



HAL
open science

Variabilité glycémique et pronostic fonctionnel post-AVC des patients traités par thrombolyse et thrombectomie

Julien Baudu

► **To cite this version:**

Julien Baudu. Variabilité glycémique et pronostic fonctionnel post-AVC des patients traités par thrombolyse et thrombectomie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03363498

HAL Id: dumas-03363498

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03363498>

Submitted on 4 Oct 2021

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.



U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2021

Thèse n°3087

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR en MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 9 septembre 2021

par

Julien BAUDU

Né le 8 septembre 1990 à Le Blanc-Mesnil

**Variabilité glycémique et pronostic fonctionnel post-AVC
chez les patients traités par thrombolyse et thrombectomie**

Sous la direction du Professeur Igor SIBON

Membres du Jury :

Professeur François TISON, président du jury

Professeur Gwendal LE-MASSON, examinateur

Professeur Bogdan NICOLESCU-CATARGI, examinateur

Docteur Edouard GERBAUD, examinateur

Docteur Odile GEBUS, rapporteur

Professeur Igor SIBON, directeur de thèse

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR en MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 9 septembre 2021

par

Julien BAUDU

Né le 8 septembre 1990 à Le Blanc-Mesnil

**Variabilité glycémique et pronostic fonctionnel post-AVC
chez les patients traités par thrombolyse et thrombectomie**

Sous la direction du Professeur Igor SIBON

Membres du Jury :

Professeur François TISON, président du jury

Professeur Gwendal LE-MASSON, examinateur

Professeur Bogdan NICOLESCU-CATARGI, examinateur

Docteur Edouard GERBAUD, examinateur

Docteur Odile GEBUS, rapporteur

Professeur Igor SIBON, directeur de thèse

REMERCIEMENTS :

Je remercie sincèrement le Professeur Igor Sibon d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous dois l'aboutissement de ce travail, et je vous remercie de m'avoir toujours accordé votre confiance et votre soutien malgré les difficultés.

Je tiens à remercier le Professeur François Tison pour tous les enseignements dont j'ai pu bénéficier dans son service et pour avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Je remercie tout autant le Professeur Gwendal Le-Masson pour toutes les connaissances qu'il m'a apporté et pour me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.

J'adresse mes remerciements au Professeur Bogdan Catargi et au Docteur Edouard Gerbaud pour leur implication et leur disponibilité dans l'élaboration de cet article ainsi que pour leur participation à mon jury de thèse.

J'exprime également toute ma reconnaissance au Docteur Odile Gebus qui m'a fait l'honneur de rapporter ce travail et qui me permet de bénéficier de toute sa bienveillance et de son savoir au quotidien.

Je tiens à remercier tous ceux qui ont participé à l'accomplissement de cette thèse, et notamment Lou, Mathilde et Jérémy pour leurs relectures attentives et leurs commentaires avisés, en français comme en anglais, et Marie qui m'a donné le courage de me lancer dans ce travail.

Je remercierais simplement toutes les personnes que j'ai pu rencontrer au cours de mes études, les médecins, mes co-internes et les équipes de Neurologie de Bordeaux et de la Réunion, tous mes amis, de longue date ou d'un passé plus proche, insulaires ou continentaux, pour tous ces agréables moments que nous avons partagés et pour ceux à venir, ma famille pour leur patience, leurs sacrifices et leur soutien indéfectible et enfin mes deux amours qui partagent mon quotidien.

