand Nursing journal*, 1986, February, p 18-20.
- [99] FERNANDEZ F., HUGHES E.R. Nonketotic hyperosmolar diabetic coma in an enfant. *J.Pediatr.*, 1974, 84, p 606-607.
- [100] 44-LOKROU A.; ZOHOU-GUEYE C. L'Acidocétose Diabétique en Côte-d'Ivoire. Etude d'une population féminine homogène au CHU Treichville. Proposition d'une stratégie thérapeutique adaptée à l'Afrique. *Rev. Franç. d'Endocrinol Clin*, 1995, 36(6): 565-570
- [101] DAUJAT; BOUDON. Acidocétose Diabétique. *PUMA Protocoles d'Urgences Médicales Actualisés*, n°7, 2001, Dr GRANGE Editeur
- [102] GHOMARI H. Les complications du diabète chez l'enfant. *Espérance Médicale*, Juin 1998, N° hors série : 24-27
- [103] FONSECA V., PHAR D.N. Hyperosmolar nonketotic diabetic syndrome precipitated by treatment with diuretics. *Br.Med.J.*,1982, 284, p 36-37.
- [104] CHIASSON J L.; ARIS-JILWAN N.; BELANGER R.; BERTRAND S.; BEAUREGARD H.; EKOE J M.; FOURNIER H.; HAVRANKOVA J. Diagnosis and Treatment of Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMJA.*, April 1, 2003, 168 (7): 859-866

- [105] FOSTER D. Insulin deficiency and hyperosmolar coma; *Advances in Internal Medicine*, 1974, 19, p 159-173.
- [106] ABABOU M R. Traitement en pratique In : Diabète : manuel pratique à l'intention des médecins. *Imprimerie NAJAH El JADIDA , Casablanca, 1<sup>ère</sup> édition 2001, P : 60-74*
- [107] ENBERG R., KOSNIK E.J., SOTOS J. F. Hyperglycemic coma after supracellar surgery. *N.Engl.J.Med.*,1980, 303, 15, P 363-365.
- [108] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, Hyperglycemic Crises in Diabetes. *Diabetes Care*, January 2004, 27, Supplement 1: S94-S102 [109] JOUDA F. L'Acidocétose Diabétique (à propos de 389 cas) *Thèse Médicale, Casablanca, 1990, N°170*
- [110] KITABCHI A E.; UMPIERREZ G E.; MURPHY M B.; BARRETT E J.; KREISBERG A.; MALONE J I.; WALL B M. Management of Hyperglycemic Crises in Patients with Diabetes. *Diabetes Care*, January 2001, 24 (1): 131-153
- [111] LEDOYEN S. ; PERLEMUTER L. Complications métaboliques aiguës du diabète sucré. Impact internat : *Endocrinologie et Nutrition*, 1999, N°332: 59-
- [112] FUJIKAWA L. Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma. A complication of shorten systemic cortico-steroid use. *Ophthalmology*, 1983,90,10, p 1239-1242.
- [113] VAN DEN BERGHE G, WOUTERS PJ, BOUILLON R, WEEKERS F, VERWAEST C, SCHETZ M, ET AL. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003;31:359-66
- [114] MONABEKA H G.; BOUENIZABILA E.; MBADINGA-MUPANGU.; MOYEN G. Prévalence des complications du diabète sucré chez l'enfant et l'adolescent, au Congo. *Rev. Franç d'Endocrinol Clin*, Janvier-Février 1999, 40 (1):75-78
- [115] ELLEUCH K. Traitement des décompensations diabétiques. Septième Journée de l'Aide Médicale Urgente « JAMU 2002 » : 81-96, 116-JOUIRI R.
- [116] Prise en Charge du Diabétique en Décompensation : Aux Urgences de l'Hôpital Hassan II de Khouribga. *Thèse Médicale, Casablanca, 2001, N°320*
- [117] GATZIOS S. Le coma hyperosmolaire non cétosique. A propos de 15 observations Thèse Nice, 1989, 6510.
- [118] DAUJAT; BOUDON. Acidocétose Diabétique. *PUMA Protocoles d'Urgences Médicales Actualisés*, n°7, 2001, Dr GRANGE Editeur
- [119] GENARY F.J. Serum osmolarity. *N. Engl. J. Med.* 1984, 310, p 102-105.
- [120] TAHBOUB I.; SHALAN J B H. Diabetic ketoacidosis in southern Jordan: a five-years experience, *Eastern Mediterranean Health Journal*, September-November 2000, 6, Issue: 5/6: 1035-1038
- [121] GERICH J.E., PENHOS J.C., RECENT L. Metabolic consequences of hyperosmolarity. *Clin.Research*, 1970, 18, p 87.
- [122] GERICH J. E ., MARTIN N.M., RECENT L. Clinical and metabolic characterisis of hyperosmolar non Ketotic coma. *Diabetes* ,1971, 20, p 228-238.
- [123] GERICH J.E., PEHNOS J. C. ,GUTMAN R.A. ,RECENT L. Effects of dehydration and hyperosmolarity on glucose, free fatty acid and ketotic body metabolism in the rat. *Diabetes*, 1973,22, p 264-271.

