

Glycémie d'admission et pronostic fonctionnel d'un infarctus cérébral en phase aiguë traité par thérapie combinée

Émilie Panicucci

▶ **To cite this version:**

Émilie Panicucci. Glycémie d'admission et pronostic fonctionnel d'un infarctus cérébral en phase aiguë traité par thérapie combinée. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02182367

HAL Id: dumas-02182367

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02182367

Submitted on 12 Jul 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Nice

le vendredi 1er Mars 2019

par

PANICUCCI Emilie

Née le 24/06/1991 à Cannes (06)

Interne de D.E.S. de Neurologie

Glycémie d'admission et pronostic fonctionnel d'un infarctus cérébral en phase aigüe traité par thérapie combinée

Devant le jury composé de :

Pr THOMAS Pierre	Président du jury
Pr DELLAMONICA Jean	Assesseurs
Pr FAIVRE Anthony	Assesseurs
Dr MAHAGNE Marie Hélène	Assesseurs
Dr SUISSA Laurent	Directeur de thèse

UNIVERSITE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Nice

le vendredi 1er Mars 2019

par

PANICUCCI Emilie

Née le 24/06/1991 à Cannes (06)

Interne de D.E.S. de Neurologie

Glycémie d'admission et pronostic fonctionnel d'un infarctus cérébral en phase aigüe traité par thérapie combinée

Devant le jury composé de :

Pr THOMAS Pierre	Président du jury
Pr DELLAMONICA Jean	Assesseur
Pr FAIVRE Anthony	Assesseur
Dr MAHAGNE Marie Hélène	Assesseur
Dr SUISSA Laurent	Directeur de thèse

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie	**Pr. ALUNNI Véronique**
Recherche	**Pr DELLAMONICA jean**
Etudiants	**M. JOUAN Robin**
Chargé de mission projet Campus	**Pr. PAQUIS Philippe**
Conservateur de la bibliothèque	Mme AMSELLE Danièle
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick	
M. BENCHIMOL Daniel	

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)

M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)

M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépato Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)

M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)

M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)

M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactérilogie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves

M. BATT Michel

M. BLAIVE Bruno

M. BOQUET Patrice

M. BOURGEON André

M. BOUTTÉ Patrick

M. BRUNETON Jean-Noël

Mme BUSSIERE Françoise

M. CAMOUS Jean-Pierre

M. CANIVET Bertrand

M. CASSUTO Jill-patrice

M. CHATEL Marcel

M. COUSSEMENT Alain

Mme CRENESSE Dominique

M. DARCOURT Guy

M. DELLAMONICA Pierre

M. DELMONT Jean

M. DEMARD François

M. DESNUELLE Claude

M. DOLISI Claude

Mme EULLER-ZIEGLER Liana

M . FRANCO Alain

M. FREYCHET Pierre

M. GASTAUD Pierre

M. GRELLIER Patrick

M. GRIMAUD Dominique

M. HARTER Michel

M. JOURDAN Jacques

M. LAMBERT Jean-Claude

M. LAZDUNSKI Michel

M. LEFEBVRE Jean-Claude

M. LE FICHOUX Yves

Mme LEBRETON Elisabeth

M. LOUBIERE Robert

M. MARIANI Roger

M. MASSEYEFF René

M. MATTEI Mathieu

M. MOUIEL Jean

Mme MYQUEL Martine

M. ORTONNE Jean-Paul

M. PRINGUEY Dominique

M. SAUTRON Jean Baptiste

M. SCHNEIDER Maurice

M. TOUBOL Jacques

M. TRAN Dinh Khiem

M VAN OBBERGHEN Emmanuel

M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques

M. BASTERIS Bernard

Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie

Mme DONZEAU Michèle

M. EMILIOZZI Roméo

M. FRANKEN Philippe

M. GASTAUD Marcel

M. GIUDICELLI Jean

M. MAGNÉ Jacques

Mme MEMRAN Nadine

M. MENGUAL Raymond

M. PHILIP Patrick

M. POIRÉE Jean-Claude

Mme ROURE Marie-Claire

Remerciements

A mon jury :

- Au Docteur Suissa, qui a su me transmettre sa passion pour le neurovasculaire, qui était là depuis mon commencement et m'a aidé à arriver où j'en suis aujourd'hui, je ne t'en remercierais jamais assez. Tu représentes à mon sens un modèle de persévérance et d'accomplissement.
- Au Professeur Thomas, qui m'a encouragé à donner le meilleur de moi-même toutes ces années, et nous a permis à moi et mes co-internes, d'avoir la meilleure formation possible en neurologie. Encore merci.
- Au Professeur Dellamonica, qui m'a récemment accueilli chaleureusement dans son service, et m'encourage au quotidien à développer mon engouement pour la réanimation.
- Au Docteur Mahagne, qui m'a encouragé à développer mes compétences dans le neurovasculaire et qui m'a fait confiance, je vous en remercie encore.
- Au Professeur Faivre, avec qui je n'ai encore jamais eu le plaisir de travailler, mais en espérant qu'à l'avenir cette situation sera remédiée.

A ma famille et amis de toujours :

- A mes grands-parents, qui ont toujours été là pour moi et m'ont toujours apporté ce dont j'avais besoin. A mes parents, qui m'ont également encouragé depuis mon plus jeune âge et sans qui je n'en serais pas là aujourd'hui. A mes cousines préférées, que je ne vois malheureusement pas souvent mais avec qui j'ai grandi et partagé de beaux moments. A mes oncles et tantes, présents pour moi également depuis ma petite enfance.
- A mes meilleures amies de toujours, Léa, Glad, Morgane, Mélo, Mag, Laura, Eva, Laure, que je connais depuis plus de 20 ans, avec qui j'ai grandi et passé tous les meilleurs moments de mon enfance, toujours à faire les 400 coups ensemble. Présentes et ensemble dans les bons comme les mauvais moments, j'espère pour longtemps encore.
- A mes meilleurs amis que j'adore, Seb, Thib, Jim, Fab, Ian, Franck, avec qui j'ai aussi partagé énormément de bons moments, j'espère qu'on aura encore beaucoup d'occasion pour se retrouver.
- A Arnaud, qui est là pour moi au quotidien, merci ...

A mes seniors et maîtres :

A mes anciens co-internes que j'adore :

- Vince, mon chef de clinique préféré. J'apprécie beaucoup les moments passés avec toi, au travail et en dehors, car tu es quelqu'un de consciencieux et appliqué, ne change pas.
- Gwendo, qui était un peu comme notre grande sœur quand j'ai commencé l'internat, on a peu souvent travaillé ensemble mais ce sont des moments que j'ai appréciés, j'admire ta patience et ta méticulosité.
- Romain, « ma oui !» Mon guide quand je suis arrivée en neurologie, tu m'as appris des choses essentielles à savoir lors de mes premières semaines d'internat, je t 'en remercie encore.
- Elise, j'ai adoré les 6 mois passés avec toi à l'Unv, tu penses toujours aux autres avant de penser à toi même, tu es quelqu'un de très altruiste, je t'admire pour ça ... on se refera un Magnum à l'occasion ^^
- Lila, modèle de calme et de gentillesse ^^ on a passé 6 mois pas toujours facile ensemble mais on a tenu le coup, reviens nous vite à Nice !

Aux seniors avec qui j'ai pu travailler :

- A mes chefs d'HdJ, Saskia, avec qui j'ai commencé quand j'étais un bébé à l'Unv et que j'ai retrouvé en étant plus vieille en HdJ, j'adore travailler avec toi car tu es toujours de bonne humeur quelques soient les circonstances, c'est une grande qualité. Mickaël et Christine, avec qui j'ai aussi beaucoup appris et avec qui on a bien rigolé au staff du matin en Hdj.
- A mes chefs de neurologie générale, Véronique, que j'admire beaucoup pour le travail qu'elle fait, et qui arrive toujours à avoir le mot pour rire. Caroline, je n'ai pas eu l'occasion de très souvent travailler avec toi mais j'ai apprécié ces moments car tu arrives à être toujours calme et souriante. Claire, tu as toujours été d'un grand soutien pour moi au cours de mon internat, toujours à remonter le moral des troupes en cas de difficultés, tu as vraiment une force de caractère.
- Aux seniors du SNP qui m'ont beaucoup appris et formés sur le système nerveux périphérique. Angela, qui a réussi à me faire aimer le SNP, j'ai beaucoup apprécié les moments que tu as consacrés à me former. Matteo, j'ai également appris énormément de choses mon semestre passé avec toi, je regrette que tu ne sois pas resté avec nous.
- A mes chefs de réa, Matthieu, Nihal, Denis, Hervé, avec qui je travaille depuis peu mais qui m'apprennent énormément chaque jour, que j'admire pour leurs capacités à rester calme et de bonne humeur en toutes circonstances.

- A mes chefs de l'Unv, Chiara, tu m'as toujours soutenu, j'espère qu'on aura vraiment l'occasion de travailler ensemble par la suite. Muriel, qui était à l'Unv quand je débutais, j'ai beaucoup apprécié travailler avec toi, tu m'as beaucoup appris.

Aux seniors avec qui je n'ai pas eu l'occasion de beaucoup travailler en dehors des gardes, mais qui ont quand même marqué mon esprit. Éric, un des plus grands cerveaux de notre époque, beaucoup de fous rires avec toi, j'espère qu'on va continuer sur cette lancée. Luisa, on forme une bonne équipe lors des gardes ^^.

A mes co-internes d'amour :

- Nico, celui avec qui tout a commencé, tu m'as toujours soutenu et supporté depuis le début. Toujours peace en toutes circonstances, on a passé pas mal de bons moments pendant notre première année d'internat ensemble, j'espère qu'il y en aura encore.
- Laura, qui est une de celle qui me connait le mieux même si on n'est pas en neurologie ensemble. Toujours là pour m'aider à prendre les meilleures décisions, de manière calme et réfléchie, et toujours présente pour moi dans les bons comme les mauvais moments, merci.
- Adri, chouchou, celui que j'adore embêter, tu m'as supporté pendant 6 mois, cela montre que tu sais faire preuve de beaucoup de patience. ^^ C'est une qualité que tu as également envers les patients, de même que ta volonté de toujours faire au mieux, continue comme ça.
- Jeannette, qui est une bien meilleure représentante des internes que je ne l'aurais jamais été...^^ Tu es également d'une grande patience et méticulosité, cela rend les moments partagés avec toi, au travail et en-dehors, très agréables.
- Clément et Anaïs, mes plus jeunes co-internes jusqu'à il y a encore peu, je n'ai pas eu l'occasion de travailler directement avec vous mais on a quand même pu partager de bons moments en dehors de l'hôpital.
- Caroline et Emmanuel, j'espère avoir l'occasion de mieux vous connaitre par la suite, courage à vous pour la suite !
- A mes co-internes de réa, Anne, Didac et Alix, qui arrivent à rendre mes journées toujours plus agréables et plus drôles en ce moment.

A mes équipes paramédicales favorites :

Sad, Elisa, Dora, Céline, Julie, Emilie, Christine, Eve, Mélanie, Anaïs , Siham (et beaucoup d'autres) ... Ceux qui m'ont finalement le plus appris, surtout quand je n'étais encore qu'une jeune interne (avec peu d'expérience). Ceux avec qui j'ai également eu les plus beaux fous rires, et avec qui on partage beaucoup de moments au quotidien, les bons comme les mauvais. J'admire beaucoup votre travail, et comme je pense vous l'avoir déjà dit, je ne saurais pas faire aussi bien que vous. J'espère continuer encore longtemps à vos côtés.

