UNIVERSITE DE NANTES

_____

FACULTE DE MEDECINE

_____

Année 2015 N° 155

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES D'ANESTHESIE-REANIMATION

par

Rithy Ea

Né le 23/08/1982 à Brou Sur Chantereine (77)

_____

Présentée et soutenue publiquement le *4 Novembre 2015*

_____

Impact du contrôle glycémique strict assisté par ordinateur sur la récupération neurologique du patient cérébro-lésé grave. Etude ancillaire de l'étude CGAO-REA

_____

Président : Monsieur le Professeur Bertrand Rozec

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Raphaël Cinotti

Table des matières

GLOSSAIRE **3**

RESUME : **4**

INTRODUCTION **5**

MATERIEL ET METHODES **7**

POPULATION DE L'ETUDE 7

RANDOMISATION ET TRAITEMENT 7

LE RECUEIL DE DONNEES 9

CRITERES PRINCIPAL ET SECONDAIRES 9

ANALYSE STATISTIQUE 10

RESULTATS **11**

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'ENTREE : 11

ANALYSE DU CRITERE PRINCIPAL 11

ANALYSE DES CRITERES SECONDAIRES : 11

ANALYSE EXPLORATOIRE DES FACTEUR DE BON DEVENIR NEUROLOGIQUE AU 90E JOUR : 12

DISCUSSION **14**

CONCLUSION : **19**

REFERENCES **20**

ANNEXES **25**

TABLE 1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS CEREBRO-LESES SEVERES. 26

Figure 1: Devenir neurologique évalué par le score de GOS au 90e jour suivant l'admission en réanimation27

TABLE 2: EVALUATION DES CRITERES DE MORBIDITE ET DE MORTALITE CHEZ LES PATIENTS CEREBRO-LESES SEVERES. 28

TABLE 3: EVENEMENTS NEURO-CHIRURGICAUX SURVENUS LORS DE LA REANIMATION DES PATIENTS CEREBRO-LESES SEVERES. 29

TABLE 4: ETUDE DE LA GLYCEMIE LORS DE LA REANIMATION DES PATIENTS CEREBRO-LESES SEVERES 30

TABLE 5: ANALYSE MULTIVARIEE DES FACTEUR DE BON DEVENIR NEUROLOGIQUE AU 90E JOUR. 31

Glossaire

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

ACR : Arrêt cardiaque ressuscité

CGAO : Contrôle Glycémique Assisté par Ordinateur

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CGS : Glasgow Coma Scale

GOS : Glasgow Outcome Scale

GOSE : extended Glasgow Outcome Scale

HIPS : Hématome intra-parenchymateux spontanné

HTIC : Hypertension intra-crânienne

HSA : Hémorragie sous arachnoïdienne

OR : Odd Ratio

PIC : Pression intra-crânienne

PPC : Pression de perfusion cérébrale

SAPS II : Simplified Acute Physiology Score 2e version

SNC : Système Nerveux Central

TC : Traumatisme crânien

TDM : Tomodensitométrie

Résumé :

Introduction : les patients cérébro-lésés sévères développent des hyperglycémies. Celles-ci sont un facteur de mauvais pronostic neurologique. Néanmoins, maintenir des objectifs stricts de glycémie est également controversé car l'hypoglycémie, peut provoquer ou aggraver une atteinte cérébrale pré-existante. Cette étude ancillaire, réalisée *a posteriori*, s'est intéressée à l'impact de l'insulinothérapie stricte du logiciel CGAO chez les patients cérébro-lésés graves. L'objectif principal était d'évaluer l'impact d'un contrôle glycémique strict automatisé sur le devenir neurologique des patients au 90e jour en comparaison aux méthodes standardisés actuelles.

Matériel et méthodes : il s'agissait d'une étude prospective, randomisée, ouverte en deux groupes parallèles: CGAO (objectif glycémique entre 4,4 et 6,1 $mmol.l^{-1}$) et un groupe conventionnel (contrôle glycémique entre 6 et 9 $mmol.l^{-1}$). Les patients cérébro-lésés qui avaient une durée prévisible de séjour de plus de 48 heures étaient inclus. Le critère d'évaluation principal était devenir neurologique au 90e jour évalué par le Glasgow Outcome Scale (GOS). Les critères secondaires dans ce travail étaient le devenir neurologique au 28e jour, les complications neurologiques survenues en réanimation, et la mortalité au 28e jour. L'étude statistique des données a été menée selon le principe de l'analyse en intention de traiter.

Résultats : au total, 188 patients ont été inclus entre octobre 2009 et juin 2011. Les groupes n'étaient pas homogènes sur le score de Glasgow à l'arrivée ainsi que sur le monitorage de la pression intra-crânienne (PIC), qui était également plus importante dans le groupe CGAO. Concernant le critère principal, 24 patients (27 %) du groupe CGAO ont un bon devenir neurologique à J90 contre 32 patients (33 %) dans le groupe contrôle. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes (p=0,40). Concernant les critères secondaires, le nombre de patients ayant présenté une HTIC et l'administration de barbituriques étaient similaires dans les 2 groupes. Il en est de même concernant la mortalité au 28e jour et le devenir neurologique à J28.

Conclusion : l'utilisation du logiciel CGAO dans le cadre de l'insulinothérapie stricte des patients cérébro-lésés sévères n'a pas permis d'améliorer le devenir neurologique, ni diminué la mortalité. Par ailleurs, elle a favorisé l'apparition d'hypoglycémie modérée.

Introduction

Les patients cérébro-lésés sévères développent des hyperglycémies à leur arrivée en réanimation. Celle-ci est un facteur de mauvais pronostic neurologique en réanimation et à 3 mois [1–4]. Si l'insulinothérapie chez les patients de réanimation reste un sujet bien étudié [5–7], il n'existe que peu d'études analysant les effets d'une insulinothérapie stricte sur le devenir neurologique des patients atteints de lésion cérébrale [8–10]. Les grandes études randomisées publiées sur le sujet telles que celles de Greet Van Den Berghe [5,6] ou bien l'étude NICE-SUGAR [7] ne comportaient que peu de patients neurologiques.

L'étude CGAO-REA [11] publiée récemment avait pour objectif d'évaluer l'impact d'un contrôle glycémique strict assisté par le logiciel CGAO (LK2, Saint Avertin, France) chez les patients de réanimation. Il s'agissait d'une étude multicentrique (34 centres en France) et randomisée, dans laquelle 2684 patients ont été inclus. Elle comparait un objectif glycémique entre 4,4 et 6,1 mmol/L à l'aide du logiciel CGAO et un objectif entre 6 et 10 mmol/L, dit conventionnel. Elle n'avait pas permis de retrouver une diminution significative de la mortalité au 90e jour et ne retrouvait pas non plus d'impact significatif sur d'autres critères tels que la durée d'hospitalisation, de ventilation, ni d'antibiothérapie en réanimation. Elle s'était révélée plus efficace pour le contrôle strict des glycémies, mais au prix d'épisodes d'hypoglycémie plus fréquents.