- [124] GERMAIN P., REMY G., HINCELIN J.P., DEVILLET J., STRADY A. Les comas hyperosmolaires chez le diabétique. *Cahier de Médecine*, 1972, 13,8, p 555-56.
- [125] GILL G.V. Hyperosmolar nonketotic coma. *Practical Diabetes*, 1985,2,3, p30-35.
- [126] CHIASSEON JI, CNAJ, 2003, complications métaboliques du diabète
- [127] CARROLL P, MATZ R. Diabète non contrôlé chez les adultes: l'expérience dans le traitement de l'acidocétose diabétique et le coma hyperosmolaire non cétosique avec la dose d'insuline-bas et un régime de traitement uniforme. *Diabetes Care* 1983; 6:579-85
- [128] NUGENT BW. Hyperosmolar hyperglycemic state. *Emerg Med Clin North Am.* Hyperosmolaire état hyperglycémique. *Emerg Med Clin North Am.* Aug 2005;23(3):629-48,
- [129] TRENCE DL, HIRSCH IB. DL TRENCE, IB HIRSCH. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus type 2. *Endocrinol Metab Clin North Am* . crises hyperglycémiques dans le diabète sucré de type 2. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Dec 2001;30(4):817-31.
- [130] GOLDMAN S. L. Hyperglycemic hyperosmolar coma in a 9-month-old-child. *Am. J. Dis. Child.*, 1979, 133, p 181-183.
- [131] GOMEZ-BALA GUER M. Non ketotic hyperosmolar diabetic decompensation caused by hyperthyroidism. An infrequent fact (letter). *Med., Clin. (Barc.)*, 1990,94, 3, p 116-117.
- [132] GORDON E.E. Experimental hyperosmolar diabetic syndrome: Ketogenic response to medium chain triglycerides. *Diabètes*, 1975, 24, p 301-306.
- [133] REUNAUULT A, L'HER E, BOLES JM. Coma hyperosmolaire. In : Dhainaut C, Perret, Eds. *Traité de réanimation médicale*. Paris : *Flammarion* ; 1998. p. 383-5.
- [134] GRACE TED M.D. Hyperosmolar nonketotic diabetic coma. *American Family Physician* , 1985, 32, P 119-125.
- [135] GRANT C., WATLOW C. Focal epilepsy in diabetic nonketotic hyperglycemia. *Br. Med. J.*, 1985, 290, p 1204-1205.
- [136] GRINIER J. L. Coma hyperosmolaire XXIIIe Congrès annuel de l'association Européenne pour l'étude du diabète, 1987, Sept., p 63-72.
- [137] MATZ R. Hyperosmolaire du diabète nonacidotique (HNAD). Dans: Porte D, RS Sherwin, Ellenberg Rifkin H, M, eds. *Ellenberg et du diabète sucré Rifkin. 5e éd. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1997: 845-60*
- [138] GUILLON J., NICOLAS F., HABERT C., SOURON R. Reflexions sur les comas hyperosmolaires chez les diabétiques. A propos de 6 observations. *J. Med. Nantes*, 1964, 4, p59.
- [139] GUILLON J., CHARBONNEL B., BARON D., CHUPIN M. Comas hyperosmolaires. *Journées de diabétologie de l'hôtel -Dieu, Flammarion* , Paris, 1975, p 211-221.
- [140] CHIASSEON J L.; ARIS-JILWAN N.; BELANGER R.; BERTRAND S.; BEAUREGARD H.; EKOE J M.; FOURNIER H.; HAVRANKOVA J. Diagnosis and Treatment of Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMJA.*, April 1, 2003, 168 (7): 859-866

- [141] MIRAS-MIRAKIAN P.; FIMBEL S.; PUGEAT M. Complications métaboliques aiguës du diabète (acidocétose, hypoglycémie, hyperosmolarité) : Etiologie, physiopathologie, diagnostic, traitement d'urgence de l'acidocétose avec la posologie. *Rev. Prat. (Paris)*, 1993, 43 (5): 621-626
- [142] GAUTIER J F. Acidocétose diabétique. In : *Protocole 2002:Urgences, Plans et Schémas Thérapeutiques, Editions L & C* :121-124
- [143] RHEEDER P.; STOLK R P.; GROBBEE D E. Ethnic differences in C-peptide levels and anti-GAD antibodies in South African patients with diabetic ketoacidosis. *Q J Med*, 2001, 94: 39-43
- [144] SAFI-EDDINE S. Acidocétose Diabétique. *Thèse Médicale, Casablanca, 2002, N°45*
- [145] OUEDRAOGO M.; OUEDRAOGO S M.; OUEDRAOGO A S.; ZOUBGA A Z.; OUEDRAOGO G.; DRABO Y J. Place des complications respiratoires dans les complications aiguës du diabète sucré au Centre Hospitalier National YALGADO OUEDRAOGO. *Médecine d'Afrique Noire*, 2001, 48 (6): 254-256
- [146] HAYEK A., BRYANT P.D., WOODSIDE W.F. Hyponatremia induces hyperglycemia and a fatty liver. *Metabolism Clinical and Experimental* , 1983, XXXII,1.
- [147] BRINGER J. Le diabète du sujet âgé. *Ann. Endocrinol.*, 2003, 64 (4): 354-356
- [148] ROSENBLOOM A L.; HANAS R. Diabetic Ketoacidosis (DKA): Treatment Guidelines. *Clinical Pediatrics*, May 1996 : 261-266
- [149] HELLER T.D. Peritonitis in hyperosmolar diabetic coma. *Br.Med .J.*, 1971, 5744, p 439.
- [150] QUINN N D.; HARDERN R D. Emergency management of diabetic ketoacidosis in adults, *Emerg Med J.*, 2003, 20: 210-213
- [151] HOBIN F.F. Diabetic hyperosmolar non Ketoacidotic coma complicated by mesenteric thrombosis. *Jour.Florida*, 1973, M.A.,60, p 25.
- [152] WAGNER A. ; RISSE A. ; BRILL HL. ; WIENHAUSEN-WILKE V.; ROTTMANN M.; SONDERN K.; ANGELKORT B. Therapy of Severe Diabetic Ketoacidosis: Zero-mortality under very-low-dose insulin application. *Diabetes Care*, 1999, 22 (5): 674-677
- [153] WELCH B J.; ZIB I, Case Study: Diabetic Ketoacidosis in Type 2 Diabetes: "Look Under the Sheets" *Clinical Diabetes*, 2004, 22: 198-200
- [154] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, Hyperglycemic Crises in Patients with Diabetes Mellitus. *Clinical Diabetes*, 2001, 19 (2): 82-90
- [155] JACKSON W.P.U. Acricatal appraisal of mechanisms concerned in nonKetotic hyperosmolar diabetic coma. *Postgrad. Med. J.*, 1971, 47, suppl. Juin, p 399-402.
- [156] JOSHI N.; CAPUTO G.; WEITEKAMP M R.; KARCHMER A W. Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*, 16 December 1999, 341 (25): 1906-1912
- [157] JACOBSON R. Hyperglycemia and hyperosmolarity in a brittle diabetic with thyrotoxicosis. *Diabetes*,1970, 19, p 70-71.
- [158] YOUNIS N.; AUSTIN M J.; CASSON I F. A respiratory complication of Diabetic Ketoacidosis. *Postgrad Med J*, December 1999, 75: 753-754