A ma secrétaire préférée (le meilleur pour la fin) : Sabrina, qui est avant tout une très bonne amie pour moi, toujours à l'écoute, dans mes moments heureux (et les moins bons moments), encore merci pour tout.

Table des matières

Liste des enseignants……..…… 4

Remerciements……. 14

PREMIERE PARTIE :

• Résumé…….……..……19

• Introduction…….……..…….21

• Matériels et méthodes……..……..23

• Résultats…….……...……24

• Discussion…….……...…..…29

• Références…….……..…..….37

DEUXIEME PARTIE : article en anglais……..……..…40

SERMENT D'HIPPOCRATE……..49

PREMIERE PARTIE

RESUME

INTRODUCTION

L'hyperglycémie en phase aigüe d'un infarctus cérébral traité par thrombolyse seule ou thérapie combinée est associée à un mauvais pronostic fonctionnel. Elle est considérée comme un des facteurs de croissance du cœur ischémique par aggravation de l'acidose tissulaire dans la pénombre ischémique. Aucun bénéfice clinique n'a été démontré par l'insulinothérapie faisant discuter les choix méthodologiques de la population cible et de la fenêtre thérapeutique. Nous étudions le rôle délétère de l'hyperglycémie sur le pronostic fonctionnel en fonction des caractéristiques de la pénombre ischémique et de la recanalisation.

METHODES OU OBSERVATIONS

Les patients traités dans les 6 heures par thrombectomie mécanique (± thrombolyse) pour une occlusion symptomatique (NIHSS≥10) de l'artère cérébrale moyenne ont été inclus dans l'étude (registre des AVC PACA). Ont été exclus les patients dont la glycémie d'admission, les données IRM et le mRS à 3 mois n'étaient pas renseignés. L'association entre la glycémie d'admission et l'indépendance fonctionnelle (mRS≤2) a été évaluée par analyse multivariée par régression logistique. Une analyse en sous-groupe a été menée en fonction de la présence de pénombre définie par Clinical ASPECTS Mistmach version 2 (CAM2) et de la recanalisation artérielle (RA) définie par un mTICI 2b/3.

DISCUSSION

Sur les 216 patients inclus (âge: 68,4[58,1-78,0], NIHSS d'admission: 18[15-21], rtPA IV: 74,5%), 104 (48,2%) présentaient un mRS≤2 à 3 mois. Après ajustement aux variables associées au pronostic fonctionnel (analyse univariée), la glycémie d'admission était indépendamment associée à un mRS≤2 (par 100 mg/dl, OR: 0,10[0.03-0.37]). En sous- groupe, la glycémie d'admission était délétère sur l'autonomie uniquement dans les groupes CAM2+ (174/216; OR: 0,14[0,04-0,49]) et RA+ (167/216; OR: 0,21[0,06-0,69]). 4 groupes ont été constitués en combinant les variables (CAM2-/RA-, CAM2-/RA+, CAM2+/RA- et CAM2+/RA+), seul le groupe CAM2+/RA+ (135/216) présentait une association significative entre la glycémie initiale et un mRS≤2 (OR: 0,20[0,05-0,73]). Dans le groupe CAM2+/RA+,

l'association n'était significative uniquement pour les 50/135 patients dont la recanalisation fût précoce (≤270 min).

CONCLUSION

Cette étude montre pour la première fois que l'effet délétère de l'hyperglycémie sur le pronostic fonctionnel d'un infarctus cérébral traité par thrombectomie mécanique n'est pas homogène à tous les patients et dépend du sauvetage de la pénombre après recanalisation.

INTRODUCTION

En phase aigüe des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques, une hyperglycémie à l'admission est fréquemment retrouvée chez les patients diabétiques ou non diabétiques (1). Cette hyperglycémie d'admission est classiquement associée à un pronostic fonctionnel défavorable, notamment chez les patients traités par thrombolyse intraveineuse (rt-PA intraveineux) (2,3). Plus récemment, des études ont démontré que le rôle délétère de l'hyperglycémie à l'admission était également associé au pronostic pour les patients traités par thrombectomie mécanique dans le cadre d'une occlusion des gros troncs artériels (4).

Dans les études expérimentales (5) et cliniques étudiant l'imagerie cérébrale en phase aigüe, l'hyperglycémie d'admission est considérée comme un facteur influençant la vitesse de croissance de l'infarctus cérébral. Au décours d'une ischémie cérébrale, l'occlusion artérielle génère une zone d'hypoperfusion **(Figure 1)**. Cette zone d'hypoperfusion est découpée en une zone d'ischémie non réversible appelée cœur ischémique, et en une zone d'ischémie réversible appelée pénombre ischémique. La pénombre ischémique correspond à une zone de tissu cérébral hypo-perfusée dont la viabilité dépend de la restauration précoce du flux artériel. Le cœur ischémique, lui, évolue inéluctablement vers la nécrose tissulaire malgré la restauration du flux artériel. Cette pénombre ischémique est la cible des traitements de recanalisation artérielle chimique (rt-PA IV) et/ou mécanique (thrombectomie artérielle). Dès l'occlusion artérielle, le cœur ischémique présente une croissance volumique au dépend du volume de pénombre ischémique. Le volume de la pénombre ischémique diminue ainsi avec l'augmentation de la durée de l'occlusion artérielle. Ceci constitue le principal rationnel justifiant la réalisation le plus précocement possible des traitements de recanalisation artérielle. A partir des données expérimentales et cliniques mesurant la croissance de l'infarctus cérébral par imagerie, l'hyperglycémie d'admission a été considérée comme un facteur influençant la vitesse de transformation de la pénombre ischémique en cœur ischémique. Parmi les nombreuses explications proposées, l'acidose intracellulaire liée à la glycolyse anaérobie dans la zone hypo-perfusée favoriserait l'irréversibilité de l'ischémie dans la pénombre. Toute augmentation de la glycémie plasmatique d'admission aurait ainsi pour conséquence d'aggraver ce phénomène biologique (1,6,7).

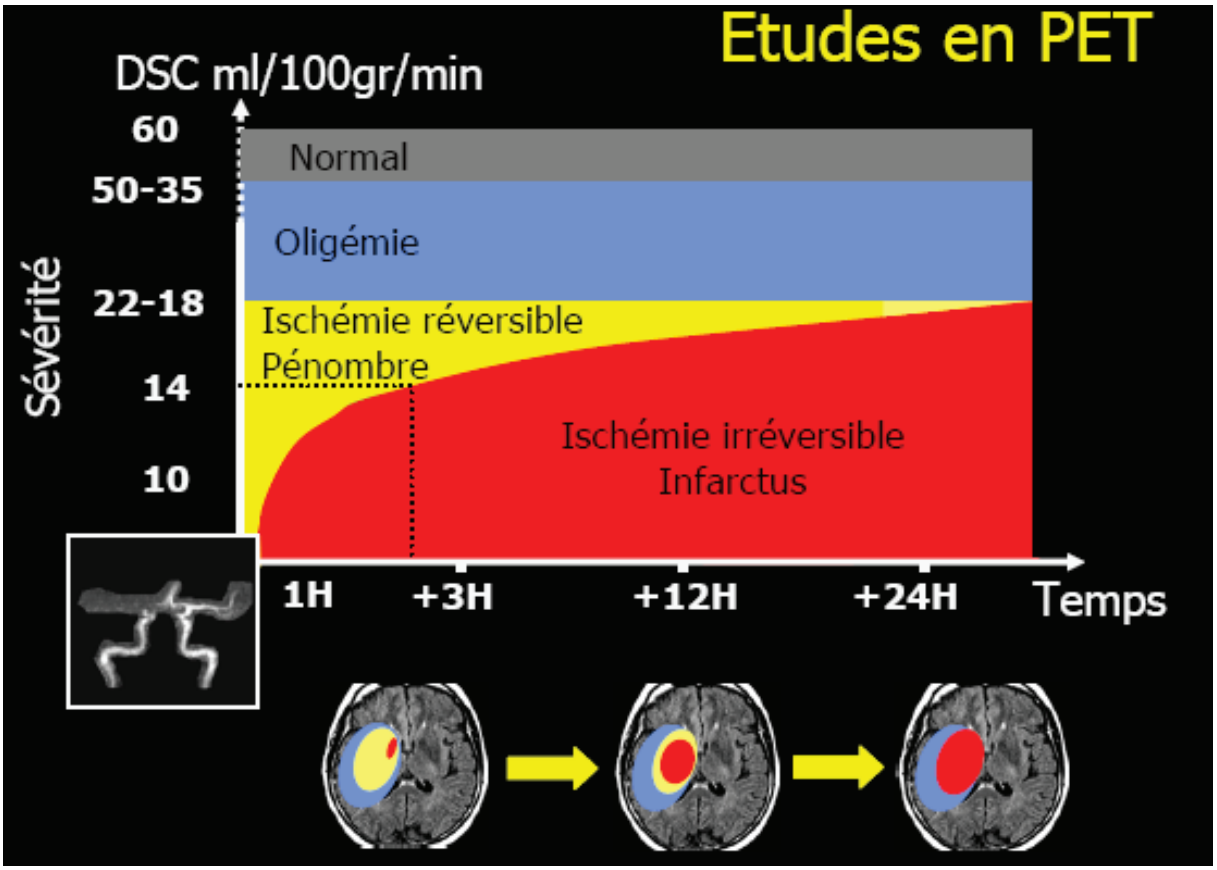


Figure 1 : Evolution en fonction du temps des composantes ischémiques réversibles (pénombre) et irréversibles (infarctus) suite à une occlusion artérielle à visée cérébrale.

Ainsi, la glycémie d'admission, est aujourd'hui considérée comme le seul facteur pronostic clinique modifiable en phase aigüe. Des essais de neuroprotection par le contrôle glycémique ont donc été réalisés en phase aigüe de l'infarctus cérébral. Jusqu'à présent, cette stratégie visant à contrôler cette hyperglycémie par l'insulinothérapie intensive en phase aigüe n'a pas montré de bénéfices cliniques sur le pronostic fonctionnel des patients victimes d'un infarctus cérébral (1, 6, 8). Les explications sur cet échec sont multiples et sont associées à des biais méthodologiques incluant la sélection des patients (9).

Dans ce contexte, nous avons cherché à vérifier si le rôle délétère de la glycémie d'admission sur le pronostic clinique était homogène à tous les infarctus cérébraux, ou s'il dépendait des caractéristiques de la pénombre ischémique comme le suggère les hypothèses physiopathologiques sur le sujet. Ainsi, de manière originale, nous avons mesuré dans une cohorte de patients traités à la phase aigüe d'un infarctus cérébral par thrombectomie mécanique, l'association entre la glycémie d'admission et le pronostic fonctionnel, en fonction des caractéristiques de la pénombre ischémique et de la recanalisation artérielle.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une analyse rétrospective du registre publié des AVC ischémiques associés à une occlusion de gros vaisseaux de la circulation cérébrale antérieure, traités dans les unités neurovasculaires de Nice, Marseille et Toulon (Centres de références PACA). Nous avons inclus les patients traités par thrombectomie mécanique dans les 6 premières heures pour une occlusion de l'artère cérébrale moyenne proximale (ACM M1) ou une occlusion en tandem (ACI/ACM), documentée sur la base d'une IRM cérébrale d'admission. Les autres critères d'inclusion étaient un score clinique NIHSS ≥ 10, la disponibilité des données concernant la glycémie d'admission, les événements hémorragiques, et le score modifié de Rankin (mRS) à 3 mois. Les événements hémorragiques étaient classés selon la définition de l'étude ECASS I à 24h. Nous avons recueilli les données radiologiques suivantes : IRM Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score (ASPECTS), le site d'occlusion documenté sur la séquence 3DTOF, et le score modifié Thrombolysis In Cerebral Infarction (mTICI) estimé par un neuroradiologue interventionnel sur l'artériographie pré et post-thrombectomie mécanique (**Figure 2**).