Sur un plan expérimental, le rôle délétère de l'hyperglycémie au niveau neurologique a été étudié. Il serait à l'origine d'une acidose cérébrale [12,13], d’une libération accrue de radicaux libres, et d'une activation d'endonucleases pH-dépendant [13–16] provoquant le dysfonctionnement des mitochondries [17,18]. Plus récemment, il a également été suggéré que l'acidose cérébrale favorisait la libération du glutamate, acide aminé jouant un rôle important dans l'apoptose neuronale [19–22]. À l'inverse, certaines études retrouvent un rôle bénéfique de l'insuline à travers ses propriétés anti-inflammatoires et métaboliques [23,24] mais aussi par le rôle qu'elle joue dans l'absorption de glucose par les astrocytes et dans la régulation des besoins en glucose intra-cérébral, notament au niveau cortical [25,26].

S'il est admis que l'hyperglycémie est délétère, maintenir des objectifs stricts de glycémie chez des patients cérébro-lésés est également controversé car l'hypoglycémie, une complication fréquente de cette pratique, peut provoquer ou aggraver une atteinte cérébrale pré-existante [27].

Cette étude ancillaire, réalisée *a posteriori*, s'est intéressée à l'impact de l'insulinothérapie stricte automatisée à l'aide du logiciel CGAO chez les patients cérébrolésés graves. L'objectif principal était d'évaluer l'impact d'un contrôle glycémique strict automatisé sur le devenir neurologique des patients au 90e jour en comparaison aux méthodes standardisés actuelles.

Matériel et méthodes

Cette étude a été conduite au sein de la réanimation chirurgicale polyvalente du CHU de Nantes (Hôpital Nord Laënnec, 44800 St-Herblain) et de la réanimation médico-chirurgicale du CHU de Nice (Hôpital St Roch, 06001 Nice). Elle a reposé sur l'analyse de patients ayant été admis pour une atteinte neurologique sévère: hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA), traumatisés crâniens (TC), arrêt cardiaque ressuscité (ACR), hématome intra-parenchymateux spontané (HIPS), accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique malin, ou autre cause d'atteinte cérébrale (ex: vascularite, infections cérébro-méningées). Il s'agissait d'une étude prospective, randomisée, ouverte en deux groupes parallèles : CGAO (objectif glycémique entre 4,4 et 6,1 mmol.l^{-1}) et un groupe conventionnel (défini par l'utilisation de la méthode habituelle de contrôle glycémique dans chaque service visant une glycémie entre 6 et 10 mmol.l^{-1}).

L'étude principale CGAO a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes de Tours. L'inclusion des patients s'est déroulée entre octobre 2009 et décembre 2012. Une information écrite et orale ont été délivrées à chaque participant de l'étude. Les patients étaient inclus après obtention de leur consentement. Si l'état neurologique ne permettait pas les démarches d'information et de consentement, la personne de confiance, ou à défaut la famille, étaient sollicitées.

Population de l'étude

Les patients cérébro-lésés ayant plus de 18 ans, avec une durée de séjour en réanimation de plus de 2 jours, étaient éligibles à l'étude. Les patients dont le décès était imminent en réanimation, ayant des antécédents à risque accru d'hypoglycémie, ou ayant déjà été inclus dans le protocole CGAO lors d'une hospitalisation précédente n'étaient pas incluables.

Randomisation et traitement

Les patients étaient inclus dans les 24 premières heures de réanimation, pour être dans le groupe CGAO ou le groupe témoin.

Après une formation préalable à l'étude de l'ensemble des acteurs (médecins, infirmiers), un ordinateur équipé du logiciel CGAO était mis à disposition dans

chaque chambre de réanimation, fournissant après chaque mesure de glycémie des recommendations de débit d'insuline, d'horaire de prochain contrôle, et de quantité de glucose à administrer en cas d'éventuelle hypoglycémie sévère pour les patients inclus dans le groupe CGAO. Les soignants avaient le choix de suivre ou non ces propositions. Ils pouvaient également solliciter le médecin en charge du patient pour qu'il valide ou modifie un ou plusieurs aspects du contrôle glycémique strict. Ils avaient le choix de ne pas suivre les recommandations proposées par le logiciel, sans justification. Néanmoins, ils devaient renseigner les paramètres réellement appliqués pour l'analyse ultérieure.

Pour le groupe témoin, la prise en charge du contrôle glycémique et sa surveillance était laissée à la discrétion des médecins et infirmiers en charge du patient.

L'insulinothérapie était réalisée par voie intraveineuse, à l'aide d'une solution standardisée d'insuline humaine dans du sérum salé (50 UI dans 50 mL de NaCl à 0,9%) et d'une pompe à seringue électrique. On dédiait une voie, pour l'utilisation de l'insuline, lorsque c'était possible, afin d'éviter l'injection de bolus et de limiter les retards lors de modification de débit.

L'alimentation entérale était initiée dès que possible, en suivant les protocoles de service et conformément aux recommendations européennes sur la nutrition [28].

La prise en charge standardisée des patients cérébro-lésés graves suivait les protocoles de service, eux-mêmes basés sur des recommandations nationales [29]: ils étaient intubés dès lors que le score de Glasgow (GCS) était inférieur à 8/15. Le débit sanguin cérébral était optimisé pour obtenir une pression de perfusion cérébrale (PPC) > 65 mmHg et une pression intra-crânienne (PIC) < 20 mmHg. La gestion des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS) comportait des objectifs de PaCO2 (entre 4,8 et 5,3 kPa), de normo-natrémie (140 $mmol.l^{-1}$), d'hématocrite à 30%.

La recherche d'une hypertension intra-crânienne (HTIC), si elle était jugée nécessaire par l'équipe médicale, était réalisée à l'aide de la pose d'un capteur de PIC. La prise en charge de cette HTIC consistait en une sédation optimale. En cas d'oligémie cérébrale, on réalisait un remplissage vasculaire (+/- amines vascopressives) afin optimiser la PPC. L'osmothérapie par mannitol ou sérum salé hypertonique était

débutée en cas de persistance de l'HTIC. Une chirurgie de décompression était discutée en cas d'HTIC réfractaire après réalisée d'une TDM.

Le recueil de données

Les données cliniques ont été collectées de manière prospective à partir des dossiers médicaux. Elles concernaient les caractéristiques à l'admission, l'évolution durant le séjour et le devenir du patient.

Les caractéristiques à l'admission regroupaient : l'âge, le sexe, les scores de gravité (Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II, GCS) à l'admission, la glycémie veineuse à l'admission, et l'étiologie de l'atteinte cérébrale. Au cours du séjour, on recherchait l'apparition de complications neurologiques (épisode d'HTIC, utilisation de pentothal, de mannitol, chirurgie de décompression en urgence) et/ou complications infectieuses. Les données relatives à l'hospitalisation en réanimation étaient colligées: durée de ventilation mécanique, durée de séjour, mortalité.