- [159] JOFFE B.I., SEFTEL H.C., GOLDBERG R., VANAS M., KRUT L., BERSONE I. Factors in the pathogenesis of experimental nonketotic and Ketoacidotic diabetic stupor. *Diabetes*, 1973, 22, p 653-657.
- [160] JOFFE B.I., GOLDBERG R.B., KAUT L.H., SEFTEL H.C. Pathogenesis of nonketotic hyperosmolar diabetic coma. *Lancet*, 1975, I, p 1069-1070.
- [161] ELLRODT A. Acidocétose et cétose sans acidose chez le diabétique. In : Urgences Médicales, Edition 2001-2002, P : 411-414
- [162] JOHN N. The hyperosmolar state. *N.Engl. J. Med.*, 1974, p 1181-1187.
- [163] JOHNSON R.D., CONN J. W., DYKMAN C.J., PAK S., STAR J. I. Mechanism and management of hyperosmolar coma without Ketoacidosis in the diabetic. *Diabetes*, 1969, 18, p 111.
- [164] JOOSTEN R., FRANCK M., HORNCHEM M., BERTRANS J. Hyperglycemic nonketotic coma. *European J. of Pediatrics*, 1981, 137, p 233- 236.
- [165] Halperin M.L., Mardsen P.A., Singer G.G. 1985. Can marked hyperglycemia occur without ketosis *Clin Invest Med* 8 : 253-256
- [166] POPE D.W., DANSKY D. 1989. Hyperosmolar hyperglycemic non ketotic coma. *Emerg Med Clin North Am* 7 : 849-857.
- [167] L METAB, 1992; 21:415-32
- [168] PALEVSKY PM, BHAGRATH R, GREENBERG A. Hyponatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 1996; 124: 197-203.
- [169] KELLER U., BERGER W., RITZ R., TRUOG P. Course and prognosis of 86 episodes of diabetic coma. *Diabetologia*, 1975, 11, 93, p 93-99.
- [170] FEIG PU, MAC CURDY DK. The hypertonic states. *N Engl J Med* 1977; 297: 1444-54.
- [171] ICHAI C, PHAM-HUNG G, KAIDOMAR M, GRIMAUD D. Hyperosmolarités plasmatiques en réanimation chirurgicale. In: *SFAR: Conférences d'actualisation. Paris: Masson*, 1992: 591-611.
- [172] KHARDORI R., SOLER N.G. Hyperosmolar hyperglycemic nonKetotic syndrom. Report of 22 cases and brief review. *Am. J. Med.*, 1984, 77, p 899- 904.
- [173] KIFFER B., MARCHAL C., VIDALLET M. Coma hyperosmolaire avec hyperglycémie sans cétose chez un nourrisson. *Rev. Pédiat.*, 1969, 5, p 117-123.
- [174] ADROGUE HJ, MADIAS NE. Aiding fluid prescription for the dysnatremias. *Intens Care Med* 1997; 23: 309-16.
- [175] ENGLISH P, WILIAM G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 2004; 80 (943):253-61
- [176] HILLIER TA, ABBOTT RD, BARRETT EJ. Hyponatremia : evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999; 106 : 399-403.
- [177] KOGUT M.D., LANDING B.H. Coma and hyperglycemia in the absence of Ketonemia in a 12 year-old-boy. *Am. J.Dis.Child.*, 1967, 114, p 676-683.

- [178] SOLOMON LR, LYE M. Hyponatremia in the elderly patient. *Gerontology* 1990; 36: 171-9.
- [179] KOLIN M. Hyperosmolar hyperglycemic nontoxic coma. *J.Em.Nurs.* 1977, 3, p 15-17.
- [180] ADROGUE HJ, MADIAS NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342 : 1493-9
- [181] ARIEFF A.I., CARROLL H.J. 1972. Non ketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia. Clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine* 51: 73-94.
- [182] ARIEFF A.I., CARROLL H.J. 1974. Cerebral edema and depression of sensorium in non ketotic hyperosmolar coma. *Diabetes* 23: 525-531.
- [183] HALPERIN M.L., GOGUEN J.M., CHEEMA-DHADLI S. 1995. Diabetic emergencies. In : Arieff A.I., DeFronzo R.A., eds. Fluid, electrolyte, and acid-base disorders. Churchill Livingstone, New York, 2nd ed, 741-773.
- [184] CRUZ-CAUDILLO J.C., SABATINI S. 1995. Diabetic hyperosmolar syndrome. *Nephron* 69 : 201-215.
- [185] HILLIER T.A., ABBOTT R.D., BARRETT E.J. 1999. Hyponatremia : evaluating the correcting factor for hyperglycemia. *Am J Med* 106 : 399-403.
- [186] LAROCHE CL., CAQUET R., GREGOIRE J., LUSCHEVICI V. Apropos de coma hyperosmolaires du diabète sucré, *Semaine des Hopitaux de Paris*, 1967, 43, p 1471-1489.
- [187] LAVENDERS S., MAC GILL R.J. NonKetotic hyperosmolar coma and furosemide therapy. *Diabetes*, 1974, 23, p 247-248.
- [188] GERICH J.E., MARTIN M.M., RECAN T. 1971. Clinical and metabolic characteristics of hyperosmolar non ketotic coma. *Diabetes* 20: 228-238.
- [190] LESKE J. Hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma. *Journal of Emergency Nursing*, 1984, 10, 3, p 145- 150.
- [191] AYUS J.C., ARIEFF A.I. 1996. Brain damage and postoperative hyponatremia : the role of gender. *Neurology* 46 : 323-328.
- [192] LESTRADET H. Comas avec hyperglycémie sans acidocétose. *E.MC. : Glandes Endocrines* , Tome 4, 10508 A 70 ,p 9-12.
- [193] ARIEFF A, KLEEMAN C. Studies on mechanism of cerebral edema in diabetic comas. Effect of hyperglycemia and rapid lowering of plasma glucose in normal rabbits. *J Clin Invest* 1973; 52: 571-83.
- [194] LIMAS C.J., SAMAD A., STEEF D. Hyperglycemic nonketotic as a complication of steroid therapy. *N.Y.State J.Med.*, 1971, 15, p 1542-1543.
- [195] LINDSEY C .A. Plasma glucagon in nonKetotic hyperosmolar coma. *JAMA.* , 1974, 229, P 1771-1773.
- [196] ARIEFF AI, KLEEMAN CR. Cerebral edema in diabetic comas. Effects of hyperosmolality, hyperglycemia and insulin in rabbits. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:1057-67.