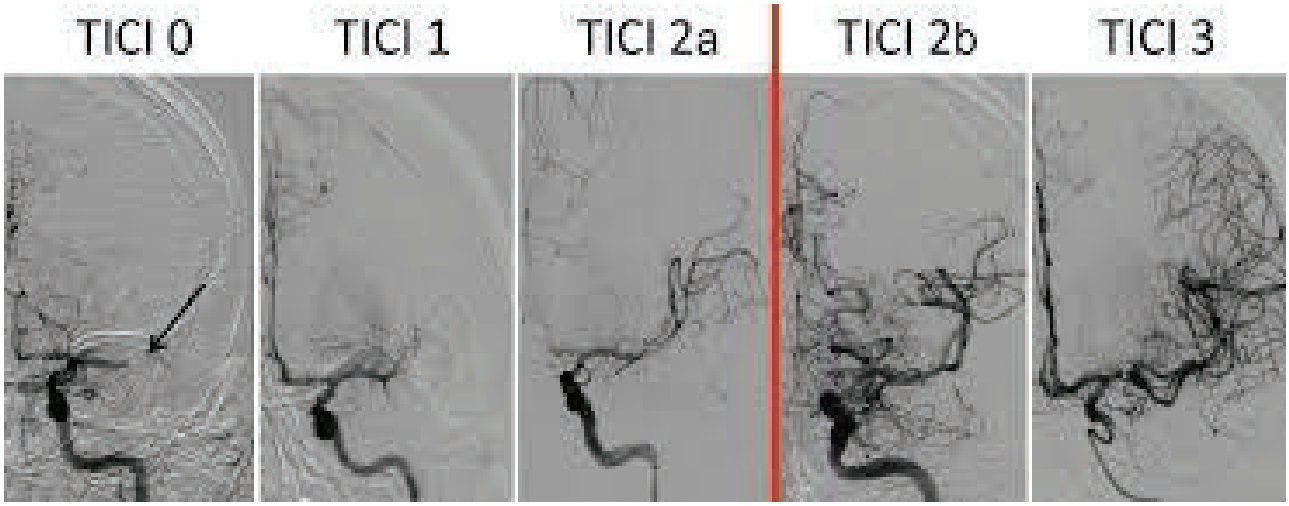


Figure 2 : Score modifié Thrombolysis In Cerebral Infarction (mTICI) estimé par un neuroradiologue interventionnel sur l'artériographie pré et post-thrombectomie mécanique.

L'évaluation initiale de la pénombre ischémique était obtenue par évaluation de la discordance clinico-radiologique à l'admission, nommée Clinical-ASPECTS Mismatch version 2 (CAM2) validé par Bouslama and al. (10). Les patients remplissant les critères CAM2 (CAM2+) étaient définis par un score NIHSS ≥ 10 et un score ASPECTS ≥ 6. Une recanalisation complète (CR+) était définie par un score mTICI à 2b ou 3 (**Figure 2**).

Les variables continues ont été présentées sous forme de médiane associée à l'écart interquartile. Pour mesurer l'association entre la glycémie d'admission et le pronostic fonctionnel favorable à 3 mois (mRS≤2), une analyse univariée puis multivariée en régression logistique a été utilisée. L'hyperglycémie d'admission a été considérée comme une variable continue et comme une variable binaire après définition d'un seuil. Ce seuil pour définir l'hyperglycémie d'admission a été déterminé au point du Youden plot après construction des courbes ROC. Un seuil de $p < 0,5$ était accepté comme statistiquement significatif. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel statistique STATA SE 10.0.

RESULTATS

216 patients ont été inclus (53.24% d'hommes, âge médian 68.43 ans [58.12-77.95], NIHSS médian 18 [15-21]). Tous les patients présentaient en phase aigüe une occlusion de l'artère cérébrale moyenne proximale dans sa portion M1, dont 71 (32.87%) avec une occlusion de la carotide interne associée. Tous les patients ont bénéficié d'un traitement de recanalisation par thrombectomie mécanique (temps médian avant le début de la procédure (minutes) : 225 [199-276]). 161 (74,54%) patients ont été traités par thrombolyse intraveineuse avant la thrombectomie. Les hémorragies intracrâniennes à 24 heures ont été documentés chez 61 (28,24%) patients, incluant 10 (4,63%) patients pour lesquels l'hémorragie a été symptomatique.

104/216 (48,2%) patients avaient un mRS ≤2 à 3 mois. La **figure 3** ci-dessous montre les sous-groupes de patients constitués en fonction de leur statut de recanalisation et de leur statut de pénombre ischémique (CAM2). Le meilleur taux de bon pronostic fonctionnel (mRS ≤2) à 3 mois était obtenu dans le sous-groupe des patients CAM+/CR+ (80/135 (59,3%)) présentant un mismatch clinico-radiologique apprendé par CAM2 (CAM2+) et une recanalisation complète en fin de procédure (CR+). Dans ce même sous-groupe, si la recanalisation complète (CR+) intervenait dans les 270 minutes (4,5 heures) après l'installation des symptômes, le taux de patients avec un mRS≤2 était de 70,00% (35/50).

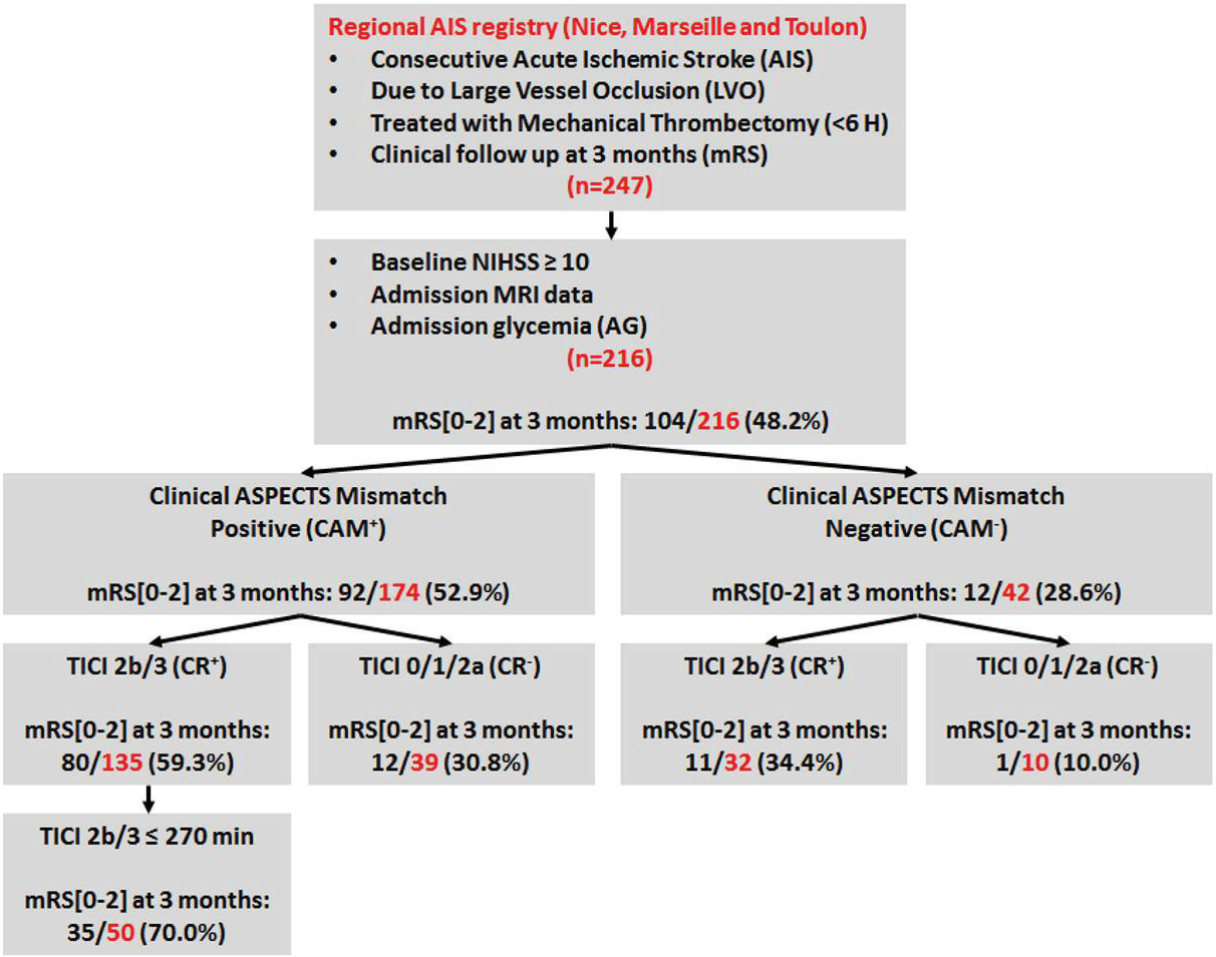


Figure 3 : Population étudiée.

L'analyse univariée et multivariée des variables associées au pronostic fonctionnel à 3 mois est présentée dans le **tableau 1**. La glycémie d'admission était un facteur indépendant du pronostic fonctionnel à 3 mois (pour toute augmentation de 100 mg/dL, OR : 0,10 [0,03-0,37] ; p< 0,001) après ajustement des facteurs potentiels de confusion (diabète sucré, âge, NIHSS initial, CAM2, thrombolyse intraveineuse, CR, délai de recanalisation et hémorragie intracrânienne). Le score NIHSS initial était également un facteur indépendant du pronostic fonctionnel (/4 points, OR : 0,35 [0,23-0,53] ; p<0,001), de même que la réalisation d'une thrombolyse intraveineuse avant thrombectomie mécanique (OR : 3,03 [1,31-7,01] ; p=0,009). Le temps entre le début des symptômes et la recanalisation (par tranche de 30 minutes) était aussi un facteur indépendant de pronostic favorable (/30 mn, OR : 0,67 [0,56-0,80] ; p<0,001). La présence d'un diabète sucré dans les antécédents médicaux n'influençait pas de manière significative le pronostic fonctionnel en analyse univariée (OR : 0,74 [0,32-1,76] ; p = 0,501), ainsi qu'après ajustement. L'âge n'était pas un des facteurs indépendants significatif de l'évolution clinique après ajustement.

Les hémorragies intracrâniennes n'influençaient pas non plus de manière significative le pronostic fonctionnel des patients.

Variables	Univariable logistic regression analysis		Multivariable logistic regression analysis*	
	OR[95% CI]	*p Value*	OR[95% CI]	*p Value*
Age (per 10 years)	0.80[0.65-0.97]	*0.027*	0.80[0.61-1.04]	*0.089*
Male gender	0.72[0.42-1.23]	*0.233*		
Hypertension	0.69[0.41-1.19]	*0.184*		
Diabetes mellitus	0.74[0.32-1.76]	*0.501*		
Current smoking	1.42[0.78-2.59]	*0.254*		
Atrial fibrillation	0.72[0.38-1.38]	*0.327*		
Coronary heart disease	0.44[0.19-1.03]	*0.107*		
Previous stroke	1.10[0.48-2.50]	*0.821*		
Baseline NIHSS score (per 4 points)	0.41[0.29-0.57]	*<0.001*	0.35[0.23-0.53]	*<0.001*
Systolic blood pressure (per 10 mmHg)	0.92[0.83-1.02]	*0.110*		
Diastolic blood pressure (per 10 mmHg)	0.93[0.80-1.08]	*0.332*		
Admission glucose level (per 100 mg/dL)	0.13[0.04-0.39]	*<0.001*	0.10[0.03-0.37]	*0.001*
Clinical ASPECTS mismatch positive	2.80[1.35-5.84]	*0.006*	1.94[0.74-5.10]	*0.178*
Prior IVT	2.63[1.37-5.04]	*0.004*	3.03[1.31-7.01]	*0.009*
Complete recanalization (mTICI score 2b/3)	3.32[1.64-6.70]	*0.001*	2.21[0.92-5.31]	*0.076*
Onset to recanalization (per 30 min increase)	0.78[0.69-0.88]	*<0.001*	0.67[0.56-0.80]	*<0.001*
Intracranial haemorrhage at 24 hours	0.50[0.27-0.92]	*0.027*	1.01[0.45-2.24]	*0.989*

Tableau 1 : Analyse univariée et multivariée des variables associées au pronostic fonctionnel à 3 mois. ***** Les variables dont le p<0,1 en analyse univariée ont été incluses dans le modèle de régression logistique de l'analyse multivariée.

