

■ Hyperglycémie

M. Mazighi*

La plupart des études cliniques ont montré un effet délétère de l'hyperglycémie sur le pronostic de l'infarctus cérébral (1-3). En effet, l'hyperglycémie est associée à une augmentation de la mortalité et de la morbidité après un AVC, indépendamment d'autres facteurs pronostiques tels que le diabète, le type ou la sévérité de l'AVC (4-6). À la phase aiguë de l'infarctus cérébral, la prévalence des patients avec un diabète non insulino-dépendant (DNID) connu est de 8 à 20 % (7), et de 5 à 28 % en cas de DNID ou d'intolérance au glucose non diagnostiqués (8). De plus, 10 à 20 % des patients ont une hyperglycémie avec une hémoglobine glycosylée normale (2, 4). En fonction des seuils et des définitions, 20 à 50 % des patients à la phase aiguë de l'AVC ont une hyperglycémie (7). L'hyperglycémie, qu'elle soit chronique ou aiguë, est une situation fréquente des patients hospitalisés pour un AVC qui ne peut être négligée.

LES DONNÉES EXPÉRIMENTALES SUR LES EFFETS DÉLÉTÈRES DE L'HYPERGLYCÉMIE

Les mécanismes par lesquels l'hyperglycémie modifie le pronostic de l'AVC sont encore discutés. Cependant, il est clairement établi que la présence d'une hyperglycémie majeure les lésions neuronales induites par l'ischémie cérébrale (9). L'hyperglycémie est associée à l'œdème et à la taille de l'infarctus cérébral (10) ainsi qu'à une diminution du débit sanguin cérébral (11). Dans les modèles d'ischémie permanente, l'hyperglycémie produit une acidose cellulaire profonde liée à une augmentation locale de lactates (produits par la diminution du métabolisme oxydatif du glucose et par l'augmentation de la glycolyse anaérobie) dans le tissu ischémié, ce qui contribue au dysfonctionnement cellulaire (9).

En cas d'ischémie focale réversible, l'hyperglycémie aggrave les lésions de la barrière hémato-encéphalique, provoquant une augmentation de l'œdème et une transformation hémorragique lors de la reperfusion (12). Dans

les modèles expérimentaux, les animaux hyperglycémiques ont un risque de transformation hémorragique et d'augmentation de taille de l'hémorragie significativement plus élevé que les animaux normoglycémiques (12).

LES DONNÉES ACTUELLES DE LA LITTÉRATURE

Dans les études cliniques, les patients diabétiques avec un AVC ont une évolution moins favorable que les patients non diabétiques en termes de mortalité et de récupération (5, 8, 13). Certains auteurs ont suggéré que, lorsque la glycémie était abaissée chez les patients diabétiques ayant un AVC, l'évolution était meilleure (14). Weir et al. ont montré qu'une glycémie supérieure à 8 mmol/l à la phase aiguë d'un AVC était un facteur de mauvais pronostic, indépendamment de l'âge, de la sévérité et du sous-type d'AVC (3). Par ailleurs, Bruno et al. ont rapporté que l'aggravation de l'évolution clinique liée à l'hyperglycémie concernait uniquement les AVC non lacunaires, sans augmentation du risque de transformation hémorragique de l'infarctus cérébral (6). Toutefois, chez les patients traités par t-PA, l'hyperglycémie est associée à un risque accru d'hémorragie. Dans l'étude de Demchuk et al., la glycémie et le diabète étaient les seuls facteurs prédictifs indépendants d'hémorragie intracérébrale. Ainsi, une glycémie supérieure à 11,1 mmol/l était associée à un taux d'hémorragie symptomatique de 25 % (15).

QUELLE PRISE EN CHARGE POUR LA PRATIQUE ?

Le concept selon lequel l'hyperglycémie aggrave les lésions cérébrales à la phase aiguë de l'AVC est démontré, indépendamment du fait que le patient a un diabète diagnostiqué, inconnu, une intolérance au glucose ou une hyperglycémie liée au stress (8). Le bénéfice à normaliser la glycémie a été montré chez les patients à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (IDM). En effet, dans l'étude DIGAMI, une réduction de la mortalité a été observée chez les patients, diabétiques ou avec une glycémie à l'admission égale ou supérieure à 11 mmol/l, traités par insuline par voie veineuse, puis par voie sous-cutanée, pendant 3 mois (16) (tableau 1, p. 28). Par ailleurs, les perfusions d'insuline ont fait la preuve de leur maniabilité et de leur tolérance. Malgré la survenue d'épisodes hypoglyc-

* INSERM U460, faculté de médecine Xavier-Bichat, hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris.

miques, ces derniers étaient le plus souvent asymptomatiques sans augmentation de la morbidité ou de la mortalité. De la même façon, l'étude GIST a confirmé la bonne tolérance de l'insulinothérapie par voie veineuse à la phase aiguë de l'AVC pour des hyperglycémies faibles à modérées (tableau I). Cependant, cette étude a manqué de puissance pour montrer une réduction significative du handicap ou de la mortalité après 1 mois de suivi (17).