- [197] LOIRAT P., GUELPA G. Hyperosmolarité : Classification et principe de traitement.
- [198] LOTZ M., GERGHTY M. Hyperglycemic, hyperosmolar nonketotic coma in a Ketosis prone juvenile diabetic. *Ann.Int.Med.* 1971, 74, p 1245.
- [199] LUBETZKI J. Les comas diabétiques hyperosmolaires.
- [200] LUBETZKI J., WARNET A. Encéphalopathie métaboliques chez l'enfant. *Revue du praticien*
- [201] CSERR H.F., DEPASQUALE M., PATLAK C.S. 1987. Regulation of brain water and electrolytes during acute hyperosmolarity in rats. *Am J Physiol* 253: F522-F529. France.
- [202] MACAULAY M.B, Hyperosmolar nonketotic diabetes. *Postgrad. Med. J.*, 1971, 47, 546, p 191-196.
- [203] ARIEFF A.I., KLEEMAN C.R. 1973. Studies on mechanism of cerebral edema in diabetic comas : effects of hyperglycemia and rapid lowering of plasma glucose in normal rabbits. *J Clin Invest* 52 : 571-583.
- [204] MACCARIO M. Neurological dysfunction associated with nonketotic hyperglycemia. *Arch.Neurol.*, 1986, 19, p 525-534.
- [205] MACCARIO M., MESSIS C.P. Cerebral edema complicating treated nonketotic hyperglycemia, *Lancet*, 1969, 2, p 352- 353.
- [206] MAC CURDY D.K. Hyperosmolar hyperglycemic non Ketotic diabetic coma. *Med .Clin N.Amer.*, 1970, 54, p 683-699.
- [207] MAC GARRY J.D. New perspectives in the regulation of Ketogenesis. *Diabetes*, 1979, 28, P 517-523.
- [208] RACE J, PENFORNIS A, LEGRELLE M. Coma hyperosmolaire du diabétique. *Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition,10-336-H-30, 1998 : 5p.*
- [209] KITABCHI, ABBAS E. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 131-53.
- [210] MAC LAREN E.H. Coagulation abnormalities in diabetic coma before and 24hours after treatment. *Diabetologia*, 1970, 17, p 345-349.
- [211] BICHET DG, NAWAR T. Régulation de la balance hydrique. In : Offenstadt G, Brunette MG, éd. Désordres acidobasiques et hydroélectrolytiques. Paris : *Arnette Blackwell* ; 1997. p. 2-12.
- [212] MALAISSE W. Etude expérimentale des troubles hydroioniques secondaires à l'hyperglycémie. *Journ .de Diabetologie, Hotel Dieu, 1975 ,111-127.*
- [213] KABIS S. Le coma hyperosmolaire chez l'enfant .A propos d'une observation. *Thèse Med. Tours.*, 1990, n° 47.
- [214] HARNISH MJ, LANGE T, DIMITROV S, BORN J, FEHM HL. Differential regulation of human blood glucose level by interleukin-2 and 6. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113:43-8.
- [215] MARSHALL -GOLDBERG E., SANBAR S.S. Hyperglycemic nonketotic coma following administration of Diantin (Diphenylhydantoin). *Diabetes* ,1969,18, p 101-106.

- [216] TURINA M, FRY DE, POLK JR. HC. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular and molecular aspects. *Crit CareMed* 2005;33:1624-33.
- [217] MATHER H.M. Management of hyperosmolar coma. *J.of the Royal Society of Medecine*, 1980, 73, p 134-138.
- [218] MALCHOFF CD, POHL SL, KAISER DL, CAREY RA. Determinants of glucose and ketoacid concentrations in acutely hyperglycemic diabetic patients. *Am J Med* 1984; 77: 275-85
- [219] FOSTER D.W., Mc GATRY J.D. 1983. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 309: 159-169.
- [220] LINDSEY CA, FALOONA GR, UNGER RH. Plasma glucagon in nonketotic hyperosmolar coma. *JAMA* 1974;229:1771-3.
- [221] GERICH JE, MARTIN MM, REAGAN LL. Clinical and metabolic characteristics of hyperosmolar non ketotic coma. *Diabetes* 1971;20: 228-38.
- [222] CHUPIN M, CHARBONNEL B, CHUPIN F. C-peptide blood levels in ketoacidosis and in hyperosmolar non ketotic diabetic coma. *Acta Diabetol* 1981;18:123-8.
- [223] STEPHENS JM, SULWAY MJ, WATKINS PJ. Relationship of blood acetoacetate and beta-hydroxybutyrate in diabetes. *Diabetes* 1971; 20: 485-9.
- [224] BRATUSCH-MARRAIN B., DEFRONZO R.A. 1983. Impairment of insulin-mediated glucose metabolism by hyperosmolarity in man. *Diabetes* 32: 1028-1032.
- [225] MIRISKI J.A.,HEIMAN J .D.,BROK KAHN R.H. The antiketogenic action of glucose in the absence of insulin. *Amer. J.Physiol.*, 1937-118-p 290-296.
- [226] MIRSKI J.A.,FRANZBLAU A.N., NELSON W.E. The role of excessive carbohydrate intake, in the etiology of diabetic coma. *J.Clin.Endo.*, 1941,1,p 307-313.
- [227] KUMAR S, BERL T. SODIUM. *lancet* 1998; 352: 220-8.
- [228] MONTELEONE J,A, KEEFE D.M. Transient hyperamylasémie and aketotic hyperosmolar acidosis with heat ctroke. *Pediatrics*, 1969, 44,p 737-741.
- [229] MORIN CL., BENVÉR J. Coma par hyperosmolarité. *Union Med.Can.*, Aout 1976, 105,8,p 1174-1180.
- [230] MOSINGER B. Effects of electrolytes on epinephrine stimulated lipolysis in adipose tissue in vitro. *Biochim. Biophys. Acta*, 1967,144, p 556.
- [231] NARDONE D.A., BOUMA D.J. Hyperglycemia and diabetic coma: possible relation ship to diuretic-propranolol therapy. *Southern Medical J.*, 1979, 72, 12, p 1607-1608.
- [232] GENNARI FJ, Serum osmolality. Uses and limitations. *N Engl J Med* 1984; 310:102-5.
- [233] Ichai C., Levraut J., Grimaud D. 1999. Syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire. In : Anesthésie-réanimation du patient diabétique. Collection d'anesthésie, de réanimation et d'urgences. Paris : Masson éd. 141-158
- [234] PILLE J. F, PAILLE M. Le coma par hyperosmolarité chez les diabétiques. *Thèse Med. Lyon*, 1970, n° 194 et 195.