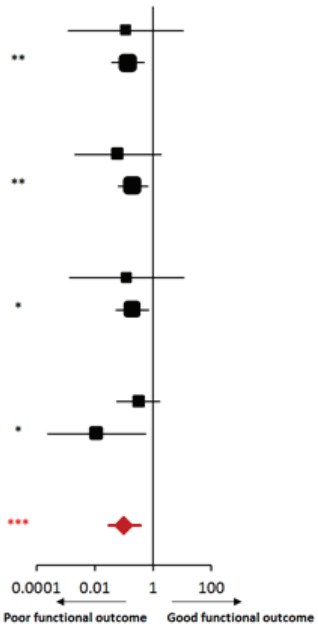
La **figure 4** présente les analyses en sous-groupes en fonction du statut de la pénombre ischémique et de la recanalisation en fin de thrombectomie mécanique (CAM2 et de CR). La mesure de l'association entre la glycémie d'admission et le pronostic fonctionnel (mRS) a été réalisée en utilisant la glycémie d'admission en tant que variable continue (**Figure 4A**) et en tant que variable catégorielle (**Figure 4B**). Un seuil d'hyperglycémie d'admission a été défini dans notre étude comme supérieur ou égal à 124 mg/dl en utilisant les courbes ROC (Youden plot).

Des sous-groupes de patients ont été formés en combinant CAM2 et CR : CAM2+/CR- (39/216), CAM2+/CR+ (135/216), CAM2-/CR+ (32/216) et CAM2-/CR- (10/216). Parmi eux, seul dans le groupe CAM+/CR+, la glycémie d'admission était significativement associée au pronostic fonctionnel et ce d'autant plus la recanalisation (CR+) intervenait dans les 270 premières minutes après l'installation des symptômes. Une hétérogénéité a été retrouvée entre les sous-groupes CAM2+/CR+ en fonction du délai de reperfusion (CR+ > 270 minutes et CR+ ≤ 270 minutes). Ainsi, le rôle délétère de l'hyperglycémie d'admission était particulièrement important dans le groupe des patients présentant un mismatch clinico-radiologique et ayant bénéficiés d'une recanalisation précoce dans les 270ères minutes. Ces conclusions ont été obtenues en utilisant la glycémie d'admission soit en variable continue, soit en variable catégorielle (**Figure 4**).

Figure 4: Association entre la glycémie d'admission (4A: variable continue; 4B: variable binaire) et le pronostic fonctionnel à 3 mois (mRS≤2) en fonction du mismatch clinico- radiologique (CAM2) et du statut de la recanalisation (CR). *† p<0.1, * p<.05, ** p<.01, *** p<.001*

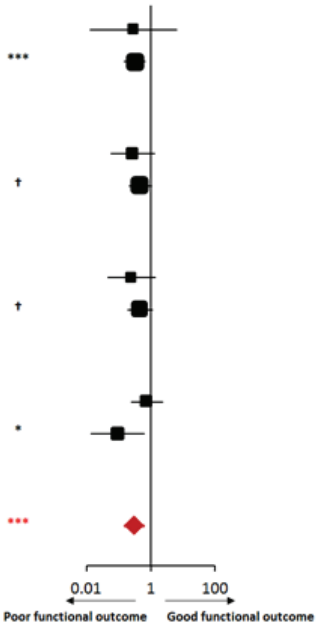
A

Subgroups	mRS≤2 n	mRS≤2 AG (mean±SD)	mRS>2 n	mRS>2 AG (mean±SD)	Adjusted OR [95%CI]	
Clinical ASPECTS-Mismatch (CAM2)						
CAM2- (n=42)	12	1.20±0.25	30	1.41±0.40	0.12 [0.00-10.73]	
CAM2+ (n=174)	92	1.17±0.24	82	1.43±0.69	0.14 [0.04-0.49]	**
Heterogeneity: Q test (p=0.949); I^2=0%						
Completed recanalization (CR)						
mTICI 1/2a (CR-) (n=49)	13	1.24±0.28	36	1.47±0.67	0.06 [0.00-1.96]	
mTICI 2b/3 (CR+) (n=167)	91	1.17±0.23	76	1.41±0.61	0.21 [0.06-0.69]	**
Heterogeneity: Q test (p=0.514); I^2=0%						
Combined groups						
CAM2+/CR- (n=39)	12	1.24±0.29	27	1.50±0.76	0.13 [0.00-11.81]	
CAM2+/CR+ (n=135)	80	1.16±0.23	55	1.40±0.66	0.20 [0.05-0.73]	*
Heterogeneity: Q test (p=0.850); I^2=0%						
CAM2+/CR+ group						
CR > 270 mn (n=85)	45	1.16±0.21	40	1.28±0.50	0.35 [0.06-1.72]	
CR ≤ 270 mn (n=50)	35	1.17±0.26	15	1.74±0.89	0.01 [0.00-0.55]	*
Heterogeneity: Q test (p=0.070); I^2=66%						
ALL patients	**104**	**1.17±0.24**	**112**	**1.43±0.63**	**0.10 [0.03-0.37]**	***



B

Subgroups	mRS≤2 AG≥1.24 g/L n (%)		mRS>2 AG≥1.24 g/L n (%)		Adjusted OR [95%CI]	
Clinical ASPECTS-Mismatch (CAM2)						
CAM2- (n=42)	5/12	(41.67%)	20/30	(66.67%)	0.30 [0.01-6.44]	
CAM2+ (n=174)	27/92	(29.35%)	43/82	(52.44%)	0.31 [0.15-0.64]	***
Heterogeneity: Q test (p=0.969); I^2=0%						
Completed recanalization (CR)						
mTICI 1/2a (CR-) (n=49)	5/35	(38.46%)	24/36	(66.67%)	0.27 [0.06-1.29]	
mTICI 2b/3 (CR+) (n=167)	27/91	(29.67%)	39/76	(51.32%)	0.47 [0.21-1.03]	†
Heterogeneity: Q test (p=0.540); I^2=0%						
Combined groups						
CAM2+/CR- (n=39)	4/12	(33.33%)	18/27	(66.67%)	0.25 [0.05-1.34]	
CAM2+/CR+ (n=135)	23/80	(28.75%)	25/55	(45.45%)	0.47 [0.20-1.12]	†
Heterogeneity: Q test (p=0.498); I^2=0%						
CAM2+/CR+ group						
CR > 270 mn (n=85)	14/45	(31.11%)	15/40	(37.50%)	0.76 [0.25-2.31]	
CR ≤ 270 mn (n=50)	9/35	(25.71%)	10/15	(66.67%)	0.09 [0.01-0.63]	*
Heterogeneity: Q test (p=0.056); I^2=72%						
ALL patients	**32/104**	**(30.77%)**	**63/112**	**(56.25%)**	**0.31 [0.16-0.60]**	***

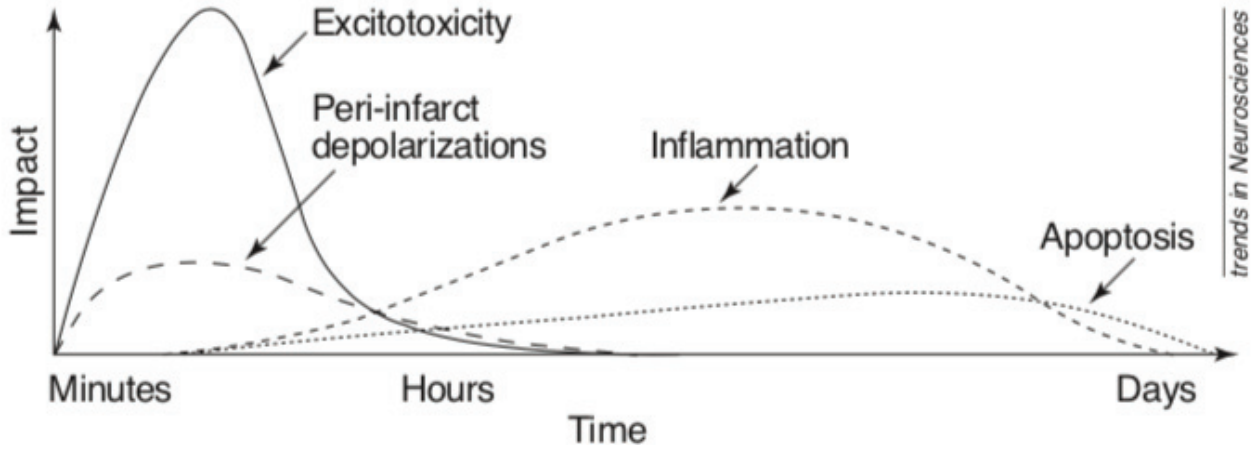


DISCUSSION

En accord avec la littérature, notre étude confirme que la glycémie d'admission est un facteur indépendant du pronostic fonctionnel à 3 mois dans les AVC ischémiques avec occlusion de gros troncs traités à la phase aiguë par thrombectomie mécanique (4, 11). Notre étude met en évidence, pour la première fois, que l'association entre la glycémie d'admission et le pronostic fonctionnel à 3 mois est hétérogène et dépend du sauvetage de la pénombre ischémique par la recanalisation artérielle.

Lors d'un infarctus cérébral, une diminution majeure du débit sanguin cérébral se produit dans le territoire vasculaire de l'artère occluse, conduisant à une diminution majeure des substrats énergétiques (principalement le glucose et l'oxygène) à l'origine d'une faillite énergétique (12). Cette dernière est responsable de nombreux processus biochimiques (**Figure 5**) conduisant à la mort cellulaire neuronale et gliale débutant dans les minutes suivant le début de l'hypoperfusion cérébrale: réaction inflammatoire, excitotoxicité glutamatergique, dépolarisations membranaires, etc….

Figure 5 : Processus biochimiques faisant suite à une ischémie cérébrale en fonction du temps et conduisant à la mort cellulaire neuronale et gliale (12).



La zone la plus impactée par ces processus biologiques précédant la nécrose est la zone de pénombre ischémique, zone hypo-perfusée encore viable autour du cœur ischémique où persiste un apport réduit en substrats énergétiques dans les toutes premières heures suivant le début de

l'infarctus. Dans cette zone, l'excitotoxicité engendrée par relargage de glutamate dû à la déplétion énergétique ainsi que les nombreuses dépolarisations membranaires conduisent rapidement à la production de nombreux radicaux libres et médiateurs inflammatoires, amenant à un œdème cellulaire, à des dommages mitochondriaux et de l'ADN cellulaire (12). Tous ces phénomènes conduisent inévitablement à l'apoptose cellulaire. Cette dernière est responsable d'un accroissement du cœur ischémique en l'absence d'apport précoce en substrats énergétiques, c'est à dire en l'absence de reperfusion rapide dans les toutes premières heures suivants l'occlusion artérielle (**Figure 6**).