Critères principal et secondaires

Le critère d'évaluation principal était devenir neurologique au 90e jour évalué par le Glasgow Outcome Scale (GOS) au téléphone en aveugle pour le groupe dans lequel le patient était inclus [30]. On considérait que les patients avaient un bon devenir neurologique lorsqu'ils étaient capables de reprendre une activité normale (GOS 1) ou bien lorsque le handicap séquellaire était modéré et qu'il ne compromettait pas une autonomie dans la vie quotidienne (GOS 2). On considérait que le devenir neurologique était mauvais lorsque les patients présentaient un handicap sévère, c'est-à-dire qu'ils étaient conscients mais dépendants du fait d'une atteinte motrice et/ou mentale sévère (GOS 3), ou bien lorsqu'ils étaient dans un état végétatif persistant (GOS 4). Le décès était évalué GOS 5.

Les critères secondaires dans ce travail comprenaient l'analyse au 28e jour de la mortalité, du devenir neurologique, du nombre de jours vivants en dehors de la réanimation, et du nombre de jours vivants sans assistance respiratoire. Ils comprenaient également l'évolution de la glycémie à jeûn au cours des 5 premiers jours, le nombre d'hypoglycémie modérée (définie par une mesure en dessous de 3,3 $mmol.l^{-1}$) ou sévère (définie par une mesure en dessous de 2,2 $mmol.l^{-1}$), et les complications neurologiques en réanimation, notamment l'hypertension intra-crânienne (HTIC) et les traitements ayant été entrepris pour lutter contre celle-ci.

Analyse statistique

L'étude statistique des données a été menée selon le principe de l'analyse en intention de traiter. L'analyse descriptive a été représentée sous la forme de moyenne (écart type) pour les variables quantitatives continues. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (pourcentage). Les variables quantitatives continues ont été soumises au test de Student t. Quant aux variables qualitatives, elles ont été soumises au test du χ^2.

Une analyse multivariée exploratoire des facteurs pronostiques d'évolution neurologique à J90 a été effectuée. Les facteurs pronostiques identifiés dans l'analyse univariée avec un seuil $p<0,2$ ont été inclus dans un modèle de régression logistique. La calibration du modèle était effectué par le test de Hosmer-Lemeshow. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS statistical software (SAS 9.3 Institute, Cary, NC, USA).

Résultats

Au total, 188 patients ont été inclus entre octobre 2009 et juin 2011 dans les 2 réanimations chirurgicales.

Caractéristiques des patients à l'entrée :

Les données démographiques sont exposées dans le tableau 1. L'âge moyen des patients était de 53 ans (±15), le pourcentage de patient de sexe masculin était de 59%, et le SAPS II était de 46 (±1). La glycémie à l'admission est de 8,2 mmol/L (±1,5).

Les données concernant l'étiologie de l'atteinte cérébrale sont exposées dans le tableau 1. On ne retrouve pas de différence significative concernant l'étiologie entre les 2 groupes traités : au total, 60 patients (32%) avaient une HSA, 41 patients (21%) avaient un TC, 26 patients (14%) avaient un ACR, 22 patients (12%) avaient un HIPS, et 16 patients (9%) ont présenté un AVC ischémique malin.

Parmi les données à l'admission, nous notons que seul le score de Glasgow était significativement différent entre les 2 groupes : il était de 6/15 (±3) dans le groupe CGAO tandis qu'il était de 7/15 (±4) dans le groupe conventionnel (p=0,02). Par ailleurs, l'utilisation d'un monitorage de la pression intra-crânienne (PIC) était également plus importante dans le groupe CGAO (47 patients contre 32 dans le groupe contrôle, p=0,01).

Analyse du critère principal

24 patients (27%) du groupe CGAO ont un bon devenir neurologique à J90 contre 32 patients (33%) dans le groupe contrôle. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes (p=0,40) (figure 1).

Analyse des critères secondaires :

Les données relatives aux complications neurologiques en réanimation sont fournies dans le tableau 3. Au total, 23 patients (26%) du groupe CGAO ont présenté au moins un épisode d'HTIC et 17 patients (17%) dans le groupe contrôle. Cette différence n'était pas significative (p=0,20). Néanmoins, le mannitol était administré de manière plus importante dans le groupe CGAO que dans le groupe contrôle (28

perfusions (31%) contre 19 (19%), p=0,04). En ce qui concerne l'administration de barbituriques, elle était similaire dans les 2 groupes (14 patients (15,6%) dans le groupe CGAO contre 9 (9,2%) dans le patients dans le groupe contrôle (p=0,20).

Les patients étaient mis sous insuline de manière plus importante dans le groupe CGAO que dans le groupe contrôle (87 patients (96,6%) contre 81 patients (82,6%), p=0,002) et la dose totale d'insuline reçue lors des cinq premiers jours était également plus importante dans le groupe CGAO (130 UI et 74 UI, p<0,001). Les patients présentaient des glycémies médianes du matin significativement plus basses lors des cinq premiers jours (5,9 $mmol.l^{-1}$ et 6,5 $mmol.l^{-1}$, p<0,001). Ils présentaient également plus d'épisodes d'hypoglycémie modérée (46, soit 51,1% des patients dans le groupe CGAO contre 19, soit 19,3% des patients dans le groupe contrôle, p<0,01). Le nombre de patients ayant présenté un épisode d'hypoglycémie sévère lors du séjour en réanimation était similaire entre les deux groupes (6 patients dans le groupe CGAO et 4 patients dans le groupe contrôle, p=0,50). Les données relatives à la glycémie et à l'insulinothérapie sont fournies dans le tableau 4.

La mortalité au 28e jour était similaire dans les 2 groupes (26, soit 28,9% des patients sont décédés dans le groupe CGAO contre 28, soit 28,6% des patients dans le groupe contrôle, p=0,90). Le nombre de jours en dehors de la réanimation est similaire dans les 2 groupes (8 jours par patient dans le groupe CGAO contre 8,5 jours dans le groupe contrôle, p=0,50). Le nombre de jours sans assistance respiratoire était similaire dans les 2 groupes (9 jours par patient dans le groupe CGAO et 8,5 jours dans le groupe contrôle, p=0,50).

Le devenir neurologique au 28e jour est similaire entre les 2 groupes (24, soit 26,6% des patients ont un bon devenir neurologique dans le groupe CGAO contre 31, soit 31,6% des patients dans le groupe contrôle, p=0,40). L'ensemble des données sont détaillées dans le tableau 2.

Analyse exploratoire des facteurs de bon devenir neurologique au 90e jour :

L'analyse multivariée sur les facteurs de bon pronostic est fournie dans le tableau 5. Par rapport à une population de référence que sont les traumatisés crâniens, nous notons que les patients ayant eu une atteinte cérébrale d'origine tumorale, infectieuse, ou bien une vascularite avaient un meilleur devenir neurologique (OR 7,92 - $IC_{95\%}$ entre 2,10 et 29,91). Il en était de même pour ceux qui avaient présenté un ACR (OR

3,99 - $IC_{95\%}$ entre 1,02 et 15,61). Par ailleurs, les patients ayant bénéficié d'un traitement anti-épileptique institué en réanimation présentaient un meilleur devenir neurologique (OR 2,99 - $IC_{95\%}$ entre 1,10 et 8,16). Il en était de même pour ceux qui avient bénéficié d'une durée de séjour en réanimation sans assistance respiratoire plus élevé dans les 28e jour (OR 1,11 - $IC_{95\%}$ entre 1,07 et 1,16).