- [235] McDonnell CM, Pedreira CC, Vadamalayan B, Cameron FJ, Werther GA. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolarity and hyponatremia: are high-carbohydrate drinks worsening initial presentation? *Pediatr Diabetes* 2005; 6:90-4.
- [236] Fournier SH, Weinzimer SA, Katz LE. Hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic syndrome in children with type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005;6:129-35.
- [237] Mandal AK, Saklayen MG, Hillman NM, Market RJ. Predictive factors for high mortality in hypernatremic patients. *Am J Emerg Med* 1997;2:130-2
- [238] PARTIENTE R., BIGNON J., LIOT F., LABRAM C., CHRETIEN J., BROUET G. Coma diabétique avec hyperosmolarité sans acidocétose associé à une pancréatite aiguë nécrosante. A propos de 2 observations. *Bull.Mens.Soc .Med .Hop., Paris, 1965,116, p 897-906.*
- [239] PATON R. C, Haemostatic changes in diabetic coma. *Diabetologia*, 198, 21, p 172-177.
- [240] PESTERE P. Aspects actuels des comas acidocétosiques et hyperosmolaires. *Thèse Med. Rouen, 1989, n° 18.*
- [241] HAYASHI M, SASAKI S, TSUGANEZAWA H, MONKAWA T, KITAJIMA W, KONISHI K, et al. Role of vasopressin V2 receptor in acute regulation of aquaporin-2. *Kidney Blood Press Res* 1996; 19: 32-7.
- [242] PLAUCHU M., PALLARD P., MALLURET J., NOEL P., DE MONGOLFIER R. Un nouveau type d'état d'hyperosmolarité plasmatique ou de coma hyperosmolaire déclenché par les corticoïdes, chez un diabétique latent porteur d'une lymphose. *Lyon Med.*, 1967, 217, p 1921-1932.
- [243] SCOTT A. Hyperosmolar hyperglycaemic syndrome. *Diabet Med* 2006; 23: 22-4.
- [244] PODOLSKY S. Potassium depletion in diabetic ketoacidotic and in hyperosmolar nonketotic coma. *Diabetes*, 1973, 22, p 229.
- [245] PODOLSKY S. Hyperosmolar nonketotic coma in elderly diabetic. *Med. Clin. North Am.*, 1978, 62, p815-828.
- [246] MATZ R. Hyperosmolar non-acidotic diabetes (HNAD). In: Porte D, Sherwin RS eds. *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus: theory and practice*, 5ed. Stamford, CT: *Appleton and Lange* 1997 : 845-60.
- [247] PODOLSKY S. Hyperosmolar nonketotic coma: underdiagnosed and undertreated. In podolsky s. (Ed.) *Clinical Diabetes: modern Management*, N. York: *Appleton Century Crofts*, 1980, p 209-236.
- [248] Drescheld J. *Br Med J* 1886; 2: 358-63.
- [249] PODOLSKY S. The elderly cardiac patient : typical candidate for hyperosmolar nonketotic diabetic coma. *Practical cardiology*, 1981, 7, p 91-100.
- [250] Borra SI, Beredo R, Kleinfeld M. Hyponatremia in the aging: causes, manifestations and outcome. *J Natl Med Assoc* 1995;87:220-4.

- [251] PORTER A., CHTELAIN P., GAILLARD B., IRR P., PORTIER C. Coma hyperglycémique sans cétose avec déshydratation, depletion chlorosodique et potassique, après traitement par salidiurétiques chez des malades non diabétiques. *Sem. Hop., Paris*, 1968, 44, p 399-401.
- [252] POSNER J., PLU F. Spinal fluid and neurological symptoms in systemic acidosis. *N. Engl. J. Med.*, 1967, 277, p. 605-613.
- [253] POTTER D.J. Death as a result of hyperglycemia without ketosis :a complication of hemodialysis. *Ann.Intern.Med.*, 1966,64, p 399-401.
- [254] PRETE A. Essai de synthèse sur le coma hyperosmolaire chez le diabétique. *Thèse Med.*, Paris VII Xavier Bichet ,1980.
- [255] Rimaillho A, Riou B, Dadez E, Richard C, Auzépy P. Prognostic factors in hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Crit Care Med* 1986; 14:552-4.
- [256] Rubin HM, Kramer R, Drash A. hyperosmolality complicating diabetes mellitus in childhood. *J Pediatr* 1969;74:177-86.
- [257] RAJA R.M., MORES J.G., KRAMER M.S. Hyperosmotic coma complicating peritoneal dialysis with sorbitol dialysate. *Ann. Int.Med.*, 1970, 73, 6, p 993-994.
- [258] REVILLET J. Coma chez une diabétique sans acétonurie. *Lyon Med.* , 1914, 122, p 815-816.
- [259] RIMAILHO A., RIOU B., DADEZ E., RICHARD C., AUZÉPY Ph. Prognostic factors in hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Critical care Med.*, 1986, 14, p 552-554.
- [260] RIMAILHO A., LAMPL E. Le coma hyperosmolaire de l'adulte. *Revue du Praticien*, 1987, 37, 5, p 191-196.
- [261] Hamblin PS, Topliss DJ, Chosich N, Lording DW, Stockigt JR. Deaths associated with diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. 1973-1988. *Med J Austr* 1989;151:441-4.
- [262] ROBILLARD R. Les comas diabétiques hyperglycémiques par hyperosmolarité sans acidocétose. *Union médicale du Canada*, 1973, 102, p 1308-1311.
- [263] BORRA SI, BEREDO R, KLEINFELD M. Hyponatremia in the aging: causes, manifestations and outcome. *J Natl Med Assoc* 1995; 87:220-4.
- [264] PINIES JA, CAIRO G, GAZTAMBIDE S, VAZQUEZ JA. Course and prognosis of 132 patients with diabetic non ketotic hyperosmolar state. *Diabetes Metab* 1994; 20:43-8. Fact PC.
- [265] KHANDORI R, SOLVER NG. Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic syndrome. Report of 22 cases and brief review. *Am J Med* 1984; 77 (5): 899-904.
- [266] ROSENTHAL N.R. An assessment of insulin action in hyperosmolar hyperglycemic nonketotic diabetic patients.
- [267] SMALL M, ALZAID A, MACCUISH AC. Diabetic hyperosmolar non-Ketotic decompensation. *Q J Med* 1988 ; 66 (251)-7.
- [268] WACHTEL TJ, SILLIMAN RA, LAMBERTON P. Prognostic factors in the diabetic hyperosmolar state. *J Am Geriatr Soc* 1987;35 (8) : 737-41.