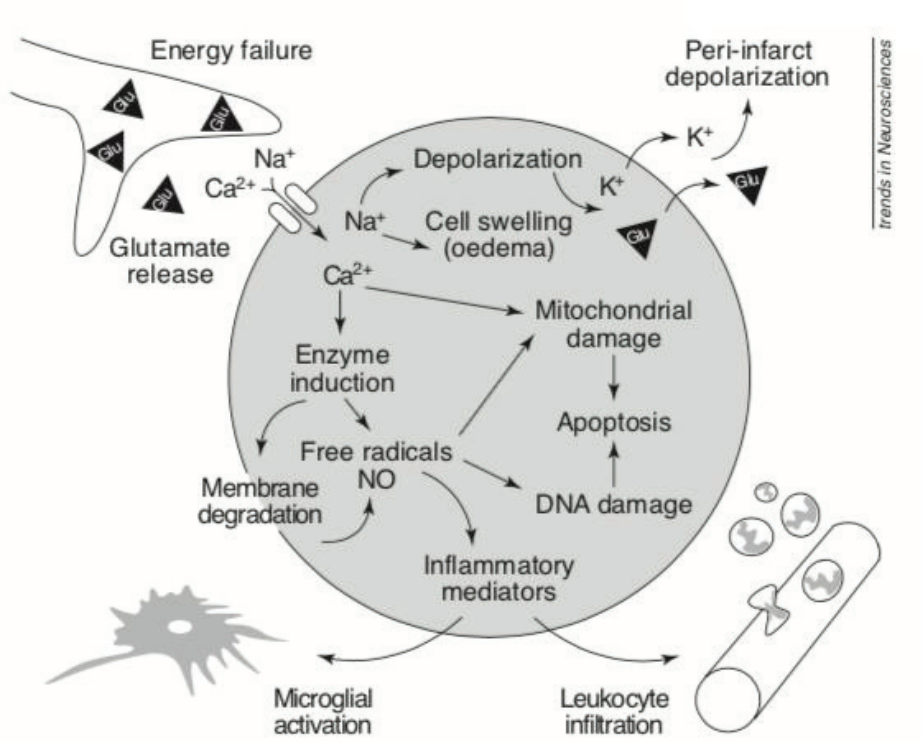


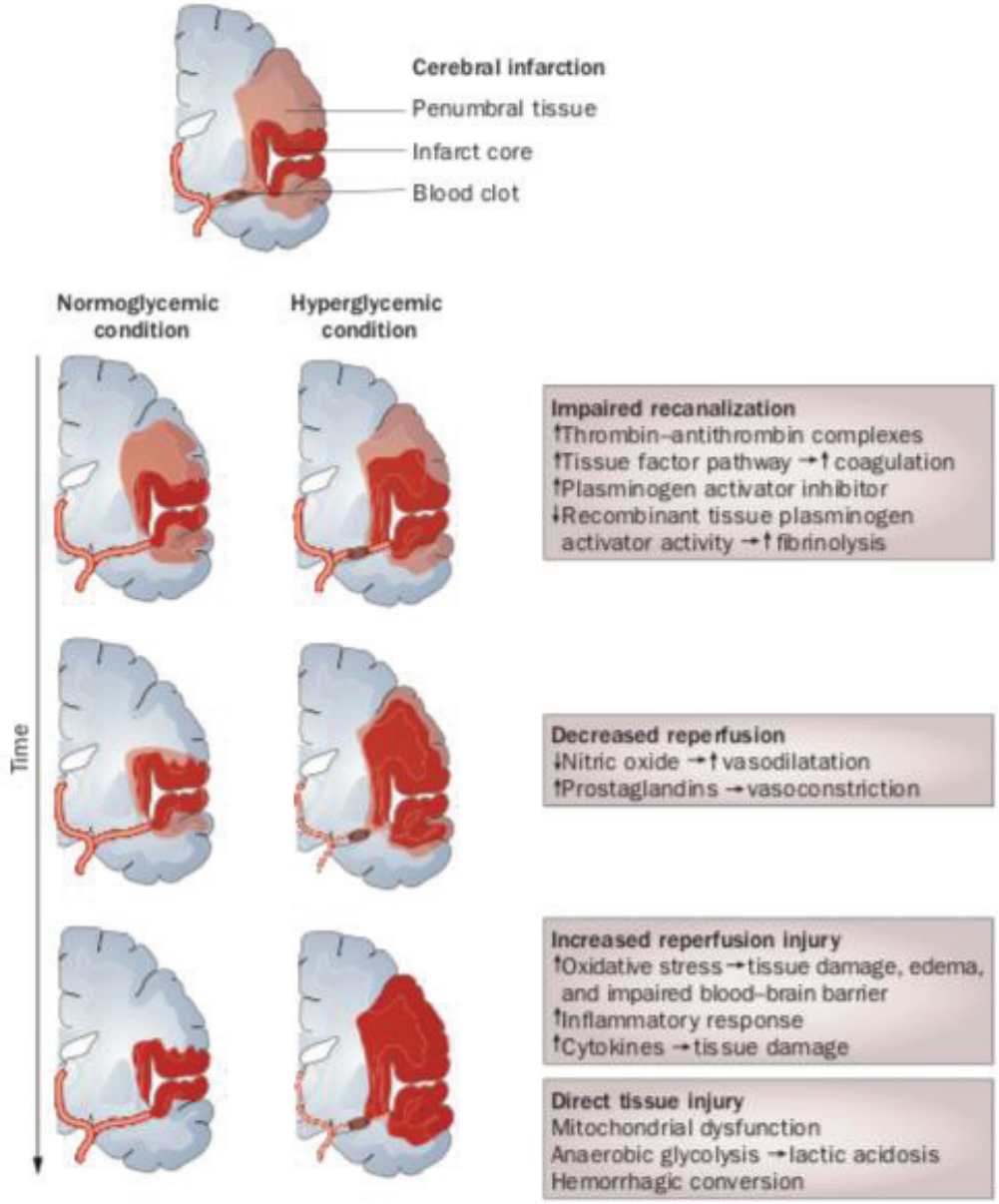
Figure 6 : Cascade ischémique neuronale (12).

Les traitements de recanalisation à la phase aiguë telle que la thrombolyse intraveineuse et la thrombectomie mécanique ont pour but une recanalisation précoce afin de diminuer au maximum l'accroissement du cœur ischémique.

De précédentes études ont montré que la glycémie plasmatique joue un rôle délétère sur la pénombre ischémique expliquant son association statistique au pronostic fonctionnel. En effet, lors d'un infarctus cérébral, une réaction de stress généralisé de l'organisme active l'axe hypothalalmo-hypophyso-surrénalien (HPA) entrainant une sécrétion d'adrénaline, de cortisol et de glucagon. Ceci a pour conséquence une hyperglycémie de stress par activation de la glycolyse,

de la protéolyse et de la lipolyse (6, 13). A l'activation de l'axe HPA s'associe une réaction inflammatoire (sécrétion de cytokines TNF, IL-1, IL-6) à l'origine d'une insulinorésistance par inhibition des transporteurs du glucose conduisant à une hyperglycémie. Cette hyperglycémie quant à elle joue un rôle toxique sur la pénombre ischémique via différents mécanismes (6) (**Figure 7**). Le premier mécanisme mis en jeu est l'altération de la recanalisation artérielle par activation des systèmes de coagulation, tels que la voie du facteur tissulaire et le système thrombine-antithrombine. Un inhibiteur des activateurs du plasminogène est également produit diminuant l'efficacité de la fibrinolyse. Le deuxième mécanisme intervenant lors d'une hyperglycémie de stress est la diminution de la perfusion cérébrale par inhibition de la vasodilatation artérielle via l'augmentation de molécules vasoconstrictrices (prostaglandines) et une diminution de molécules vasodilatatrices (NO). Le troisième mécanisme implique une augmentation des lésions de reperfusion suite à la recanalisation, telles que l'œdème cellulaire et l'altération de la barrière hémato-encéphalique par augmentation de la réponse inflammatoire générée par l'organisme via sécrétion de cytokines et via le stress oxydatif. Le dernier mécanisme est le plus classiquement retenu est lié aux conséquences de la glycolyse anaérobie et de la dysfonction mitochondriale en situation d'hypoxie tissulaire (6). Cette glycolyse anaérobie est à l'origine d'une acidose intracellulaire par production accrue de lactates favorisant la croissance de l'œdème cytotoxique ischémique.

Figure 7 : Hypothèses physiopathologiques du rôle délétère de l'hyperglycémie d'admission sur le pronostic fonctionnel après une ischémie cérébrale (6).



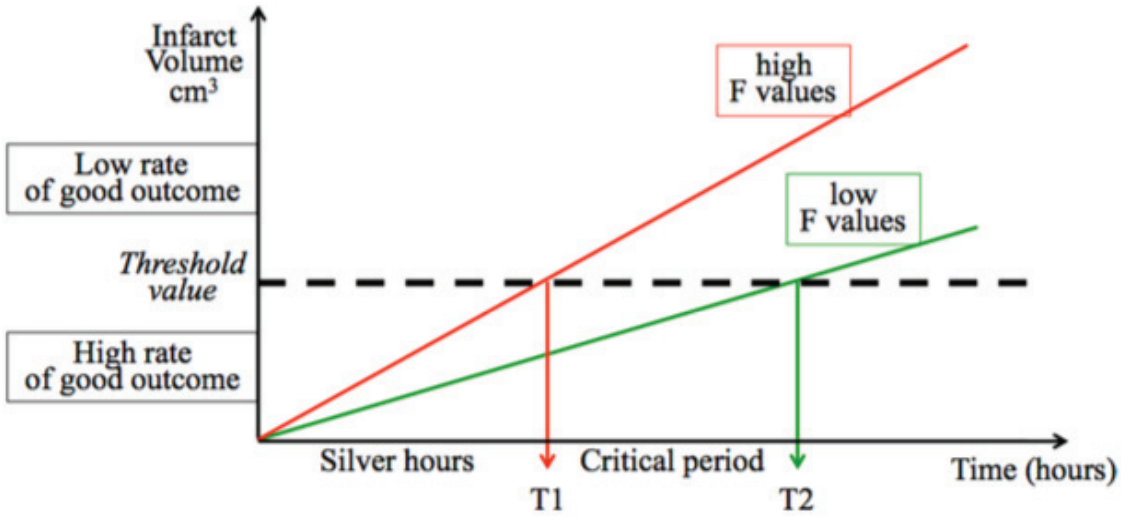
Puisque l'hyperglycémie d'admission semble jouer un rôle délétère sur la pénombre, nous avons choisi d'étudier le rôle entre la glycémie d'admission et le pronostic fonctionnel en fonction de la présence d'une pénombre ischémique et de son sauvetage par recanalisation artérielle. Plusieurs choix méthodologiques doivent être discutés. Nous avons choisi dans notre étude le critère CAM2 pour évaluer la présence d'une pénombre ou d'un mismatch clinico-radiologique. CAM2 est un critère validé (10), efficace et facilement mesurable permettant une évaluation de

la pénombre ischémique via l'évaluation de la discordance clinico-radiologique. Ces données étaient disponibles pour tous les patients de notre cohorte. Sa pertinence a encore été démontrée dans notre travail au vu des résultats obtenus. En effet, CAM2 était, dans cette étude, statistiquement associé à un bon pronostic clinique. La recanalisation complète (CR+) était quant à elle mesurée avec le score mTICI2b/3, score utilisé comme critère de mesure standard de recanalisation dans la littérature mais aussi en routine clinique. Dans cette cohorte de thrombectomie mécanique, l'horodatage de la recanalisation était parfaitement documenté et précis à la différence des séries existantes sur la thrombolyse systémique. Nous avons également fait le choix de mesurer l'association entre le pronostic fonctionnel et la glycémie d'admission en tant que variable continue, mais aussi en tant que variable catégorielle. En effet, l'hyperglycémie d'admission doit être définie par un seuil de glycémie plasmatique pouvant faire basculer le pronostic fonctionnel des patients. Les données de la littérature sont très hétérogènes à ce sujet et la définition des seuils de l'hyperglycémie d'admission est encore débattue. Les nombreuses études réalisées jusqu'à ce jour retrouvent des seuils d'hyperglycémie variant de 6,1 mmol/l à 8 mmol/l (6,89 mmol/l dans notre travail). De plus, ces seuils diffèrent en fonction de la présence d'un diabète sucré préexistant (1, 14). Nous avons alors jugé préférable, en l'absence de seuil défini, d'étudier le lien statistique entre la glycémie d'admission et le pronostic fonctionnel en tant que variable continue principalement. Finalement, au terme de notre étude statistique, les conclusions portées furent similaires en considérant la glycémie d'admission comme variable continue ou non.