En revanche, les patients qui avaient été admis pour une atteinte neuro-vasculaire (HSA, HIPS) avaient un devenir neurologique similaire à ceux qui avaient présenté un TC (OR 1,27 - $IC_{95\%}$ entre 0,46 et 3,54).

Discussion

Cette analyse n'a pas mis en évidence d'effet bénéfique du contrôle glycémique strict assisté par ordinateur (CGAO) sur le devenir neurologique à 3 mois par rapport aux protocoles d'insulinothérapie utilisés couramment chez les patients cérébro-lésés graves. Par ailleurs, nous ne retrouvons pas non plus de différence de mortalité au 28e jour. Les glycémies médianes du matin étaient significativement plus basses dans le groupe CGAO, mais au prix d'un nombre plus important d'hypoglycémies au cours du séjour.

Certaines études retrouvent des résultats similaires. L'étude GIST-UK [31], prospective et sans double aveugle, menée au Royaume Uni en 2007 sur un collectif de 933 patients atteints d'AVC, n'avait pas permis de mettre en évidence une baisse significative de la mortalité. Elle avait comparé un objectif glycémique strict proche de celle de notre étude (entre 4 et 7 $mmol.l^{-1}$) versus une absence de contrôle glycémique dans le bras témoin. Elle ne retrouvait d'ailleurs pas de différence non plus sur la récupération neurologique et fonctionnelle des patients, mais avait été arrêtée prématurément en raison d'une phase d'enrôlement trop longue. D'autres études menées sur de plus petits collectifs de patients atteints d'AVC ischémique ont fait l'objet d'une méta-analyse [9], sur 1296 patients. L'objectif glycémique de ces études était fixé à moins de 8 $mmol.l^{-1}$ dans le bras étudié. Elles étaient randomisées mais ne retrouvaient pas de bénéfice de l'insulinothérapie stricte sur la mortalité ou la récupération neurologique des patients par rapport aux groupes contrôles. Une autre étude prospective, publiée en 2010 par Green *et al.* [32] s'intéressait à des patients intubés ayant présenté une atteinte neurologique sévère (TC, HSA ayant eu un score de glasgow à l'arrivée à 6,8 en moyenne). Elle n'a pas mis en évidence non plus de différence sur la mortalité d'une insulinothérapie stricte (objectif de glycémie entre 4,4 et 6,1 $mmol.l^{-1}$ versus objectif < 8,3 $mmol.l^{-1}$) chez les patients cérébro-lésés, bien que l'on y retrouvait une tendance plus prononcée dans le groupe insulinothérapie stricte (36% versus 25%, p=0,34). De même, elle ne retrouvait pas de différence dans le pronostic neurologique évaluée par l'échelle de Rankin modifiée à 3 mois (76,2% versus 75% avait un mauvais devenir neurologique). On constatait également, tout comme dans notre étude, un nombre plus important d'hypoglycémies modérées dans le groupe traité par insulinothérapie stricte (< 3,3

mmol.l^{-1}, p<0,01) et une tendance aux hypoglycémies sévères (bien que cela ne soit pas significatif, p=0,5).

Néanmoins, ces études ont pour certaines manqué de puissance : GIST-UK avait été interrompue prématurément et concernant l'étude de Green *et al*., seuls 6% des patients analysés ont été inclus. Par ailleurs, elles prenaient bien souvent la mortalité comme critère principal, or la récupération neurologique semble dans le cadre de l'atteinte cérébrale un élément plus pertinent à étudier, comme nous l'avons réalisé.

Cet objectif à été étudié dans l'étude de Van den Berghe [33]. Elle s'est intéréssée, au cours d'une analyse prospective et comparative sur un effectif réduit, au devenir neurologique de traumatisés crâniens soumis à une insulinothérapie stricte (glycémie inférieure à 6,1 mmol.l^{-1} versus 12 mmol.l^{-1}). Elle présentait comme principale limite de n'inclure qu'un petit échantillon (environ 4% de l'ensemble des patients de l'étude). Elle permettait toutefois de retrouver une meilleure neuroprotection des patients ayant été sous insulinothérapie stricte, exprimée à travers des moyennes de PIC plus basses (11 mmHg versus 13 mmHg, p<0,03), une diminution de la fréquence des convulsions en réanimation (en moyenne 4 versus 13, p<0,0001) et une amélioration de l'autonomie à 12 mois évalué à travers le score de Karnovsky (p=0,05). Une autre étude publiée par Matsushima *et al.* [34] publiée en 2012 s'est également intéressée à l'impact sur le devenir neurologique des patients cérébro-lésés en fontion des fluctuations glycémiques au cours de leur prise en charge en réanimation. Il s'agissait d'une étude prospective utilisant un protocole d'insulinothérapie stricte, comme au cours de notre étude, mais sans aide automatisée. Elle analysait le score GOSE (extended Glasgow Outcome Scale) à 6 mois de 109 traumatisés crâniens. On retrouvait sur l'analyse multivariée un moins bon devenir neurologique (score GOSE significativement plus bas) lorsque les fluctuations de glycémie observées en réanimation étaient importantes, ou lorsque l'on avait constaté au moins un épisode d'hypoglycémie modérée (3,3 mmol.l^{-1}). D'autres études récentes ont retrouvé des résultats similiaires concernant le devenir neurologique des patients atteints d'hémorragies sous-arachnoïdiennes [35,36] exposés à des hypoglycémies modérées (3,3 mmol.l^{-1}) en réanimation. On constatait chez ces patients une augmentation de la mortalité, du nombre de vasospasmes ou un moins bon devenir neurologique à 3 mois. L'ensemble de ces études, loin d'êtres contradictoires, soulignent l'incertitude actuelle sur la meilleure cible glycémique à

cibler lors d'un séjour en neuro-réanimation. De nombreuses études ont constaté la fréquence élevée et l'impact négatif des hyperglycémies chez les patients cérébro-lésés sévères, notamment sur le plan neurologique. En revanche, il existe moins d'études sur l'effet des hypoglycémies dans cette même population, un effet secondaire pourtant fréquent de l'insulinothérapie stricte.

Récemment, une méta-analyse menée par Kramer et *al.* [10] en 2012, a permis de retrouver, au contraire, un bénéfice à une régulation plus stricte de la glycémie. Elle a porté sur l'insulinothérapie stricte (le plus souvent entre 4,4 et 6,1 $mmol.l^{-1}$) chez des patients cérébro-lésés similaires à ceux de notre étude (HSA, TC, AVC, hémorragie intra-parenchymateuse), mais d'une manière non automatisée. L'analyse du devenir de 1023 patients à trois mois avait conclu à un meilleur pronostic neurologique chez les patients sous insulinothérapie stricte et ce, malgré une incidence accrue des hypoglycémies. Elle retrouvait en revanche une mortalité comparable à celle de notre étude. La tendance de ces résultats se confirmait dans de plus petits collectifs de patients, comme pour les TC [37–40], pour les AVC d'origine ischémique ou hémorragique [41–45], ou pour les patients ayant bénéficié d'une neurochirurgie [46]. Une des hypothèses qui pourrait être formulée afin d'expliquer cette différence entre nos deux études dans le devenir neurologique des patients est celle d'un contrôle glycémique excessif à travers le logiciel CGAO, pourvoyeur dans notre étude d'un nombre plus important d'hypoglycémies (51%), contrairement à celle de Kramer et *al*. (30% en moyenne) [10].