- [269] SALLERAS J.P., BOULARAN A.,SEIGNOT P.,CHATEAU J.,COUZIGOU SUSI P. Coma hyperosmolaire au cours du traitement par le lithium. *Nouvelle Presse Médicale*, 1981, 10,3, p 180.
- [270] SAMANTA A. Management of the acutely ill diabetic patient. *Intensive Care Nursing* .,1986,1, p 194-203.
- [271] SAMENT S., SCHWARTZ M.B. Severe diabetic stupor without Ketosis. *South Afr.Med. J.*, 1957,31,p 839-894.
- [272] SAVAGE J.M., SLATTERY C. Hyperosmolar nonketotic hyperglycemia during oral diazoxide therapy of prolonged hyperglycemia in infancy. *Ulster Medical Journal*, 1977, 46, 2, p 123- 126.
- [273] SAUDEK CD, PR BOULTER, RH KNOPP, RA ARKY. Sodium retention accompanying insulin treatment of diabetes mellitus. la rétention de sodium accompagnement traitement à l'insuline du diabète sucré. *Diabetes* 1974;23:240-6.
- [274] Matz R. hyperosmolaire du diabète nonacidotic (HNAD). In: Porte D, Sherwin RS, Ellenberg M, Rifkin H, eds. Dans: Porte D, RS Sherwin, Ellenberg Rifkin H, M, eds. Ellenberg and Rifkin's Diabetes mellitus. Ellenberg et du diabète sucré Rifkin. 5th ed. 5e éd. Stamford, Conn.: Appleton & Lange, 1997:845-60. Stamford, Connecticut.
- [275] MATZ ROBERT, MD, Mount Sinai School of Medicine de l'Université de la ville de New York, New York City, New York. Management of HHS.
- [276] VIRKKUNEN J, HEIKKINEN M, LEPANTALO M, MESANJO R, SALENIUS JP; Finnvasc Study Group. Diabetes as an independent risk factor for early postoperative complications in critical limb ischemia *J Vasc Surg.* 2004; 40 (4): 761-7.
- [277] SELTZ H.S, HARRIS V.L. Exhaustion of insulinogenic reserve in maturity-onset diabetic patients during prolonged and continuous hyperglycemic stress. *Diabetes*, 1964,13, p -13.
- [278] Piriou V,Feugier P, Granger S, Gueugniud PY. (Ischemia of the lower limbs: anesthesia and intensive care).*Ann Fr Anesth Reanim* 2004; 23 (12): 1160-74
- [279] SHIN B, JOSEPH S.I.Hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma following diazoxide anesthesia and operation.*Anesth. Analg.*, 1977,56, p 506- 508.
- [280] SIMON M.HISPEL J.P.,CRESSY G.et coll Les comas hyperosmolaires du diabète sucré.A propos de 21 cas personnels.*Sem.Hop.Paris*, 1972, 48, p 3099-3110
- [281]Van Damme H,Limet R.(Acute limb ischemia: clinical, diagnostic and therapeutic aspects) . *RevMed Liege* 2005; 60 (4): 247-54.
- [282]\_Pinies JA, Cairo G, Gaztambide S, Vazquez JA.\_Course and prognosis of 132 patients with diabetic non ketotic hyperosmolar state. *Diabete Metab* 1994; 20:43-8.
- [283] SKRHA J .,PAV J., SVACINA S., SRAMKOVA J.,HILGERTOVA J.Glucose metabolism in a patient with insulinoma complicated by hyperosmolar nonKetotic state.*Diabetic Med.*, 1990, p 361-363.

- [284] SMALL M., MAC CUISH A.C. The hyperglycemic hyperosmolar nonketotic Syndrome. *Scottish Medical Journal*, 1987, 32, 2, p 35-37.
- [285] BOLK J, VAN DER PLOEG T, CORNEL JH, ARNOLD AE, SEPERS J, UMANS VA. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2001; 79:207-214.
- [286] NORHAMMAR A, TENERZ A, NILSSON G, HAMSTEN A, EFENDIC S, RYDEN L, MALMBERG K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002, 359: 2140–2144
- [287] Chiasson J, Aris-Jilwan N, Belanger R, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Can Med Assoc J* 2003; 168(7):859–66.
- [288] CAPES SE, HUNT D, MALMBERG K, GERSTEIN HC. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2002; 359 : 773–778
- [289] SOSKIN J, LEVINE R. A relationship between the blood sugar level and the rate of sugar utilisation affecting the theories of diabetes. *J. Physiol.*, 1937, 921, p761.
- [290] SOTOS J.F., DODGE P.R., TALBOTT N.B. Studies in experimental hypertonicity. Hypertonicity of body fluids as a cause of acidosis. *Pediatr.*, 1962, 30, p 180.
- [291] Ennis ED, Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar syndrome. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, editors. *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 326–47.
- [292] STAHLMAN G.C., AUERBACH P.S., STRICKLAND W.G. Neurologic manifestations of nonketotic hyperglycemia. *J. of the Tennessee Med. Assoc.*, 1988, 81, 2, p 77-80.
- [293] SUDRE Y., BECQ-GIRAUDON B., SUTEAU M. Le coma hyperosmolaire du diabétique. *Sciences médicales*, 1974, 5, p 311-318.
- [294] SYPNIEWSKI E. Hyperosmolar hyperglycemic non ketotic coma in a patient receiving home total parenteral nutrient therapy. *Clinical pharmacy*, 1987, 6, 1, p 69-73.
- [295] TASKER P.R. NonKetotic diabetic precoma associated with high-dose furosemide therapy. *Br. Med. J.*, 1976, 1, p 626- 627.