Dans la littérature, l'étude du rôle délétère de la glycémie sur le pronostic clinique en fonction des concepts de pénombre et de reperfusion s'est faite de manière séparée. Notre étude, par l'analyse d'une cohorte d'ischémies cérébrales traitées par thrombectomie mécanique permet d'obtenir l'ensemble des informations nécessaires au couplage des concepts de pénombre et de reperfusion. Parson et al.(7), dans une étude d'imagerie par IRM, montre que l'hyperglycémie aiguë augmente la production cérébrale de lactate (spectroIRM) et facilite par conséquent l'accroissement du cœur ischémique par transformation de la pénombre ischémique. Ces conclusions sont soutenues seulement pour les patients présentant une discordance PWI-DWI (présence de pénombre), faisant supposer que l'hyperglycémie est neurotoxique uniquement sur la pénombre ischémique. Alvares-Sabin et al., et plus récemment Rosso et al. (2,3,8,15) ont montré que l'effet délétère de l'hyperglycémie aiguë sur les patients thrombolysés à la phase aiguë d'un infarctus cérébral était plus important lorsque la reperfusion était précoce, comparativement aux patients recanalisés tardivement ou non recanalisés. Théoriquement, la proportion de

patients avec un pronostic fonctionnel favorable après traitement de recanalisation diminue quand un certain seuil de volume infarci est atteint, à cause de la transformation de la pénombre ischémique. Sans surprise, les patients de notre étude sans discordance clinico-radiologique ou ceux avec une discordance clinico-radiologique initiale mais sans recanalisation complète sont associés à un faible taux de bon pronostic fonctionnel (28,6% et 30,8% respectivement). Dans ces deux cas, aucun lien statistique entre la glycémie d'admission et le pronostic fonctionnel n'a été trouvé. En revanche, dans les groupes associés à un meilleur taux de pronostic fonctionnel favorable, CAM2+/CR+ (59,3%) et CAM2+/CR+ avec une recanalisation réalisée dans les 270 premières minutes (70,0%), la glycémie d'admission était un facteur indépendant de pronostic fonctionnel. En d'autres mots, les conséquences de l'hyperglycémie sur le pronostic fonctionnel requièrent une discordance clinico-radiologique et une recanalisation complète précoce, c'est à dire des conditions optimales de sauvetage de la pénombre ischémique. Seulement dans ces conditions, la glycémie d'admission peut modifier le pronostic significativement, suggérant fortement que celle-ci ait un effet neurotoxique en agissant spécifiquement sur la pénombre ischémique. Ces résultats sont semblables à ceux trouvés récemment par Rosso et al. (3), qui montrent que la glycémie d'admission était un facteur indépendant du pronostic fonctionnel seulement lorsque la recanalisation artérielle était réalisé entre 181 et 224 minutes, chez des patients ayant une discordance clinico-radiologique initiale. La glycémie d'admission était alors un facteur indépendant du pronostic fonctionnel uniquement lors de cette période critique, de courte durée baptisée par les auteurs « Silver hours » (**Figure 8**).

Figure 8 : Silver hours selon Rosso et al. (3)



Dans les sous-groupes CAM2+/CR-, CAM2-/CR+ et CAM2-/CR-, nous supposons que l'effet délétère de l'hyperglycémie sur le pronostic fonctionnel n'est pas significatif car le seuil de volume infarci faisant basculer le pronostic clinique de favorable à défavorable était atteint, du fait de l'absence de discordance clinico-radiologique initiale et/ou de l'absence de reperfusion. Ainsi, ces résultats éclairent sur le choix de la sélection des patients dans les essais de neuroprotection par l'insulinothérapie.

Notre étude contient cependant certaines limites. La principale est l'absence de monitoring de la glycémie dans les toutes premières heures après la survenue de l'accident ischémique et notamment pendant la réalisation du traitement de recanalisation, du fait de l'absence de recueil de ces données. En effet, certaines études récentes (16,17) ayant fait un monitoring continu de la glycémie dans les premières heures suivant l'infarctus montrent que l'effet délétère de la glycémie sur le pronostic neurologique est plus marqué de manière significative chez les patients présentant une hyperglycémie prolongée dans les heures suivant l'admission.

A l'ère des traitements de recanalisation artérielle, traiter les facteurs modifiant la pénombre ischémique correspond à ralentir l'évolution du cœur ischémique. Jusqu'à ce jour, les essais de neuroprotection par insulinothérapie intensive n'ont pas réussi à démontrer de bénéfice clinique (8, 9, 18, 19, 20). De plus, ces différentes études ont montré que l'insulinothérapie présentait un risque d'aggravation neurologique par la survenue d'hypoglycémie. Comme nous l'avons montré dans notre travail, la glycémie est un facteur indépendant du pronostic fonctionnel spécifiquement chez les patients ayant une discordance clinico-radiologique initiale et dont la recanalisation est précoce. On peut ainsi suggérer que les traitements de neuroprotection, notamment ceux agissant sur l'hyperglycémie d'admission, doivent être considérés comme des traitements de neuroprotection aiguë permettant d'agir sur la pénombre ischémique.

Une alternative à l'insulinothérapie pour limiter les conséquences de la glycolyse anaérobie sur la pénombre ischémique réside dans l'utilisation des corps cétoniques. Ces dernières années, de nombreux travaux ont été effectués sur des modèles murins, étudiant le rôle des corps cétoniques dans la neuroprotection cérébrale, notamment dans l'ischémie cérébrale focale. En effet, les corps cétoniques sont une alternative énergétique pour les cellules cérébrales capables de les utiliser de façon préférentielle. Les corps cétoniques produisent de l'énergie en shuntant et en inhibant la glycolyse réduisant théoriquement la production de lactate, qui est délétère. Ils ont également une action bénéfique sur l'inflammation et l'excitotoxicité qui survient à la phase

aiguë d'une ischémie cérébrale. De part cet effet pléiotrope, ils agissent par de multiples voies sur la pénombre ischémique. Ces travaux ont étudié le rôle neuroprotecteur de la diète cétogène (21, 22, 23) débutée plusieurs semaines avant l'infarctus cérébral, et de l'administration de bêta-hydroxybutyrate (BHB) (24,25,26), principal corps cétonique, par différents procédés (intra-veineux, intrathécal, intrapéritonéal) dès le début de l'ischémie cérébrale. Dans ces modèles murins d'ischémie focale, il a été démontré que l'apport exogène de BHB, de même que la diète cétogène, réduisaient significativement le volume final de l'infarctus cérébral. Chez l'homme, aucune donnée sur l'utilisation du BHB dans l'infarctus cérébral n'a encore été publiée.

En conclusion, cette étude conforte le rôle délétère de l'hyperglycémie en phase aigue sur le pronostic fonctionnel d'un infarctus cérébral traité par thrombectomie mécanique. Nous mettons en évidence le caractère non homogène de ce facteur prédictif qui dépend essentiellement de la pénombre ischémique et des conditions de son sauvetage par des techniques de recanalisation. Cette étude apporte des données essentielles pour de futurs essais de neuroprotection aigüe ciblant la glycémie d'admission.

REFERENCES

1. Luitse MJA, Biessels GJ, Rutten GEHM, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. Lancet Neurol. 2012;11:261- 271
2. Alvarez-Sabín J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Huertas R, Ribo M, et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator--treated patients. Stroke. 2003;34:1235- 1241.
3. Rosso C, Baronnet F, Diaz B, Le Bouc R, Frasca Polara G, Moulton E, et al.The silver effect of admission glucose level on excellent outcome in thrombolysed stroke patients . J of Neurol. 2018;265:1684–1689 .
4. Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, Dillard K, Katsanos AH, Magoufis G, et al. Admission hyperglycemia and outcomes in large vessel occlusion strokes treated with MT. J Neurointerventional Surg. 2018;10:112- 117.
5. Tarr D, Graham D, Roy L A, Holme W M, McCabe C, Macrae M, et al. Hyperglycemia accelerates apparent diffusion coefficient-defined lesion growth after focal cerebral ischemia in rats with and without features of metabolic syndrome . J of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2013;33, 1556–1563 .
6. Kruyt N D, Jan Biessels G, Hans DeVries J and Roos Y B.Hyperglycemia in acute ischemic stroke: pathophysiology and clinical management. Rev. Neurol. 2010 ;6, 145–155.
7. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. Ann Neurol. 2002;52:20- 28.
8. Ntaios G, Papavasileiou V, Bargiota A, Makaritsis K, Michel P. Intravenous insulin treatment in acute stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Stroke. 2014;9:489- 493.
9. McCormick MT, Muir KW, Gray CS, Walters MR. Management of hyperglycemia in acute stroke: how, when, and for whom? Stroke. 2008;39:2177- 2185.
10. Bouslama M, Bowen MT, Haussen DC, Dehkharghani S, Grossberg JA, Rebello LC, et al. Selection Paradigms for Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke Endovascular Therapy. Cerebrovasc Dis. 2017;44:277- 284.
11. Wang H, Zhang M, Hao Y, Zi W, Yang D, Zhou Z, et al. Early prediction of poor outcome despite successful recanalization after endovascular treatment for anterior large vessel occlusion stroke .World Neurosurg. 2018 Jul;115:e312-e321

12. Dirnagl U, Iadecola C and Moskowitz M A. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view.Trends Neurosci. 1999; 22: 391–397 .
13. Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J, Lapergue B, Sirimarco G, Gonzalez-Valcarcel J, et al.Diabetes Mellitus, Admission Glucose, and Outcomes After Stroke Thrombolysis . A Registry and Systematic Review. Stroke. 2013;44:1915-1923.
14. Gorshtein A, Shimon I, Shochat T, Amitai O and Akirov A.Long-term outcomes in older patients with hyperglycemia on admission for ischemic stroke. Eur J Intern Med . 2017; 47:49-54.
15. Alvarez-Sabín J, Molina CA, Ribó M, Arenillas JF, Montaner J, Huertas R, et al. Impact of admission hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis: risk stratification in relation to time to reperfusion. Stroke. 2004;35:2493- 2498 .
16. Osei E, Fonville S, Zandbergen A A M, Koudstaal P J, Dippel D W J and Den Hertog H M. Impaired fasting glucose is associated with unfavorable outcome in ischemic stroke patients treated with intravenous alteplase. J of Neurol. 2018;265:1426-1431.
17. Wada S, Yoshimura S, Inoue M, Matsuki T, Arihiro S, Koga M, et al. Outcome Prediction in Acute Stroke Patients by Continuous Glucose Monitoring . J Am Heart Assoc 2018; 7:(8).
18. Bellolio MF, Gilmore RM and Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev . 2014 Jan 23;(1):CD005346.
19. Rosso C, Corvol JC, Pires C, Crozier S, Attal Y, Jacqueminet S, et al.Intensive Versus Subcutaneous Insulin in Patients With Hyperacute Stroke Results From the Randomized INSULINFARCT Trial. Stroke. 2012;43:2343-2349.
20. Rosso C, Pires C, Corvol J-C, Baronnet F, Crozier S, Leger A, et al. Hyperglycaemia, Insulin Therapy and Critical Penumbral Regions for Prognosis in Acute Stroke: Further Insights from the INSULINFARCT Trial. PLoS ONE . 2015; 10(3):e0120230.
21. Guo M, Wang X, Zhao Y, Yang Q, Ding H, Dong Q, et al. Ketogenic Diet Improves Brain Ischemic Tolerance and Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation by Preventing Drp1-Mediated Mitochondrial Fission and Endoplasmic Reticulum Stress .Front. Mol. Neurosci. 2018;11:86.
22. Arumugam T V, Phillips T , Cheng A, Morrell C H, Mattson M P, and Wan R.Age and Energy Intake Interact to Modify Cell Stress Pathways and Stroke Outcome .Ann Neurol. 2010; 67(1):41-52.