Habituellement, le ratio de glucose entre le cerveau et le sang est de 0,6-0,7. Ce ratio peut diminuer à 0,2-0,4 chez les patients cérébro-lésés. Ainsi, la baisse de la glycémie peut engendrer une neuroglycopénie délétère dans ce contexte d'atteinte cérébrale sous-jacente [47]. Des études de microdialyse [48] chez des traumatisés crâniens soumis à une insulinothérapie stricte avaient d'ailleurs évoqué cette atteinte, aboutissant à un déficit cérébral sévère en glucose, et à une élévation du ratio lactate/pyruvate et du glutamate (marqueurs de stress cellulaire). La toxicité neuronale des hypoglycémies est également expliquée par la libération plus importante d'acide aminé aspartate, responsable d'un flux intracellulaire rapide d'ions calcium, et en aboutissant à la rupture de la membrane cellulaire et à une nécrose neuronale [49,50]. La conséquence clinique serait une diminution de la récupération neurologique à long terme, ainsi qu'une incidence d'évènements neurologiques

supérieure en cours d'hospitalisation. Néanmoins, bien que basée sur un substrat physiopathologique bien décrit, la toxicité neuronale des hypoglycémies chez les patients cérébro-lésés nécessitait d'être confirmée par des investigations cliniques complémentaires. S'il existe des études chez les patients cérébro-lésés qui ont retrouvé davantage d'hypoglycémies lorsque l'insulinothérapie était stricte [32,39–41,43–45,51–54], celles-ci restaient très hétérogènes (étiologies diverses, contrôle glycémique non uniforme), et nécessitaient donc une certaine prudence quant à l'interprétation de leurs résultats. Peu retrouvaient une différence sur le devenir neurologique ou sur la mortalité qui serait liée à l'hypoglycémie en cours de réanimation.

Au sein de notre étude, plusieurs facteurs de bon pronostic neurologique ont été retrouvés. Les patients admis pour des lésions liées a un ACR, une atteinte tumorale, infectieuse ou vasculaire présentaient un meilleur devenir neurologique par rapport au traumatisés crânien. Ceux qui avaient bénéficié d'une administration préventive d'un traitement anti-épileptique ou d'une durée prolongée de séjour sans assistance respiratoire avaient également un meilleur devenir neurologique. Néanmoins, ces analyses nécessiteraient d'être confirmées, car il n'existe pas à l'heure actuelle de données suffisantes dans la littérature. Si les crises d'épilepsies peuvent survenir en période aiguë dans la prise en charge des patients cérébro-lésés, leur prévention n'a, pour le moment, pas fait la preuve de son efficacité [55–58], bien que discuté dans un cadre très restreint de la neuro-chirurgie programmée [59]. Concernant la mise sous assistance respiratoire, notre étude évoque l'amélioration possible du devenir neurologique d'une ventilation d'autant plus brève des patients cérébro-lésés. D'autres études soulignent le risque de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique et l'augmentation de la mortalité [60–62], néanmoins l'impact neurologique n'a été que peu analysé et doit encore faire l'objet d'études ultérieures.

Il est intéressant de noter que notre étude est la première étude prospective randomisée et multi-centrique, à notre connaissance, qui compare l'utilisation d'un logiciel automatisé aux protocoles usuels dans la régulation stricte de la glycémie chez des patients cérébro-lésés. Bien que des logiciels aient déjà fait l'objet d'une étude sur leur impact concernant la régulation glycémique [63], seule une étude récente [64] a déjà porté sur l'analyse de patients cérébro-lésés sévères. Il s'agissait d'une étude prospective mono-centrique sur 37 patients, utilisant une boucle active

(excluant toute aide humaine extérieure) dans l'analyse et le traitement des dysglycémies. Elle avait montré la faisabilité de ces protocoles, avec une amélioration de l'intervalle de temps d'euglycémie. Ces résultats étaient liés à un objectif de glycémie entre 6 et 8 $mmol.l^{-1}$ ce qui était supérieur à celui fixé dans notre étude mais il n'avait pas été observé d'hypoglycémie. Néanmoins, en l'absence d'étude fiable, l'impact de ces protocoles sur la récupération neurologique des patients cérébro-lésés reste pour le moment inconnu.

Notre étude a néanmoins des limites. Il s'agit d'une analyse ancillaire d'une plus grande étude multricentrique [11] et nos résultats restent purement exploratoires. Dans l'étude princeps, il n'y avait pas eu de stratification sur le type ou la sévérité de l'atteinte neurologique. Cela explique que les groupes n'aient pas été homogènes au niveau de l'atteinte neurologique (score de Glasgow plus bas à l'arrivée dans le groupe CGAO). Néanmoins, l'hyperglycémie initiale est une source d'atteinte cérébrale secondaire et un facteur de mauvais pronostic chez les patients cérébro-lésés et l'on pourrait s'attendre à un effet protecteur de l'insulinothérapie stricte. Cela n'a pas mis en évidence. Au sein de notre équipe, les barbituriques et l'osmothérapie sont utilisés fréquemment pour les patients les plus sévères. Il n'existe pas à notre connaissance d'effet de l'insuline sur l'hypertension intra-crânienne. Notre hypothèse est donc que leur utilisation plus fréquente, notamment pour le mannitol dans le groupe CGAO, n'est que le reflet de la gravité initiale des patients.

Conclusion :

L'utilisation du logiciel CGAO dans le cadre de l'insulinothérapie stricte des patients cérébro-lésés sévères n'a pas permis d'améliorer le devenir neurologique, ni diminué la mortalité. Par ailleurs, elle a favorisé l'apparition d'hypoglycémie modérée.

D'autres études restent nécessaires, d'une part pour améliorer l'algorithme de régulation glycémique et limiter les risques d'hypoglycémie, et d'autre part pour évaluer avec plus de précision l'impact des hyperglycémies et des hypoglycémies sur la mortalité et le devenir neurologique.

Références

[1] Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. J Trauma 2005;58:47–50.

[2] Frontera JA, Fernandez A, Claassen J, Schmidt M, Schumacher HC, Wartenberg K, et al. Hyperglycemia after SAH: predictors, associated complications, and impact on outcome. Stroke 2006;37:199–203. doi:10.1161/01.STR.0000194960.73883.0f.

[3] Fuentes B, Ortega-Casarrubios MA, Sanjosé B, Castillo J, Leira R, Serena J, et al. Persistent hyperglycemia >155 mg/dL in acute ischemic stroke patients: how well are we correcting it?: implications for outcome. Stroke 2010;41:2362–5. doi:10.1161/STROKEAHA.110.591529.

[4] Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, Novitzke J, Cruz-Flores S, Ehtisham A, et al. Association of serum glucose concentrations during acute hospitalization with hematoma expansion, perihematomal edema, and three month outcome among patients with intracerebral hemorrhage. Neurocrit Care 2011;15:428–35. doi:10.1007/s12028-011-9541-8.