- [296] TCHENKOFF V. Hyperosmolar nonketotic diabetic coma: vascular complications. *J. of the American Geriatrics society*, 1974, 22, p 462-466.
- [296] Matz R. Quelle est le risque d'œdème cérébral chez les adultes avec l'acidocétose diabétique ? *J Crit Illn* 1996;11:768-72. *Illn Crit J* 1996; 11:768-72.
- [297] American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S94-102.
- [298] Foster D.W., Mc Garty J.D. 1983. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 309: 159-169.
- [299] TOLLEFSON G., LESAR T. NonKetotic hyperglycemia associated with loxapine and amoxapine: case report. *J. Of clinical Psychiatry*, 1983, 44,9, p 347-348.
- [301] TURIN B.P., DUCKWORTH W.C., SOLOMON S.S. Simulated hyperglycemic hyperosmolar syndrome: impaired insulin and epinephrine effects on lipolysis in the isolated rat fat cell. *J. of Clinical Investigations*, 1979, 63, p 403-409.
- [302] TUTIN M., GUYGRAND., BOUR H. Le coma hyperosmolaire chez le diabétique. *Revue du Praticien*, 1970, tome XX, 31, p 5039-5044.
- [310] VINIK A., SEFTEL H., JOFFE B.I. Metabolic findings in hyperosmolar nonketotic diabetic stupor. *Lancet*, 1970, 2, p 797-799.
- [313] WACHTEL T.J., SILLIMAN R.A., LAMBERTON P. Predisposing factors for the diabetic hyperosmolar state. *Arch. of Internal Medicine*, 1987, 147, 3, p 499-501.
- [323] WHELTON M.J. Hyperosmolar nonketotic coma: particular reference of vascular complications. *Br. Med. J.*, 1971, 1, p 85-86.
- [324] WIELAND O. Ketogenesis and its regulation. *Adv. Metab. Disorders*, 1968, 3, p 1-47.
- [328] WINTERS B. Nursing complications of hyperosmolar coma. *Heart and Lung*, 1983, 12, 4, p 439-446.
- [332] YAMASHIRO Y., YAMAMOTO T., MAYAMA H. Non Ketotic hyperosmolar coma in two diabetic children. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 1981, 70, 3, p 337-340.
- [333] ZBOJAN J. Hyperosmolar hyperglycemic coma in a 10-year-old patient. *Cesk. Pediatr.*, 1990, 45, 1, p 21-23 (Engl. Abstr).
- [334] ZERBE R.L., VINICOR F., ROBERTSON G.L. Plasma vasopressin in uncontrolled diabetes mellitus.

- [335] ZIERLER K.L., RABINOWITZ D. Effect of very small concentrations of insulin on forearm metabolism. Persistence of its action on potassium and free fatty acids without its effects on glucose. *J. Clin. Investigations*, 1964, 43, p 950-951.
- [336] GANADA O P. Lipoatrophy, Lipodystrophy and Insulin Resistance. *Ann. Int. Med.*, 15 August 2000, 133 (4): 04- 305
- [337] OUEDRAOGO M.; OUEDRAOGO S M.; BIRBA E.; DRABO Y J. Complications aiguës du diabète sucré au Centre Hospitalier National YALGADO OUEDRAOGO. *Médecine d'Afrique Noire*, 2000, 47 (12): 505-507
- [338] HALIMI S. Acidocétose diabétique.  
[www.sante-ujf-grenoble.fr/SANTE/alfediam/Complications](http://www.sante-ujf-grenoble.fr/SANTE/alfediam/Complications)
- [ 339 ] VANELLI M.; CHIARELLI F. Treatment of Diabetic Ketoacidosis in children and adolescents. *Acta Bio Medica*, 2003 74: 59-68
- [340] LEVETAN C. Diabetes Prevention: How About NOW? *Clinical Diabetes*, 2001, 19 (1): 34-38
- [341] MINOT-SKURNIK G. Complications métaboliques aiguës du diabète sucré.  
Collection Inter Med, Editions Vernazobras-Grego, 2003 : 145-151
- [342 ] MOULIK P K.; NETHAJI C.; KAHLEELI A A. Misleading electrocardiographic results in patient with hyperkalaemia and diabetic ketoacidosis. *BMJ*, 7 November 2002, 325: 1346-1347
- [343] TRETJAK M.; VEROVNIK F.; VUJKOVAK B.; SLEMENIK-PUSNIK C.; NOC M.  
Severe Diabetic Ketoacidosis Associated With Acute Myocardial Necrosis.  
*Diabetes Care*, October 2003, 26 (10): 2959-2960
- [344] M. Caroline. Thèse de Médecine : Etude descriptive des patients diabétiques admis en réanimation pour coma hyperosmolaire 2006.
- [345- Kershaw MJ, Newton T, Barrett TG, Berry K, Kirk J. Childhood diabetes presenting with hyperosmolar dehydration but without ketoacidosis: a report of three cases. *Diabet Med* . Kershaw MJ, T Newton, Barrett TG, Berry K, Kirk J. diabète chez les enfants présentant une déshydratation hyperosmolaire sans acidocétose, mais: un rapport de trois cas *Med. Diabet.* May 2005;22(5):645-7. [[Medline](#)] . Mai 2005, 22 (5):645-7. [[Medline](#)]