23. Xu K, Ye L, Sharma K, Jin Y, Harrison M, Caldwell T, et al.Diet-Induced Ketosis Protects Against Focal Cerebral Ischemia in Mouse. Advances in Experimental Medicine and Biology 2017; 977:205-213.
24. Suzuki M, Suzuki M, Kitamura Y, Mori S, Sato K, Dohi S, et al. Hydroxybutyrate, a Cerebral Function Improving Agent, Protects Rat Brain Against Ischemic Damage Caused by Permanent and Transient Focal Cerebral Ischemia .Jpn. J. Pharmacol. 2002;89:36 – 43.
25. Yin J, Han P, Tang Z, Liu Q and Shi J. Sirtuin 3 mediates neuroprotection of ketones against ischemic stroke . J of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2015; 35: 1783–1789.
26. Xu K, LaManna JC and Puchowicz M A. Neuroprotective Properties of Ketone Bodies. Medicine and Biology. 2012; 737:97-102.

DEUXIEME PARTIE :

Admission glycemia is not a predictor of prognosis for all ischemic stroke patients treated by mechanical thrombectomy

Suissa Laurent[1], MD, PhD, Panicucci Emilie[1], MD, Perot Charline[2], MD, Romero Gwendoline[1], MD, Gazzola Sébastien[3], MD, Laksiri Nadia[2], MD, Rey Caroline[2], MD, Doche Emilie[2], MD, Bruno Chiara[1], MD, Mahagne Marie-Hélène[1], MD, PhD, Pelletier Jean[2], MD, PhD, Faivre Anthony[3], MD, PhD, Robinet-Borgomano Emmanuelle[2], MD.

1 Stroke Unit - University Hospital of Nice (France)

2 Stroke Unit - University Hospital of Marseille (France)

3 Stroke Unit -Teaching Military Hospital of Toulon (France)

Soumis (en cours de révision) à International Journal of Stroke.

Abstract

Background: Admission hyperglycemia is a penumbra-modifying factor that is associated with poor functional outcome in acute ischemic stroke (AIS) patients treated with intravenous rt-PA and/or mechanical thrombectomy (MT). Insulin therapy has failed to demonstrate a clinical benefit and the question of patient selection remains under debate.

Aims: We assessed the relationship between admission glycemia (AG) and functional outcome in AIS treated by MT according to both penumbra characteristics and reperfusion status.

Methods: We performed an analysis of a previously published multi-center registry of consecutive AIS (NIHSS≥10) due to MCA occlusion treated by MT (±tPA). To evaluate the association between AG and the 3-month functional outcome (mRS≤2), univariable and multivariable analyses were used. Subgroup analyses were performed according to both clinical-ASPECTS Mismatch (CAM2) and the complete recanalization (CR) status (mTICI 2b/3).

Results: 216 AIS patients were included (Age 68.43±13.59 years, NIHSS 18±3.84). 104/216 (48.15%) patients had mRS≤2 at 3 months. AG was an independent predictor of functional outcome (/1g/L OR: 0.10[0.03-0.37]) after adjusting for potential cofounders. Among subgroups formed by combining CAM2 and CR, AG was found to be predictor of functional outcome only in $CAM2^{+}/CR^{+}$ and specifically when recanalization was early.

Conclusions: This study highlights the fact that the relationship between AG and prognosis is not homogeneous for all patients and indicates that AG has a deleterious effect on the ischemic penumbra, thus explaining its statistical association with functional outcome. Stroke neuroprotection by targeting hyperglycemia should be considered in acute stroke patients with mismatch and early CR.

Text

Introduction

Admission hyperglycemia is common in acute ischemic stroke (AIS) (1). It has been associated with poor functional outcome in patients treated with intravenous rt-PA and more recently in AIS patients with large vessel occlusion (LVO) treated with mechanical thrombectomy (MT) (2,3). In animal models of stroke, as well as in clinical imaging studies, hyperglycemia is considered to be a penumbra-modifying factor that increases the rate of infarct growth by enhancement of intracellular acidosis in the ischemic penumbra (1). As yet, no evidence has shown that glucose-lowering treatments improve clinical outcome in AIS patients and many questions surrounding the insulin therapy remain unanswered (1). Among them, the question of patient selection in the acute neuroprotection strategy is still under discussion (4). Therefore, in studying a cohort of AIS patients with LVO treated by MT, we assessed the association between admission glycemia (AG) and functional outcomes according to, for the first time, both penumbra evaluation and reperfusion status.

Methods

We performed a retrospective analysis of a previously published registry of consecutive AIS patients caused by LVO of the anterior circulation treated in the stroke unit of Nice, Marseille and Toulon (5). We included AIS patients with proximal occlusion of the middle cerebral artery (MCA M1) or tandem occlusion (MCA/ICA) documented by admission MRI and treated by MT within 6 hours of the onset of symptoms. Other inclusion criteria were baseline NIHSS≥10, availability of AG data, haemorrhagic events and the modified Rankin Scale (mRS) at the 3-month clinical follow up. In addition, we collected radiological data in the form of MRI Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score (ASPECTS), occlusion site using 3DTOF and modified Thrombolysis in Cerebral Infarction scores (mTICI) certified by neuroradiologist. Baseline evaluation of the ischemic penumbra was assessed by the clinico-radiological mismatch named Clinical-ASPECTS Mismatch version 2 (CAM2) validated by Bouslama et al. (6). $CAM2^{+}$ patients were defined by NIHSS≥10 and ASPECTS≥6. Completed recanalization (CR) was defined by mTICI scores 2b/3.

Continuous variables are presented as mean with standard deviation. To evaluate the association between AG and the functional independence at 3 months (mRS≤2), univariable (OR) and multivariable (adjusted OR) binary logistic regression models were used. AG was considered

as a continuous variable or as a binary variable with a cut-off defining admission hyperglycemia determined using a Receiver-Operating Characteristic curve (Youden Plot). Statistical analyses were conducted using the STATA 10.0 statistical package.

Results

216 AIS patients were included (53.24% men, age 68.43±13.59 years, NIHSS 18±3.84). All patients had MCA M1 occlusion including 71(32.87%) patients with tandem occlusion. All patients were treated by MT (onset to groin puncture time (min): 225[199–276]) and 161(74.54%) patients received intravenous thrombolysis before MT. Intracranial haemorrhage at 24 hours had been documented for 61(28.24%) patients, including 10(4.63%) who were symptomatics. 104/216(48.15%) patients had mRS≤2 at 3 months. Figure 1 shows the sub-groups of patients according to CAM2 and the CR status. A high rate of good functional outcome was obtained in the $CAM2^{+}/CR^{+}$ subgroup (80/135[59.26%]) and specifically when CR^{+} was performed within 270 min (4.5 hours) of onset (35/50[70.00%]).

Figure 1: Population characteristics.

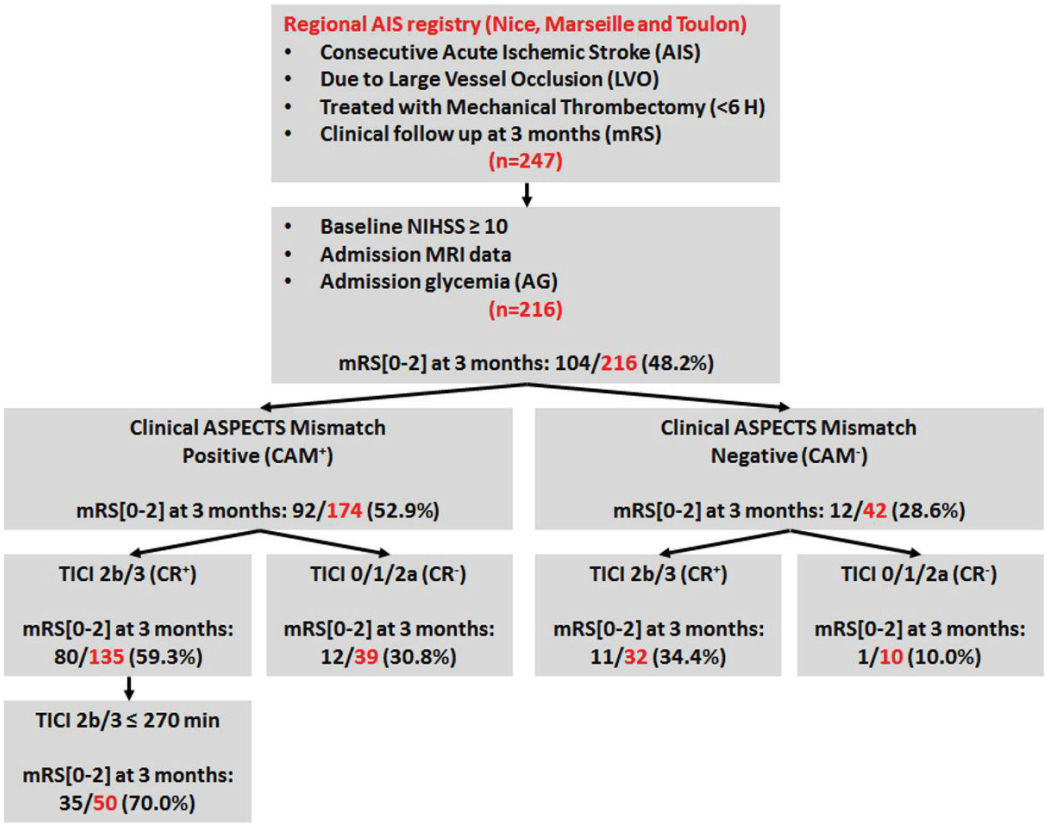


Table 1 shows the association between AG and other baseline characteristics with good functional outcomes in univariable and multivariable binary logistic regression analyses. AG was an independent predictor of functional outcome (/1g/L OR: 0.10[0.03-0.37]) after adjusting for potential confounders (diabetes mellitus, age, baseline NIHSS, CAM2, prior IVT, CR, delay from onset to recanalization and intracranial haemorrhage).

Table 1: Baseline characteristics associated to 3-month functional outcomes (mRS≤2).
*Cut-off of p<0.1 was used for selection of variables for inclusion in the multivariable analysis.