[5] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359–67. doi:10.1056/NEJMoa011300.

[6] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006;354:449.

[7] Finfer S, Chittock DR, Su SY-S, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009;360:1283–97. doi:10.1056/NEJMoa0810625.

[8] Zafar SN, Iqbal A, Farez MF, Kamatkar S, de Moya MA. Intensive insulin therapy in brain injury: a meta-analysis. J Neurotrauma 2011;28:1307–17. doi:10.1089/neu.2010.1724.

[9] Bellolio MF, Gilmore RM, Stead LG. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD005346. doi:10.1002/14651858.CD005346.pub3.

[10] Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2012;16:R203. doi:10.1186/cc11812.

[11] Kalfon P, Giraudeau B, Ichai C, Guerrini A, Brechot N, Cinotti R, et al. Tight computerized versus conventional glucose control in the ICU: a randomized controlled trial. Intensive Care Med 2014;40:171–81. doi:10.1007/s00134-013-3189-0.

[12] 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.

[13] Rehncrona S, Rosén I, Siesjö BK. Brain lactic acidosis and ischemic cell damage: 1. Biochemistry and neurophysiology. J Cereb Blood Flow Metab 1981;1:297–311. doi:10.1038/jcbfm.1981.34.

[14] Siesjö BK, Bendek G, Koide T, Westerberg E, Wieloch T. Influence of acidosis on lipid peroxidation in brain tissues in vitro. J Cereb Blood Flow Metab 1985;5:253–8. doi:10.1038/jcbfm.1985.32.

[15] Siesjö BK, Katsura K, Kristián T. Acidosis-related damage. Adv Neurol 1996;71:209–33; discussion 234–6.
[16] Regli L, Held MC, Anderson RE, Meyer FB. Nitric oxide synthase inhibition by L-NAME prevents brain acidosis during focal cerebral ischemia in rabbits. J Cereb Blood Flow Metab 1996;16:988–95. doi:10.1097/00004647-199609000-00024.
[17] Anderson RE, Tan WK, Martin HS, Meyer FB. Effects of glucose and PaO2 modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. Stroke 1999;30:160–70.
[18] Hoxworth JM, Xu K, Zhou Y, Lust WD, LaManna JC. Cerebral metabolic profile, selective neuron loss, and survival of acute and chronic hyperglycemic rats following cardiac arrest and resuscitation. Brain Res 1999;821:467–79.
[19] Nedergaard M. Spreading depression as a contributor to ischemic brain damage. Adv Neurol 1996;71:75–83; discussion 83–4.
[20] Koistinaho J, Pasonen S, Yrjänheikki J, Chan PH. Spreading depression-induced gene expression is regulated by plasma glucose. Stroke 1999;30:114–9.
[21] Li PA, Shuaib A, Miyashita H, He QP, Siesjö BK, Warner DS. Hyperglycemia enhances extracellular glutamate accumulation in rats subjected to forebrain ischemia. Stroke 2000;31:183–92.
[22] Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. Nat Rev Neurosci 2003;4:399–415. doi:10.1038/nrn1106.
[23] Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. Circulation 2004;109:849–54. doi:10.1161/01.CIR.0000116762.77804.FC.
[24] Bingham EM, Hopkins D, Smith D, Pernet A, Hallett W, Reed L, et al. The role of insulin in human brain glucose metabolism: an 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study. Diabetes 2002;51:3384–90.
[25] Kum W, Zhu SQ, Ho SK, Young JD, Cockram CS. Effect of insulin on glucose and glycogen metabolism and leucine incorporation into protein in cultured mouse astrocytes. Glia 1992;6:264–8. doi:10.1002/glia.440060404.
[26] Jeschke MG, Klein D, Bolder U, Einspanier R. Insulin attenuates the systemic inflammatory response in endotoxemic rats. Endocrinology 2004;145:4084–93. doi:10.1210/en.2004-0592.
[27] Meier R, Béchir M, Ludwig S, Sommerfeld J, Keel M, Steiger P, et al. Differential temporal profile of lowered blood glucose levels (3.5 to 6.5 mmol/l versus 5 to 8 mmol/l) in patients with severe traumatic brain injury. Crit Care 2008;12:R98. doi:10.1186/cc6974.
[28] Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. Clin Nutr 2006;25:210–23. doi:10.1016/j.clnu.2006.01.021.
[29] [Management of severe head injuries in the early stage. Recommendations]. Ann Fr Anesth Reanim 1999;18:15–22.
[30] Ichai C, Payen J-F, Orban J-C, Quintard H, Roth H, Legrand R, et al. Half-molar sodium lactate infusion to prevent intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain injured patients: a randomized controlled trial. Intensive Care Med 2013;39:1413–22. doi:10.1007/s00134-013-2978-9.
[31] Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NEF, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). Lancet Neurol 2007;6:397–406. doi:10.1016/S1474-4422(07)70080-7.

[32] Green DM, O'Phelan KH, Bassin SL, Chang CWJ, Stern TS, Asai SM. Intensive versus conventional insulin therapy in critically ill neurologic patients. Neurocrit Care 2010;13:299–306. doi:10.1007/s12028-010-9417-3.
[33] Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. Neurology 2005;64:1348–53. doi:10.1212/01.WNL.0000158442.08857.FC.
[34] Matsushima K, Peng M, Velasco C, Schaefer E, Diaz-Arrastia R, Frankel H. Glucose variability negatively impacts long-term functional outcome in patients with traumatic brain injury. J Crit Care 2012;27:125–31. doi:10.1016/j.jcrc.2011.08.012.
[35] Naidech AM, Levasseur K, Liebling S, Garg RK, Shapiro M, Ault ML, et al. Moderate Hypoglycemia is associated with vasospasm, cerebral infarction, and 3-month disability after subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care 2010;12:181–7. doi:10.1007/s12028-009-9311-z.
[36] Thiele RH, Pouratian N, Zuo Z, Scalzo DC, Dobbs HA, Dumont AS, et al. Strict glucose control does not affect mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Anesthesiology 2009;110:603–10. doi:10.1097/ALN.0b013e318198006a.
[37] Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. Crit Care Med 2008;36:3190–7. doi:10.1097/CCM.0b013e31818f21aa.
[38] Bilotta F, Caramia R, Cernak I, Paoloni FP, Doronzio A, Cuzzone V, et al. Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial. Neurocrit Care 2008;9:159–66. doi:10.1007/s12028-008-9084-9.
[39] Yang M, Guo Q, Zhang X, Sun S, Wang Y, Zhao L, et al. Intensive insulin therapy on infection rate, days in NICU, in-hospital mortality and neurological outcome in severe traumatic brain injury patients: a randomized controlled trial. Int J Nurs Stud 2009;46:753–8. doi:10.1016/j.ijnurstu.2009.01.004.
[40] Coester A, Neumann CR, Schmidt MI. Intensive insulin therapy in severe traumatic brain injury: a randomized trial. J Trauma 2010;68:904–11. doi:10.1097/TA.0b013e3181c9afc2.
[41] Walters MR, Weir CJ, Lees KR. A randomised, controlled pilot study to investigate the potential benefit of intervention with insulin in hyperglycaemic acute ischaemic stroke patients. Cerebrovasc Dis 2006;22:116–22. doi:10.1159/000093239.
[42] Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A, Delfini R, Rosa G. The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial. J Neurosurg Anesthesiol 2007;19:156–60. doi:10.1097/ANA.0b013e3180338e69.
[43] Bruno A, Kent TA, Coull BM, Shankar RR, Saha C, Becker KJ, et al. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial. Stroke 2008;39:384–9. doi:10.1161/STROKEAHA.107.493544.
[44] Johnston KC, Hall CE, Kissela BM, Bleck TP, Conaway MR. Glucose Regulation in Acute Stroke Patients (GRASP) trial: a randomized pilot trial. Stroke 2009;40:3804–9. doi:10.1161/STROKEAHA.109.561498.
[45] Staszewski J, Brodacki B, Kotowicz J, Stepien A. Intravenous insulin therapy in the maintenance of strict glycemic control in nondiabetic acute stroke patients

