

## ■ Hyperglycémie à la phase aiguë d'un infarctus cérébral

A. Viguier\*

En raison du vieillissement et de la fréquence croissante de l'obésité dans la population générale, l'incidence du diabète de type 2 est en constante augmentation. Ainsi, 10 à 20 % des accidents ischémiques cérébraux (AIC) surviennent chez des patients diabétiques. Ils sont à la fois plus fréquents et plus graves dans cette population. Environ 40 % des patients admis en urgence pour un AIC sont hyperglycémiques. Parmi eux, plus de la moitié sont diabétiques (que le diabète soit déjà connu ou découvert à l'occasion de l'infarctus cérébral), mais une importante proportion n'est pas diabétique selon la définition actuelle du diabète. On parle d' "hyperglycémie de stress" secondaire à la libération de catécholamines et de cortisol au moment de l'AIC. Depuis plusieurs années, il est clairement démontré que l'hyperglycémie initiale, indépendamment du statut diabétique du patient, a un effet délétère en termes de mortalité et de pronostic fonctionnel (1). Les mécanismes expliquant ce mauvais pronostic sont maintenant mieux connus. En effet, les résultats des études animales suggérant que l'hyperglycémie favorise l'évolution de la zone de pénombre vers l'ischémie définitive se confirment chez l'homme, en particulier grâce à des travaux en IRM et en spectroscopie. D'autre part, les études animales vont dans le sens d'une augmentation du risque de transformation hémorragique en cas d'hyperglycémie. C'est une notion importante à l'heure du traitement fibrinolytique, mais les données issues des grands essais cliniques sont divergentes.

### HYPERGLYCÉMIE ET ISCHÉMIE CÉRÉBRALE

À la phase aiguë d'un AIC, la majorité des études concluent à un plus grand risque de

mortalité et à un pronostic fonctionnel plus défavorable en présence d'une hyperglycémie (2, 3). Dans la méta-analyse de Capes, le risque relatif de décès dans la population de patients hyperglycémiques non diabétiques est égal à 3,28 (IC 95 % : 2,32-4,64). L'hyperglycémie initiale semble moins influencer le pronostic chez les patients diabétiques et en cas de lacunes (1). L'hypothèse selon laquelle l'hyperglycémie ne serait qu'un marqueur de la sévérité et de l'étendue de l'AIC a été infirmée dans des séries récentes : après ajustement avec l'âge, le sexe, les facteurs de risque vasculaires, la sévérité clinique et le volume initial de la lésion, l'hyperglycémie reste associée à un mauvais pronostic (2-4).

Il est établi depuis plus de vingt ans, à partir d'études animales d'ischémie permanente, que l'hyperglycémie majore la production locale de lactates et l'acidose cellulaire (5). Dans les modèles animaux d'ischémie réversible, cela s'accompagne d'une augmentation de l'étendue des lésions cérébrales (6). Des études plus récentes, en particulier en IRM, chez l'animal mais aussi chez l'homme (4), ont permis de préciser le mécanisme physiopathologique probable aboutissant à une extension de la zone de nécrose en cas d'hyperglycémie. C'est dans la zone de pénombre ischémique que l'hyperglycémie aurait un effet délétère, en raccourcissant le délai de viabilité tissulaire. En effet, dans cette zone, le métabolisme énergétique cellulaire évolue plus ou moins rapidement vers la glycolyse anaérobie, ce qui augmente la production de lactate et l'acidité cellulaire, aboutissant secondairement à la mort cellulaire. En cas d'hyperglycémie, dans le tissu cérébral hypoperfusé, le taux de glucose reste élevé, ce qui favorise la voie de la glycolyse anaérobie et ses conséquences tissulaires. L'élégante étude de Parsons en IRM de diffusion/perfusion et spectroscopie suggère que ce scénario physiopathologique s'applique chez l'homme. En cas de *mismatch*, l'hyperglycémie initiale est corrélée à une réduction de la zone de pénombre sauvée, à la taille finale de l'infarctus et au mauvais pronostic fonctionnel. Cette corrélation est indépendante de la sévérité de l'AIC, de la taille initiale de la lésion et

\* Service de neurologie vasculaire, hôpital de Rangueil, Toulouse.

d'un antécédent de diabète. De plus, l'hyperglycémie est associée à une plus grande production de lactates en spectroscopie (4).

### HYPERGLYCÉMIE ET TRANSFORMATION HÉMORRAGIQUE

Il faut rappeler que l'effet délétère du diabète et de l'hyperglycémie à la phase aiguë n'est démontré que pour les infarctus cérébraux. La fréquence et le pronostic des hématomes cérébraux ou des hémorragies sous-arachnoïdiennes semblent indépendants de l'état diabétique ou de l'hyperglycémie initiale (1, 7).

Avec l'utilisation plus large des traitements fibrinolytiques à la phase aiguë des AIC, la question d'une relation entre hyperglycémie et risque de transformation hémorragique a pris une plus grande importance. Cette relation a été retrouvée sur des modèles animaux et serait en rapport avec une altération de la barrière hémato-encéphalique (8). Dans les séries cliniques, les résultats ne sont pas concordants. Dans une analyse récente des données des patients inclus dans l'essai du NINDS (groupe placebo et groupe traité par rt-PA), outre son effet négatif sur le pronostic, l'hyperglycémie à la phase aiguë augmente significativement le risque de transformation hémorragique symptomatique, indépendamment du traitement fibrinolytique (9). Dans la série de Demchuk (138 patients traités par rt-PA), le risque de transformation hémorragique est également augmenté en cas d'hyperglycémie (10). Cependant, cette association n'est pas retrouvée dans les autres essais ayant inclus un grand nombre de malades (ECASS II, ATLANTIS) (11). De même, dans l'étude TOAST, qui évaluait l'efficacité d'un héparinoïde à la phase aiguë chez 1 259 patients, l'hyperglycémie n'est pas associée à une augmentation du risque de transformation hémorragique (3). En l'état actuel des connaissances, il ne serait pas justifié de contre-indiquer un traitement par rt-PA en raison d'une hyperglycémie. Cette recommandation ne s'applique qu'aux cas d'hyperglycémie modérée, car les patients qui présentaient des hyperglycémies majeures

(supérieures à 400 mg/dl) étaient exclus des essais cliniques.

### PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

La découverte d'une hyperglycémie à la phase aiguë d'un AIC est donc très fréquente, et il s'agit d'un paramètre biologique aisément modifiable par un traitement médical simple et applicable à tous les patients.

Bien qu'il soit démontré que l'hyperglycémie à la phase aiguë aggrave le pronostic d'un infarctus cérébral, il n'y a pas de preuve directe de l'intérêt de normaliser la glycémie chez ces patients. Il faut se contenter d'arguments indirects. D'une part, dans les modèles animaux, l'utilisation d'insuline réduit l'étendue de la nécrose ischémique sans que le mécanisme soit parfaitement élucidé (normalisation des taux de glycémie ou effet neuroprotecteur direct de l'insuline). D'autre part, dans le cadre de l'infarctus du myocarde (étude DIGAMI) (12) ou de patients hospitalisés en réanimation, le bénéfice de la normalisation des glycémies par l'utilisation d'insuline par voie veineuse est clairement démontré. Dans l'étude DIGAMI, la réduction de mortalité était de 29 % à un an. Dans le cadre des infarctus cérébraux, l'étude GIST est en cours, mais aucun résultat significatif n'a encore été publié (13). Ces études ont toutes montré une bonne tolérance de l'insuline intraveineuse, y compris en cas d'infarctus cérébral. Ainsi, il existe un faisceau d'arguments cliniques et expérimentaux et un consensus dans le milieu neurovasculaire pour un traitement actif de l'hyperglycémie par insulinothérapie (14). Les modalités de ce traitement ne sont pas définies. L'utilisation de protocoles d'insuline intraveineuse, comme dans l'étude DIGAMI, pour l'ensemble des patients, paraît difficile en dehors des soins intensifs de neurologie vasculaire. Les taux de glycémie à partir desquels il faut traiter et la glycémie idéale à obtenir restent à déterminer. Dans l'étude DIGAMI, la fourchette idéale est relativement haute (entre 7 et 10,9 mmol/l), alors que le but est l'euglycémie dans l'étude des patients hospitalisés en réanimation (4,4 à 6,1 mmol/l) et dans l'étude GIST (4 à 7 mmol/l). En l'état actuel,

il est recommandé de traiter par insuline, selon des modalités laissées au choix de chaque centre, dès que les glycémies sont supérieures à 10 mmol/l. Une étude récente montre que, même dans un service de neurologie, la quasi-totalité des patients admis en hyperglycémie le reste pendant l'hospitalisation, et qu'aucun traitement n'est entrepris dans près de la moitié des cas (15). Il est donc primordial, quelle que soit la structure qui va accueillir le patient, de mettre en place des protocoles de surveillance et de traitement de l'hyperglycémie.

### RÉFÉRENCES

1. Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in non-diabetic and diabetic patients—a systematic review. *Stroke* 2001 ; 32 : 2426-32.
2. Weir JC, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke ? Result of a long-term follow-up study. *Br Med J* 1997 ; 314 : 1303-9.
3. Bruno A, Biller J, Adams HP Jr et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10 172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) investigators. *Neurology* 1999 ; 52 : 280-4.
4. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome : a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002 ; 52 : 20-8.
5. Pulsinelli WA, Waldman S, Rawlinson D, Plum F. Moderate hyperglycemia augments ischaemic brain damage : a neuropathologic study in the rats. *Neurology* 1982 ; 32 : 1239-46.
6. Anderson RE, Tan WK, Martin HS, Meyer FB. Effects of glucose and PaO<sub>2</sub> modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. *Stroke* 1999 ; 30 : 160-70.
7. Jorgensen HS, Nakayama H, Rasmussen HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes : The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1995 ; 25 : 1977-84.
8. De Courten Myers GM, Kleinholtz M, Warner KR, Myers RE. Fatal strokes in hyperglycemic cats. *Stroke* 1989 ; 20 : 1707-15.
9. Bruno A, Levine SR, Frankel MR et al. Admission glucose level and clinical outcome in the NINDS rt-PA stroke trial. *Neurology* 2002 ; 59 : 669-74.
10. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999 ; 30 : 34-9.
11. Larrue V, von Kummer RR, Muller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with rt-PA : a secondary analysis of ECASS II. *Stroke* 2001 ; 32 : 438-41.
12. Malmberg K, Ryden L, Efendic S et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study) : effect on mortality at one year. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 26 : 57-65.
13. Scott JF, Robinson GM, French JM et al. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia : the Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST). *Stroke* 1999 ; 30 : 793-9.
14. Hacke W, Kaste M, Olsen TS et al. for the EUSI Executive Committee. Acute treatment of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000 ; 10 (Suppl.) : 22-33.
15. Williams LS, Rotich J, Qi R et al. Effect of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* 2002 ; 59 : 67-71.

Les articles publiés dans *Correspondances en neurologie vasculaire* le sont sous la seule responsabilité de leurs auteurs.  
Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

© 2001 DaTeBe.

Impression : Point 44 – 94500 Champigny-sur-Marne  
Dépôt légal : à parution.