TABLE DES MATIERES

1. ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES.....	6
1.1 GENERALITES SUR LES AVC.....	6
1.1.1 Epidémiologie	6
1.1.2 Facteurs de risque cardiovasculaires et diabète	6
1.1.3 Pronostic fonctionnel des AIC	7
1.1.4 Influence des paramètres biologiques.....	8
1.2 DYSGLYCEMIE ET DIABETE.....	9
1.2.1 Hyperglycémie	9
1.2.2 Hypoglycémie.....	10
1.2.3 Diabète.....	11
1.3 AIC ET DYSGLYCEMIE : MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES	11
1.3.1 Physiopathologie de l'AIC.....	11
1.3.2 Rôle spécifique de la dysglycémie.....	16
1.4 STRATEGIES DE REVASCULARISATION DE L'ISCHEMIE CEREBRALE : QUELLE INFLUENCE DE L'HYPERGLYCEMIE ?	16
1.4.1 Thrombolyse intra-veineuse.....	16
1.4.2 Thrombectomie mécanique	17
1.5 VARIABILITE GLYCEMIQUE	18
1.5.1 Contexte	18
1.5.2 Définition et mesure.....	19
1.5.3 Physiopathologie.....	20
1.5.4 Implications cliniques	21
1.6 OBJECTIF DE L'ETUDE.....	22
2. ARTICLE.....	23
3. COMPLEMENTS D'ANALYSES.....	43
3.1 DETAILS DES RESULTATS	43
3.1.1 Pronostic fonctionnel.....	43
3.1.2 Evolution du NIHSS à 24 heures	43
3.1.3 Transformation hémorragique sévère.....	44
3.2 EVOLUTION DU SCORE NIHSS A 48H	44
3.3 EVOLUTION DU VOLUME DE L'AIC A L'IMAGERIE	46

4. DISCUSSION	47
4.1 COMPARAISON DE LA POPULATION AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE	47
4.1.1 <i>Caractéristiques de la population.....</i>	47
4.1.2 <i>Variabilité Glycémique</i>	47
4.2 ANALYSE DES PRINCIPAUX RESULTATS	48
4.2.1 <i>Pronostic fonctionnel à 3 mois</i>	48
4.2.2 <i>Critères de jugement secondaires</i>	49
4.3 FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE	49
4.3.1 <i>Intérêts et apports de l'étude</i>	49
4.3.2 <i>Limites de l'étude.....</i>	50
4.4 PERSPECTIVES	51
5. CONCLUSION.....	52
BIBLIOGRAPHIE	53
TABLE DES ANNEXES	63

LISTE DES ABREVIATIONS

- %CV** : (= Percentage Coefficient of Variation) : Coefficient de Variation du glucose
- 95% CI** : Intervalle de Confiance à 95%
- ACSOS** : Agressions Cérébrales Secondaires d'Origine Systémique
- AIC** : Accident Ischémique Cérébral
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- AVC** : Accident Vasculaire Cérébral
- BHE** : Barrière Hémato-Encéphalique
- CGM** : (= Continuous Glucose Monitoring) Surveillance du Glucose en Continue
- ESO** : (= European Stroke Organisation) Organisation Européenne de l'AVC
- GV** : (= Glycemic Variability) Variabilité Glycémique
- HAS** : Haute Autorité de Santé
- HbA1c** : Hémoglobine Glyquée
- HTA** : Hypertension Artérielle
- IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- MAGE** : (= Mean Amplitude of Glycemic Excursion) Amplitude Moyenne des Variations Glycémiques
- mRS** : (= modified Rankin Scale) Score de Rankin modifié
- MTI** : (= Magnetic Transfer Imaging) Imagerie par Transfert de Magnétisation
- NIHSS** : National Institute of Health Stroke Score
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- OR** : Odd Ratio
- rtPA** : (= recombinant tissue Plasminogen Activator) activateur tissulaire recombinant du plasminogène
- SD** : (= standard deviation) écart type
- TAS** : Tension Artérielle Systolique
- TH** : Transformation hémorragique

1. ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES

1.1 Généralités sur les AVC

1.1.1 Epidémiologie

L'accident vasculaire cérébrale (AVC) est une affection grave, très fréquente et constitue une urgence diagnostique et thérapeutique.

En France, on estime le nombre d'AVC à 140 000 par an, soit un AVC toutes les 4 minutes (1). Sur le plan régional, on estime que 2 personnes par heure en sont victimes en Nouvelle-Aquitaine d'après l'Agence Régionale de Santé de Nouvelle-Aquitaine (2).

On distingue plusieurs types d'AVC : les accidents ischémiques cérébraux (AIC) qui sont de loin les plus fréquents (80% des AVC), les accidents hémorragiques (jusqu'à 20%) et les thromboses veineuses cérébrales, plus rares.

Ils représentent la première cause acquise de handicap physique, avec environ 40% des patients qui garderont des séquelles importantes. Ils constituent la 2^{ème} cause de démence après la maladie d'Alzheimer.