- [346] Bhowmick SK, Levens KL, Rettig KR. SK Bhowmick, Levens KL, Rettig KR. Hyperosmolar hyperglycemic crisis: an acute life-threatening event in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* . Hyperosmolaire hyperglycémique crise: une vie en danger événement aigu chez les enfants et adolescents atteints de diabète de type 2 *Pract. Endocr.* Jan-Feb 2005;11(1):23-9. [\[Medline\]](#) . Jan-février 2005; (1) :23-9. 11 [\[Medline\]](#)
- [347] Wachtel TJ, Silliman RA, Lamberton P. Predisposing factors for the diabetic hyperosmolar state. *Arch Intern Med* 1987; (3): 499-501.
- [348] Pinies JA, Cairo G, GAZTAMBIDE S, Vazquez J.A. Course and prognosis of 132 patients with diabetic nonketotic hyperosmolar state. *Diabete Metab* 1994; 20 (1): 43-8.
- [349] Paulina B Sergot, MD, Staff Physician, Department of Emergency Medicine, New York University/Bellevue Hospital Center Centre hospitalier de Paulina.  
Hyperosmolar hyperglycemic state. 2010
- [350] SIEBER F E ET AL. Special issues: glucose and the brain *Crit., can, med* 1992, 20: 104-14
- [351] EDVINSON L ET AL. Energy generation in the central nervous system, in cerebral blood flow and metabolism. New-York, raven press. 1993: 153-58.
- [352] CLARKE D.D ET AL. Intermediary metabolism. *Basic neurochemistry. Molecular cellular and medical aspects.* New York. Raven press. 1989, 4 : 541-64.
- [353] A. Lokrou et coll Article .Épidémiologie et facteurs pronostiques des états hyperosmolaires chez le sujet âgé. 2004
- [354] A. Lokrou, N.R. Taki, J. Abodo. Syndrome hyperglycémique hyperosmolaire de diagnostic précoce : présentation et pronostic d'une série observée en Côte-D'ivoire. 2010.
- [355] Maccario M, Messis C, Vastola E. Focal seizures as a manifestation of hyperglycemia without ketoacidosis: a report of seven cases with review of literature. *Neurology* 1965; 15: 195-206
- [356] Brick J, Gutrecht J, Ringel R. Reflex epilepsy and non-ketotic hyperglycemia in the elderly: a specific neuroendocrine syndrome. *Neurology* 1989; 39:394-9.

- [357] Singh B, Strobos R. Epilepsia partialis continua associated with nonketotic hyperglycemia: clinical and biochemical profile of 21 patients. *Ann Neurol* 1980; 8: 155-60.
- [358] Sing B, Gupta D, Strobos R. Non ketotic hyperglycemia and epilepsia partialis continua. *Arch Neurol* 1973; 29: 187-90
- [359]Cochin J, Hannequin D, Delangre T, Guegan Massardier E, Augustin P. Epilepsie partielle continue révélatrice d'un diabète sucré. *Rev Neur* 1994; 150: 239-41.
- [360] Hennis A, Corbin D, Fraser H. Focal seizures and non ketotic hyperglycemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 195-7.
- [361]Lammouchi T, Zoghiami F, BenSlamia L, M Grira, MS Harzallah, Benammou S. Crises épileptiques et hyperglycémie sans cétose. *Neurophysiol Clin* 2004; 34: 183-7.
- [362] Singh B, Strobos R. Epilepsia partialis continua associated with nonketotic hyperglycemia: clinical and biochemical profile of 21 patients. *Ann Neurol* 1980; 8: 155-60.
- [363]Cochin J, Hannequin D, Delangre T, Guegan Massardier E, Augustin P. Epilepsie partielle continue révélatrice d'un diabète sucré. *Rev Neur* 1994; 150: 239-41.
- [367]Whiting S, Camfield P, Arab D, Salisbury S. Insulin-dependent diabetes mellitus presenting in children as frequent, medically unresponsive, partial seizures. *J Child Neurol* 1997; 12: 178-80
- [368]Taieb-Dogui T, Harzallah M, Khelifa K, Dogui M, Benammou S, Jallon P. Crises giratoires répétitives révélatrices d'une hyperglycémie sans cétose. *Neurophysiol Clin* 2002; 32: 254-7.
- [369] Venna N, Sabin T. Tonic focal seizures in nonketotic hyperglycemia of diabetes mellitus. *Arch Neurol* 1981; 38: 512-14
- [370 ]Placidi F, Floris R, Bozzao A, Romigi A, Baviera ME, Tombini M et al. Ketotichyperglycemia and epilepsia partialis continua. *Neurology* 2001; 57: 534-7

- [371]Roberts E, Rothstein M, Baxter C. Some metabolic studies of gamma aminobutyric acid. *Proc Soc Exp Biol Med* 1958; 97: 796-802.
- [372]Tiamkao S, Nitinavakarn B. Seizures in nonketotic hyperglycaemia. *Seizure* 2003; 12: 409-10
- [373]Harden C, Rosenbaum D, Daras M. Hyperglycemia presenting with occipital seizure. *Epilepsia* 1991; 32: 215-20
- [374]Carril J, Guijarro C, Portocarrero J, Solache I, Jimenez A, Valera De Seijas E .Speech arrest as a manifestation of seizures in nonketotic yperglycemia.*Lancet* 1992; 340: 1227.
- [375]Ozer F, Mutlu A, Ozkayran T. Reflex epilepsy and nonketotic hyperglycemia. *Epileptic Disord* 2003; 5: 165-8.
- [376]Roze E, Oubary P, Chédru F. Status-like recurrent pilomotor seizures: case report and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 647-9.
- [377]Kinsman S, Vining E, Quaskey S, Mellits D, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: review of 58 cases. *Epilepsia* 1992; 33: 1132-6.
- [378]Maamar (1); MA Hamimed Une ischémie bithalamique compliquant un syndrome d'hyperosmolarité hyperglycémique chez un jeune diabétique. *Société Française de Médecine interne*.2010.