with mild hyperglycemia. J Stroke Cerebrovasc Dis 2011;20:150–4. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.11.013.
[46] Bilotta F, Caramia R, Paoloni FP, Delfini R, Rosa G. Safety and efficacy of intensive insulin therapy in critical neurosurgical patients. Anesthesiology 2009;110:611–9. doi:10.1097/ALN.0b013e318198004b.
[47] Godoy DA, Di Napoli M, Rabinstein AA. Treating Hyperglycemia in Neurocritical Patients: Benefits and Perils. Neurocritical Care 2010;13:425–38. doi:10.1007/s12028-010-9404-8.
[48] Vespa P, Boonyaputthikul R, McArthur DL, Miller C, Etchepare M, Bergsneider M, et al. Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. Crit Care Med 2006;34:850–6. doi:10.1097/01.CCM.0000201875.12245.6F.
[49] Auer RN. Hypoglycemic brain damage. Forensic Sci Int 2004;146:105–10. doi:10.1016/j.forsciint.2004.08.001.
[50] Silverstein JM, Musikantow D, Puente EC, Daphna-Iken D, Bree AJ, Fisher SJ. Pharmacologic amelioration of severe hypoglycemia-induced neuronal damage. Neurosci Lett 2011;492:23–8. doi:10.1016/j.neulet.2011.01.045.
[51] Azevedo JRA de, Lima ERM, Cossetti RJD, Azevedo RP de. Intensive insulin therapy versus conventional glycemic control in patients with acute neurological injury: a prospective controlled trial. Arq Neuropsiquiatr 2007;65:733–8.
[52] Bilotta F, Caramia R, Cernak I, Paoloni FP, Doronzio A, Cuzzone V, et al. Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial. Neurocrit Care 2008;9:159–66. doi:10.1007/s12028-008-9084-9.
[53] Kreisel SH, Berschin UM, Hammes H-P, Leweling H, Bertsch T, Hennerici MG, et al. Pragmatic management of hyperglycaemia in acute ischaemic stroke: safety and feasibility of intensive intravenous insulin treatment. Cerebrovasc Dis 2009;27:167–75. doi:10.1159/000185608.
[54] Oksanen T, Skrifvars MB, Varpula T, Kuitunen A, Pettilä V, Nurmi J, et al. Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. Intensive Care Med 2007;33:2093–100. doi:10.1007/s00134-007-0876-8.
[55] Schierhout G, Roberts I. Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. Cochrane Database Syst Rev 2001:CD000173. doi:10.1002/14651858.CD000173.
[56] Marigold R, Günther A, Tiwari D, Kwan J. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after subarachnoid haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD008710. doi:10.1002/14651858.CD008710.pub2.
[57] Price M, Günther A, Kwan JSK. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after intracranial venous thrombosis. Cochrane Database Syst Rev 2014;8:CD005501. doi:10.1002/14651858.CD005501.pub3.
[58] Sykes L, Wood E, Kwan J. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD005398. doi:10.1002/14651858.CD005398.pub3.
[59] Engrand N, Osinski D. [Antiepileptic prophylaxis for elective neurosurgery]. Ann Fr Anesth Reanim 2012;31:e235–46. doi:10.1016/j.annfar.2012.08.004.

[60] Kallel H, Chelly H, Bahloul M, Ksibi H, Dammak H, Chaari A, et al. The effect of ventilator-associated pneumonia on the prognosis of head trauma patients. J Trauma 2005;59:705–10.
[61] Zygun DA, Zuege DJ, Boiteau PJE, Laupland KB, Henderson EA, Kortbeek JB, et al. Ventilator-associated pneumonia in severe traumatic brain injury. Neurocrit Care 2006;5:108–14.
[62] Hui X, Haider AH, Hashmi ZG, Rushing AP, Dhiman N, Scott VK, et al. Increased risk of pneumonia among ventilated patients with traumatic brain injury: every day counts! J Surg Res 2013;184:438–43. doi:10.1016/j.jss.2013.05.072.
[63] Eslami S, Abu-Hanna A, Jonge E, Keizer NF. Tight glycemic control and computerized decision-support systems: a systematic review. Intensive Care Medicine 2009;35:1505–17. doi:10.1007/s00134-009-1542-0.
[64] Leelarathna L, English SW, Thabit H, Caldwell K, Allen JM, Kumareswaran K, et al. Feasibility of fully automated closed-loop glucose control using continuous subcutaneous glucose measurements in critical illness: a randomized controlled trial. Crit Care 2013;17:R159. doi:10.1186/cc12838.

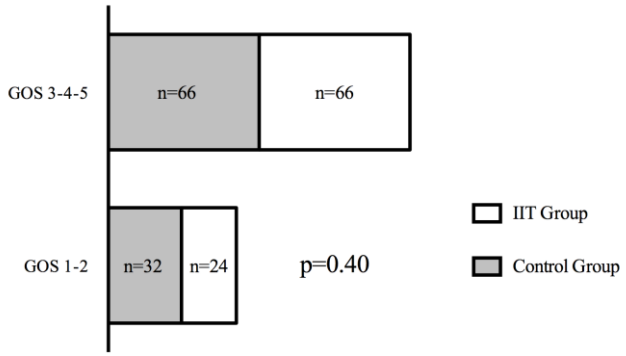
Annexes

Table 1. Caractéristiques des patients cérébro-lésés sévères.

	Groupe contrôle (n=98)	Groupe CGAO (n=90)	*P*
Age	53 (15)	53 (16)	0,90
SAPS II	45 (15)	47 (17)	0,50
GCS à l'admission	7 (4)	6 (3)	0,02
Sexe M/F	60(61) / 38(39)	51(56) / 39(44)	0,50
IMC	26 (5)	24 (4)	0,02
Diabète	9 (9.2)	4 (4.4)	0,20
Glycémie veineuse à l'admission ($mmol.l^{-1}$)	8.1 [6.8-9.8]	8.3 [6.8-9.6]	0,50
Monitorage de la PIC	34 (35)	47 (52)	0,01*
Etiologie de l'atteinte cérébrale N(%)			0,50
Traumatisme crânien	19 (19)	22 (24)	
Hémorragie sous-arachnoidienne	28 (29)	32 (36)	
AVC hémorragique	12 (12)	10 (11)	
AVC ischémique malin	11 (11)	5 (6)	
Arrêt cardiaque ressuscité	13 (13)	13 (14)	
Autre	15 (15)	8 (9)	

Légende: SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II. GCS: Glasgow Coma Score. IMC: Indice de Masse Corporelle ($kg.m^{-2}$). PIC: Pression Intra-crânienne. Les variables quantitatives continues sont exprimées sous forme de moyenne (déviation standard), les variables quantitatives discrètes sous forme de médiane [25e-75e percentile] et les variables qualitatives en nombre (%). Les variables quantitatives continues sont soumises au test de Student. Les variables qualitatives sont soumises au test du χ^2.