La mortalité à un an est estimée à 20%. En 2016, 312 000 décès ont été imputés aux maladies cérébrovasculaires. Ils représentent la 3^{ème} cause de mortalité après les cancers et les cardiopathies ischémiques, et sont même la première cause chez les femmes (3).

Il s'agit d'une pathologie touchant principalement les sujets âgés avec 75% des AVC survenant chez des patients de plus de 65 ans mais peut survenir chez des sujets plus jeunes avec environ 15 000 personnes de moins de 45 ans touchées chaque année.

La diminution du risque d'AVC et de ses récurrences repose sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires et l'utilisation de traitements antithrombotiques. La qualité de la prévention et de la prise en charge à la phase aiguë sont les déterminants majeurs améliorant le pronostic des AVC.

1.1.2 Facteurs de risque cardiovasculaires et diabète

Il existe de nombreux facteurs de risque d'AIC. Certains ne peuvent être contrôlés, comme l'âge ou l'hérédité. Le dépistage et la prise en charge des autres facteurs modifiables sont la cible de la prévention des pathologies neurovasculaires.

Les plus importants sont l'hypertension artérielle (HTA), le tabagisme actif, l'éthylisme chronique, l'obésité, la dyslipidémie, la sédentarité et le diabète (4) (5).

Le diabète entraîne des lésions vasculaires multiples. On parle de complications macrovasculaires lorsqu'elles touchent les gros troncs artériels avec les infarctus du myocarde, les artériopathies des membres ou les AIC par macroangiopathie athéroscléreuse de artères intra ou extracrâniennes. Une atteinte des petites artères est à l'origine des complications microvasculaires que sont la rétinopathie, la néphropathie, la neuropathie mais également des AIC de plus petite taille, dits lacunaires (6).

Sur l'île de la Réunion, la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires est globalement plus importante par rapport à la métropole, surtout en raison du diabète qui est près de deux fois élevé (7). On observe par conséquent une surmortalité des pathologies cérébrovasculaires qui représentent la 1^{ère} cause de mortalité (8), avec un âge de survenue moyen d'environ 7 ans plus bas par rapport à la métropole.

Actuellement, ces marqueurs tendent à se rapprocher des données nationales en raison de l'amélioration de la prévention et de la prise en charge des AVC à la phase aigüe.

1.1.3 Pronostic fonctionnel des AIC

Les conséquences d'un AIC sont variables. Les signes cliniques peuvent totalement régresser en quelques minutes dans le cadre d'un accident ischémique transitoire, être à l'origine de séquelles physiques plus ou moins lourdes, ou conduire au décès en quelques heures ou quelques jours dans les cas les plus graves.

Les séquelles dépendront de la sévérité clinique initiale, du délai et de la réussite des stratégies de reperfusion, de la gestion des facteurs aggravant et des complications survenant après l'AIC (9). Parmi ces différents facteurs, les antécédents de diabète et la dysrégulation glycémique à la phase aigüe de l'AIC ont été associés à un plus mauvais pronostic fonctionnel en raison notamment d'une fragilité du parenchyme cérébral sur lequel survient l'AIC et d'un risque de transformation hémorragique (TH) accru. Toutefois le rôle indépendant de ces facteurs sur le pronostic fonctionnel reste encore débattu.

La récupération après l'AIC se fait essentiellement pendant les premières semaines, mais peut perdurer pendant plusieurs mois.

Le score de Rankin modifié (mRS) est une échelle permettant d'évaluer le handicap après un AVC (tableau 1) (10). Il est utilisé dans la majorité des études comme critère de jugement pour évaluer le pronostic fonctionnel.

Score	Description
0	Aucun symptôme.
1	Pas de handicap significatif en dehors d'éventuels symptômes ; activités habituelles et autonomie conservées
2	Handicap léger; incapable de mener à bien toutes ses activités antérieures mais autonomie
3	Handicap modéré ; requiert certaines aides, capable de marcher sans assistance.
4	Handicap modérément sévère ; incapable de marcher sans assistance, incapable de s'occuper de ses propres besoins sans assistance.
5	Handicap sévère; alitement permanent, incontinence et nécessitant une attention et des soins de nursing constants
6	Décès

Tableau 1 : *Score de Rankin modifié*

1.1.4 Influence des paramètres biologiques

L'enjeu de la prise en charge en urgence des AIC est d'améliorer le pronostic fonctionnel à terme. Des stratégies de reperfusion peuvent être proposées dans certaines conditions et seront détaillées ultérieurement. Le tissu cérébral touché par l'ischémie est extrêmement fragile, et toute modification de l'homéostasie du corps peut influencer l'évolution de l'AIC.