Variables	**Univariable logistic regression analysis**		**Multivariable logistic regression analysis***	
	OR [95% CI]	***p***	**Adjusted OR [95% CI]**	***p***
Age (per 10 years)	0.80[0.65-0.97]	*0.027*	0.80[0.61-1.04]	*0.089*
Male gender	0.72[0.42-1.23]	*0.233*		
Hypertension	0.69[0.41-1.19]	*0.184*		
Diabetes mellitus	0.74[0.32-1.76]	*0.501*		
Current smoking	1.42[0.78-2.59]	*0.254*		
Atrial fibrillation	0.72[0.38-1.38]	*0.327*		
Previous stroke	1.10[0.48-2.50]	*0.821*		
Baseline NIHSS score (/4 points)	0.41[0.29-0.57]	*<0.001*	0.35[0.23-0.53]	*<0.001*
Systolic blood pressure (/10 mmHg)	0.92[0.83-1.02]	*0.110*		
Admission glucose level (/1 g/L)	0.13[0.04-0.39]	*<0.001*	0.10[0.03-0.37]	*0.001*
Clinical ASPECTS mismatch positive	2.80[1.35-5.84]	*0.006*	1.94[0.74-5.10]	*0.178*
Prior IVT	2.63[1.37-5.04]	*0.004*	3.03[1.31-7.01]	*0.009*
Complete recanalization (mTICI score 2b/3)	3.32[1.64-6.70]	*0.001*	2.21[0.92-5.31]	*0.076*
Onset to recanalization (per 30 min increase)	0.78[0.69-0.88]	*<0.001*	0.67[0.56-0.80]	*<0.001*
Intracranial haemorrhage at 24 hours	0.50[0.27-0.92]	*0.027*	1.01[0.45-2.24]	*0.989*

Figure 2 presents subgroup analyses according to CAM2 and reperfusion status. Association between AG and functional outcome (mRS) was calculated using AG as a continuous variable (Figure 2A) and as a binary variable (Figure 2B). The cut-off defining admission hyperglycemia was calculated as superior or equal to 1.24 g/L using ROC curve. Among subgroups formed by

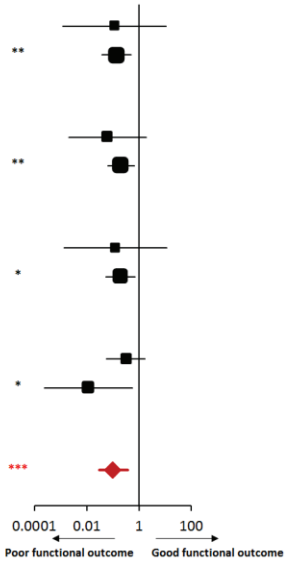
combining CAM2 and CR, AG was found significantly associated to functional outcome only in $CAM2^+$, CR^+, $CAM2^+/CR^+$ and specifically in $CAM2^+/CR^+$ when CR was early, within 270 min of onset. The same results were obtained using either the continuous variable or the categorical variable. Interestingly, heterogeneity was found between CAM^+/CR^+ subgroups according to the time of reperfusion (CR^+>270 and CR^+≤270 mn).

Figure 2: Association between AG (2A: continuous variable; 2B: binary variable) and 3-month functional outcome according to CAM2 and CR status.

*† p<0.1, * p<.05, ** p<.01, *** p<.001*

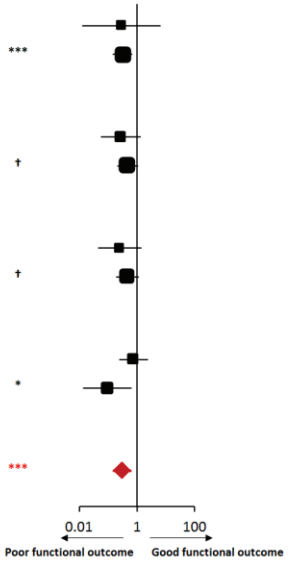
A

Subgroups	mRS≤2 n	mRS≤2 AG (mean±SD)	mRS>2 n	mRS>2 AG (mean±SD)	Adjusted OR [95%CI]	
Clinical ASPECTS-Mismatch (CAM2)						
CAM2- (n=42)	12	1.20±0.25	30	1.41±0.40	0.12 [0.00-10.73]	
CAM2+ (n=174)	92	1.17±0.24	82	1.43±0.69	0.14 [0.04-0.49]	**
Heterogeneity: Q test (p=0.949); I^2=0%						
Completed recanalization (CR)						
mTICI 1/2a (CR-) (n=49)	13	1.24±0.28	36	1.47±0.67	0.06 [0.00-1.96]	
mTICI 2b/3 (CR+) (n=167)	91	1.17±0.23	76	1.41±0.61	0.21 [0.06-0.69]	**
Heterogeneity: Q test (p=0.514); I^2=0%						
Combined groups						
CAM2+/CR- (n=39)	12	1.24±0.29	27	1.50±0.76	0.13 [0.00-11.81]	
CAM2+/CR+ (n=135)	80	1.16±0.23	55	1.40±0.66	0.20 [0.05-0.73]	*
Heterogeneity: Q test (p=0.850); I^2=0%						
CAM2+/CR+ group						
CR > 270 mn (n=85)	45	1.16±0.21	40	1.28±0.50	0.35 [0.06-1.72]	
CR ≤ 270 mn (n=50)	35	1.17±0.26	15	1.74±0.89	0.01 [0.00-0.55]	*
Heterogeneity: Q test (p=0.070); I^2=66%						
ALL patients	**104**	**1.17±0.24**	**112**	**1.43±0.63**	**0.10 [0.03-0.37]**	***



B

Subgroups	mRS≤2 AG≥1.24 g/L n (%)		mRS>2 AG≥1.24 g/L n (%)		Adjusted OR [95%CI]	
Clinical ASPECTS-Mismatch (CAM2)						
CAM2- (n=42)	5/12	(41.67%)	20/30	(66.67%)	0.30 [0.01-6.44]	
CAM2+ (n=174)	27/92	(29.35%)	43/82	(52.44%)	0.31 [0.15-0.64]	***
Heterogeneity: Q test (p=0.969); I^2=0%						
Completed recanalization (CR)						
mTICI 1/2a (CR-) (n=49)	5/35	(38.46%)	24/36	(66.67%)	0.27 [0.06-1.29]	
mTICI 2b/3 (CR+) (n=167)	27/91	(29.67%)	39/76	(51.32%)	0.47 [0.21-1.03]	†
Heterogeneity: Q test (p=0.540); I^2=0%						
Combined groups						
CAM2+/CR- (n=39)	4/12	(33.33%)	18/27	(66.67%)	0.25 [0.05-1.34]	
CAM2+/CR+ (n=135)	23/80	(28.75%)	25/55	(45.45%)	0.47 [0.20-1.12]	†
Heterogeneity: Q test (p=0.498); I^2=0%						
CAM2+/CR+ group						
CR > 270 mn (n=85)	14/45	(31.11%)	15/40	(37.50%)	0.76 [0.25-2.31]	
CR ≤ 270 mn (n=50)	9/35	(25.71%)	10/15	(66.67%)	0.09 [0.01-0.63]	*
Heterogeneity: Q test (p=0.056); I^2=72%						
ALL patients	**32/104**	**(30.77%)**	**63/112**	**(56.25%)**	**0.31 [0.16-0.60]**	***



Discussion

In line with previous reports, our study confirms that AG is an independent predictor of functional outcome in AIS with LVO treated by MT (2). For the first time, this study highlights that the association between AG and prognosis is not homogeneous for all patients but, rather, depends on the penumbra salvage by endovascular reperfusion. This work supports the deleterious effect of AG on the ischemic penumbra, thus explaining its statistical association with functional outcome.

In line with our results, both concepts of penumbra and reperfusion appeared to be important determinants for the relationship between AG and functional outcome after AIS. However, penumbra and reperfusion have generally been considered separately in the literature studying AG and acute stroke. Parson et al., in an MRI study, showed that acute hyperglycemia increases brain lactate production and facilitates conversion of hypoperfused at-risk tissue into infarction, which may adversely affect stroke outcome. These conclusions were only supported for patients with PWI-DWI mismatch, suggesting that hyperglycemia was neurotoxic in the ischemic penumbra (7). Alvarez-Sabin et al., and more recently Rosso et al., showed that the detrimental effect of acute hyperglycemia in thrombolysed stroke patients was higher after early reperfusion, compared to a delayed or no reperfusion (3,8,9).

Theoretically, the probability for stroke patients to have a good functional outcome decreases when a threshold volume of infarction is reached due to the ischemic penumbra transformation which is primarily determined by baseline mismatch or recanalization status. Not surprisingly, patients with no clinico-radiological mismatch, or those with a mismatch without CR, were associated with low rates of good outcomes (28.6% and 30.8% respectively). In these cases, no statistical link between AG and functional outcome was found. A possible explanation for this phenomenon is that the detrimental effect of hyperglycemia on prognosis was not significant because the threshold volume of infarction for good outcome is reached in absence of mismatch and/or reperfusion. In this case, the increased rate of infarct growth due to hyperglycemia no longer influences the 3-month outcome, which is primarily determined by no baseline mismatch or treatment failure. We concede that the absence of post treatment infarction analyse, due to the heterogeneity in modality of the 24-hour imaging control, constitutes a study limitation. On the other hand, in groups associated with the highest rates of good outcomes, like $CAM2^{+}/CR^{+}$ (59.3%) or CAM^{+}/CR^{+} with CR performed within 270 min (70.0%), AG was an independent

predictor of outcome. In other words, the consequences of AG on the functional outcome depended on clinico-radiological mismatch and early complete recanalization, which were found to be the main conditions of functional penumbra salvage. Only under these conditions, AG could significantly modify the prognosis, suggesting a neurotoxic effect that was specific to the penumbra. This supports a role for hyperglycemia as a penumbra-modifying factor.

In terms of recanalization therapies, treating these penumbra-modifying factors corresponds to slower rates of change in the penumbra. To date, neuroprotection by insulin therapy has failed to demonstrate a clinical benefit (4,10). In light of our conclusions, stroke neuroprotection targeting hyperglycemia should be considered in acute phase of stroke patients with mismatch and early complete recanalization.

References

1. Luitse MJA, Biessels GJ, Rutten GEHM, et al. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. Lancet Neurol.2012;11:261-271.

2. Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, et al. Admission hyperglycemia and outcomes in large vessel occlusion strokes treated with MT. J Neurointerventional Surg.2018;10:112-117.

3. Alvarez-Sabín J, Molina CA, Montaner J, et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator--treated patients. Stroke. 2003;34:1235-1241.

4. McCormick MT, Muir KW, Gray CS, et al. Management of hyperglycemia in acute stroke: how, when, and for whom? Stroke.2008;39:2177-2185.

5. Perot C, Romero G, Laksiri N, et al. Clinical Benefits of Bridging Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Real Life Study from the French Riviera. Austin J Cerebrovasc Dis & Stroke.2018;5:1078.

6. Bouslama M, Bowen MT, Haussen DC, et al. Selection Paradigms for Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke Endovascular Therapy. Cerebrovasc Dis.2017;44:277-284.

7. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. Ann Neurol.2002;52:20-28.

8. Alvarez-Sabín J, Molina CA, Ribó M, et al. Impact of admission hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis: risk stratification in relation to time to reperfusion. Stroke.2004;35:2493-2498.

9. Rosso C, Pires C, Corvol J-C, et al. Hyperglycaemia, insulin therapy and critical penumbral regions for prognosis in acute stroke: further insights from the INSULINFARCT trial. PloS One.2015;10:e0120230.

10. Ntaios G, Papavasileiou V, Bargiota A, et al. Intravenous insulin treatment in acute stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Stroke.2014;9:489-493.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.