Figure 1: Devenir neurologique évalué par le score de GOS au 90e jour suivant l'admission en réanimation



Légende : La figure représente le devenir neurologique à travers le score de GOS au 90e jour suivant l'admission en réanimation entre les patients du groupe contrôle (control group sur le schema) (Objectif glycémique entre 5,5-9 mmol.L^{-1}) et ceux du groupe CGAO (IIT group sur le schema) (objectif glycémique entre 4,4-6 mmol.L^{-1}). Le bon devenir neurologique est défini par un score GOS de 1 ou 2 (bonne récupération, handicap modéré). Le mauvais pronostic neurologique est défini par un score GOS de 3, 4 ou 5 (handicap sévère, état végétatif persistant, décès). χ^2 test. IIT= groupe CGAO

Table 2: Evaluation des critères de morbidité et de mortalité chez les patients cérébro-lésés sévères.

	Groupe contrôle N=98	Groupe CGAO N=90	P
Nombre de jour sans assistance respiratoire	8,5 [0-22]	9 [0-20]	0,40
Nombre de jour en dehors d'une réanimation	8,5 [0-20]	8 [0-20]	0,50
Mortalité au 28e jour	28 (28,6)	26 (28,9)	0,90
Bon devenir neurologique au 28e jour	31 (31,6)	24 (26,6)	0,40

Légende: Evalutation du devenir des patients cérébro-lésés inclus dans l'étude ancillaire de CGAO-REA. Les nombres de jour sans assistance respiratoire et en dehors d'une réanimation sont exprimées par rapport au 28e jour suivant l'admission. Le bon devenir neurologique est défini par un score GOS de 1 ou 2 (bonne récupération, handicap modéré). Le mauvais pronostic neurologique est défini par un score GOS de 3, 4 ou 5 (handicap sévère, état végétatif persistant, décès). Les variables quantitatives sont exprimées sous forme de médiane [25e-75e percentile] et les variables qualitatives en nombre (%). Les variables quantitatives sont soumises au test de Student. Les variables qualitatives sont soumises au test du χ^2.

Table 3: Evènements neuro-chirurgicaux survenus lors de la réanimation des patients cérébro-lésés sévères.

	Groupe contrôle N=98	Groupe CGAO N=90	P
Patients présentant au moins un épisode d'ICP ≥ 25 mmHg lors du monitorage de la PIC	17 (17,3)	23 (25,5)	0,20
Administration de Mannitol lors de la réanimation	19 (19,4)	28 (31,1)	0,04*
Utilisation de barbituriques lors de la réanimation	9 (9,2)	14 (15,6)	0,20

Légende: Les évènements neuro-chirurgicaux survenus lors de la réanimation des patients cérébro-lésés sévères dans les 2 CHU participants à l'étude CGAO-REA. PIC: Pression intra-crânienne. Les variables qualitatives sont exprimées sous forme de nombre (%) et sont soumises au test du χ^2.

Table 4: Etude de la glycémie lors de la réanimation des patients cérébro-lésés sévères.

	Groupe contrôle N=98	Groupe CGAO N=90	P
Médiane des glycémies veineuses lors des 5 premiers jours ($mmol.l^{-1}$)	6,5 [5,6-7,2]	5,9 [5,1-6,7]	< 0.001
Nombre d'épisodes d'hypoglycémie modérée	19 (19,3)	46 (51,1)	< 0.001*
Nombre d'hypoglycémie sévère	4 (4)	6 (6,6)	0,50
Nombre de patients mis sous insulinothérapie	81 (82,6)	87 (96,6)	0,002*
Dose totale d'insuline administrée (UI) dans les 5 premiers jours	74 [13-165]	130 [68-251]	0,01

Légende : Les hypoglycémies modérées sont définies par une valeur de glycémie inférieure à 3,3 $mmol.L^{-1}$. Les hypoglycémies sévères sont définies par une valeur de glycémie inférieure à 2,2 $mmol.L^{-1}$. Les variables continues sont exprimées sous forme de médiane [25e-75e percentile] et les variables qualitatives en nombre (%).* test du χ^2 . Test de Student.

Table 5: Analyse multivariée des facteurs de bon devenir neurologique au 90e jour.

	OR ajusté	$IC_{95\%}$(OR)	p
Etiologie de l'atteinte cérébrale			0,004
Traumatisme crânien	1		
Atteinte neuro-vasculaire (HSA, AVC ischémique malin, HIPS)	1,27	[0,46 - 3,54]	
Arrêt Cardiaque Ressuscité	3,99	[1,02 - 15,61]	
Autres étiologies (tumeur cérébrale, infection du SNC, vascularite cérébrale)	7,92	[2,10 - 29,91]	
Prévention anti-épileptique	2,99	[1,10 - 8,16]	0,03
Nombre de jour sans assistance respiratoire	1,11	[1,07 - 1,16]	<0,001

Légende: Les facteurs de bon devenir neurologique au 90e jour sont définis pour une bonne récupération ou un handicap modéré. OR: Odds ratio. $IC_{95\%}$: Intervalle de confiance. HSA: Hémorragie sous-arachnoidienne. AVC: Accident vasculaire cérébral. HIPS: Hématome intra-parenchymateux spontané. Test de Hosmer and Lemeshow goodness-of-fit p=0.94.

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen de la Faculté,

NOM : EA PRENOM : RITHY

Titre de Thèse : Impact du contrôle glycémique strict assisté par ordinateur sur la récupération neurologique du patient cérébro-lésé grave. Etude ancillaire de l'étude CGAO-REA

RESUME

L'hyperglycémie est un facteur de mauvais pronostic neurologique chez les patients cérébro-lésés sévères. Cette étude ancillaire, réalisée *a posteriori*, s'est intéressée à l'impact de l'insulinothérapie stricte du logiciel CGAO chez les patients cérébro-lésés graves. L'objectif principal était d'évaluer l'impact d'un contrôle glycémique strict automatisé (objectif glycémique entre 4,4 et 6,1 $mmol.l^{-1}$) sur le devenir neurologique des patients au 90e jour en comparaison aux méthodes standardisés actuelles. 188 patients ont été inclus entre octobre 2009 et juin 2011. Le critère d'évaluation principal était devenir neurologique au 90e jour évalué par le Glasgow Outcome Scale (GOS). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes (p=0,40).

MOTS-CLES

hyperglycémie - contrôle glycémique strict - insulinothérapie récupération neurologique - pronostic neurologique - cérébro-lésé grave