Les agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS) correspondent aux facteurs biologiques modifiables dont le déséquilibre est associé à une altération du pronostic vital et fonctionnel chez un patient cérébrolésé (11).

Les principales ACSOS sont l'hypotension et l'HTA (12), l'hypoxémie, l'hypocapnie et l'hypercapnie, l'acidose, l'anémie, l'hyperthermie, l'hyponatrémie et l'hypoglycémie et l'hyperglycémie. Leurs étiologies sont multiples (tableau 2), leur recherche et leurs traitements font partie intégrante de la prise en charge d'un AIC (13).

Le contrôle des ACSOS est essentiel pour ralentir la cascade d'événements biochimiques et moléculaires favorisant la constitution de lésions cérébrales définitives, de l'œdème cérébral et la TH.

L'hyperglycémie est un ACSOS très fréquent en raison de la prévalence élevée du diabète et de l'état de stress provoqué par l'AIC. La mesure de la glycémie capillaire permet de l'identifier facilement et rapidement dès l'arrivée des premiers secours, et de pouvoir suivre son évolution de façon rapprochée tout au long de la prise en charge de l'AIC.

ACSOS	Étiologies
Hypotension artérielle (PAS < 90 mm Hg)	hémorragie atteinte médullaire sédation excessive insuffisance cardiaque hypoventilation (trouble de la commande)
Hypoxémie (PaO ₂ < 60 mm Hg)	traumatisme thoracique inhalation bronchique obstruction des voies aériennes
Hypercapnie (PaCO ₂ > 45 mm Hg)	hypoventilation alvéolaire
Hypocapnie	hyperventilation spontanée ou induite
Anémie (hématocrite < 30 %)	saignement interne ou extériorisé douleur
Hypertension artérielle	troubles neuro végétatifs hypertension intracrânienne
Hyperthermie (T° > 38° celsius)	hypermétabolisme réponse au stress
Hyperglycémie	perfusion de soluté glucosé réponse au stress
Hyponatrémie	remplissage avec solutés hypotoniques

Tableau 2 : Etiologies des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (HAS 2009)

1.2 Dysglycémie et diabète

1.2.1 Hyperglycémie

1.2.1.1 Définition et prise en charge

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'hyperglycémie se définit par une glycémie à jeun (c'est à dire au moins 8 heures depuis le dernier repas) > 110 mg/dl ou > 140 mg/dl à tout autre moment. Des glycémies > 126 mg/dl à jeun ou > 200 mg/dl en post prandial entrent dans la définition du diabète sucré (14).

Dans les AIC, sa prévalence est estimée entre 30 et 40%, tout type confondu (15). On peut distinguer 3 situations à l'origine de l'hyperglycémie à la phase aigüe : le diabète connu, la découverte du diabète et l'hyperglycémie de stress.

L'hyperglycémie constitue l'un des principaux facteurs à contrôler lors de la phase aigüe d'un AIC. Une glycémie à l'admission > 200 mg/dl est en effet associée à un plus mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois avec un risque relatif entre 1.2 et 1.6, et ce indépendamment d'un diabète préexistant (16) (17).

L'objectif glycémique à la phase aigüe défini par l'organisation européenne de l'AVC (ESO) se situe entre 140 et 180 mg/dl. Il est également admis qu'un objectif plus bas peut être approprié chez certains patients présentant une hyperglycémie de stress ou diabétiques bien contrôlés, avec une glycémie devant restée > 80 mg/dl sans recommandations formelles (18) (19) (20).

Cependant, différentes études tendent à montrer l'absence de bénéfice clinique pour des cibles $< 140-180$ mg/dl, avec un risque d'hypoglycémie < 0.54 mg/dl significativement augmenté et un pronostic plus péjoratif à court et long terme (21) (22).

Une insulinothérapie est recommandée en cas de glycémie > 180 mg/dl. La voie d'administration peut être sous cutanée ou intraveineuse, sachant que la voie intraveineuse est préférentielle en cas d'hyperglycémie majeure (> 350 mg/dl).