Les essais thérapeutiques évaluant les effets du contrôle de la glycémie sur le handicap et sur la mortalité à la phase aiguë de l'AVC sont actuellement en cours. En l'état actuel des connaissances, il est recommandé de traiter l'hyperglycémie par insuline (glycémie souhaitée entre 7 et 10,9 mmol/l, tableau II), dont les études DIGAMI et GIST ont montré la sécurité

d'emploi. En dehors du traitement d'une hypoglycémie, aucun soluté glucosé ne doit être employé à la phase aiguë de l'AVC.

Les preuves des lésions neuronales induites et potentialisées par l'hyperglycémie dans la pénombre ischémique à la phase aiguë sont établies. Et, bien que l'impact clinique des interventions pour baisser la glycémie reste à déterminer, il existe dans la prise en charge des hyperglycémies un traitement médical simple, sûr, disponible pour une majorité de patients. À l'heure où le nombre de patients pouvant bénéficier d'interventions hautement spécialisées, telles que la thrombolyse, est restreint, et où les thérapeutiques de neuroprotection restent pour le moment décevantes, le traitement de l'hyperglycémie est une étape importante de la prise en charge de l'AVC à la phase aiguë.

Tableau I. Récapitulatif des études sur l'insulinothérapie à la phase aiguë de l'IDM et de l'AVC.

Études	Nombre de patients	Hypoglycémies		Réduction de la mortalité
		Contrôles	Traités	
DIGAMI (1995)	620	0 %	15 %	29 %* (p = 0,02)
GIST (1999)	50	0 %	16 %	12,5 %* (NS)

* Réduction de la mortalité à 1 an pour l'étude DIGAMI, et à 4 semaines pour l'étude GIST. Taux de réduction de mortalité recalculés pour l'étude GIST à partir des taux de mortalité.

Tableau II. Protocole pour le traitement de l'hyperglycémie (issu de l'étude DIGAMI).

Perfusion : 500 ml G 5 % avec 80 IU d'insuline (Actrapid) ~1 IU/6 ml
 Débuter avec 30 ml/h. Vérifier le dextro après 1 heure. Adapter le débit de la perfusion en fonction du protocole pour une glycémie entre 7 à 10,9 mmol/l. Le dextro doit être vérifié après 1 heure si le débit a été changé ; sinon, toutes les 2 heures. Si la baisse initiale de la glycémie dépasse 30 %, le débit ne doit pas être changé si la glycémie est > 11mmol/l, et réduit de 6 ml/h si la glycémie se situe dans la zone thérapeutique cible de 7 à 10,9 mmol/l. Si la glycémie est stable et ≤ 10,9 mmol/l après 22 heures, réduire le débit de 50 % la nuit.

Glycémie (mmol/l)	
> 15 mmol/l	Donner 8 IU d'insuline en bolus et augmenter le débit de 6 ml/h
11 à 14 mmol/l	Augmenter le débit de 3 ml/h
7 à 10,9mmol/l	Ne pas modifier le débit
4 à 6,9 mmol/l	Diminuer le débit de 3 ml/h
< 4 mmol/l	Arrêter la perfusion pendant 15 mn. Puis nouveau dextro toutes les 15 mn, jusqu'à ce que la glycémie soit > 7 mmol/l. En présence de symptômes d'hypoglycémie, administrer 20 ml de G 30 % i.v. Reprise de la perfusion avec un débit diminué de 6 ml/h quand la glycémie est ≥ 7 mmol/l.

RÉFÉRENCES

1. Woo E, Chan YW, Yu YL, Huang CY. Admission glucose level in relation to mortality and morbidity outcome in 252 stroke patients. *Stroke* 1988 ; 19 : 185-91.
2. Woo J, Lam CW, Kay R et al. The influence of hyperglycemia and diabetes mellitus on immediate and 3-month morbidity and mortality after acute stroke. *Arch Neurol* 1990 ; 47 : 1174-7.
3. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke ? Results of a long-term follow-up study. *BMJ* 1997 ; 314 : 1303-6.
4. Van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, Koudstaal PJ. Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. *Stroke* 1993 ; 24 : 1129-32.
5. Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1994 ; 25 : 1977-84.
6. Bruno A, Biller J, Adams HP et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Neurology* 1999 ; 52 : 280-4.
7. Toni D, Sacchetti ML, Argentino C et al. Does hyperglycaemia play a role on the outcome of acute ischaemic stroke patients ? *J Neurol* 1992 ; 239 : 382-6.
8. Gray CS, Taylor R, French JM et al. The prognostic value of stress hyperglycaemia and previously unrecognized diabetes in acute stroke. *Diabet Med* 1987 ; 4 : 237-40.
9. Pulsinelli WA, Waldman S, Rawlinson D, Plum F. Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage : a neuropathologic study in the rat. *Neurology* 1982 ; 32 : 1239-46.