Il n'y a donc pas de recommandations thérapeutiques en cas de glycémie entre 140 et 180 mg/dl. En règle générale, une insulinothérapie sous cutanée est initiée selon des protocoles propres à chaque service. La figure 1 présente un nomogramme créé par le département d'endocrinologie de la Pitié Salpêtrière pour des objectifs glycémiques < 126 mg/dl (23).

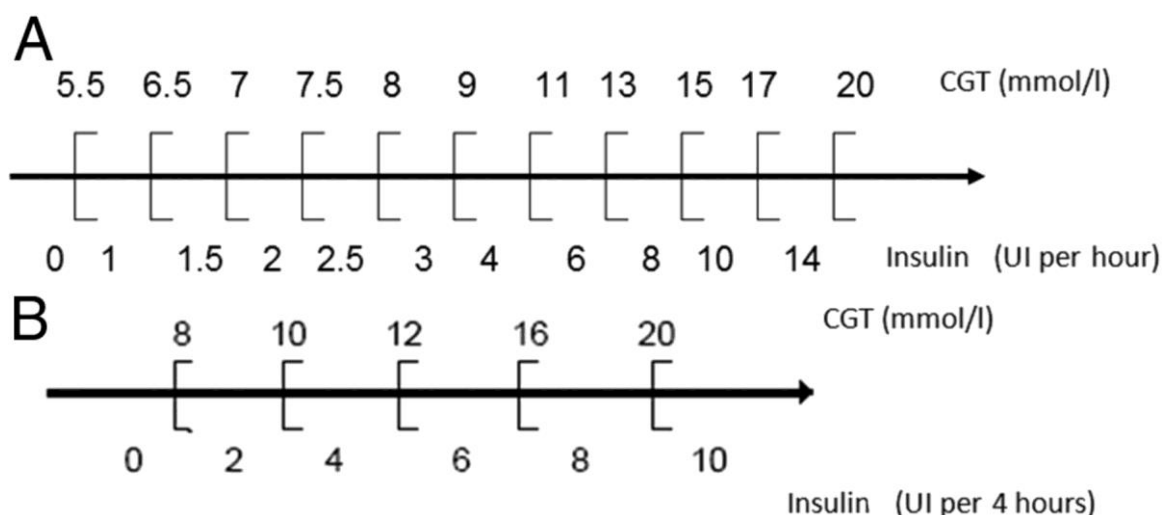


Figure 1 : exemple de nomogramme de glycémie. Objectif glycémie < 126 mg/dl (d'après Rosso et al – 2012).

A : insulinothérapie intraveineuse ; B : insulinothérapie sous cutanée.

1.2.1.2 Hyperglycémie de stress

Au cours d'un évènement aigu tel que l'AIC, il a été observé une hyperglycémie réactionnelle principalement liée à la décharge adrénérgique due à la situation de stress, d'autant plus importante que l'AIC est sévère (24).

On parle d'hyperglycémie de stress lorsque la glycémie est > 126 mg/dl à jeun ou > 200 mg/dl chez un patient non diabétique (soit avec une hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) < 6%) et qu'elle se normalise spontanément à l'arrêt de l'affection (25). On peut toutefois l'observer chez le patient dont le diabète est bien contrôlé, c'est à dire avec une HbA_{1c} < 7%.

Sa prévalence dans l'AIC est estimée entre 8 et 35%, le seuil définissant l'hyperglycémie de stress étant variable selon les études (26).

De nombreuses études ont démontré que l'hyperglycémie de stress est associée à un pronostic défavorable. Dans une revue systématique datant de 2001 (26), une glycémie à l'admission > 121 mg/dl chez les patients non diabétiques était associée à un mauvais pronostic fonctionnel et une mortalité accrue à 30 jours, avec un risque relatif de 1.41 (95% CI, 1.16 - 1.73) et de 3.28 (95% CI, 2.32 - 4.64) respectivement.

Il est également important de noter que l'hyperglycémie de stress constitue un état de prédiabète, le risque de présenter un authentique diabète à distance de l'évènement aigu étant significativement augmenté, jusqu'à 60% selon certaines études (27) (28).

1.2.2 Hypoglycémie

Une glycémie < 55 mg/dl constitue la valeur seuil définissant l'hypoglycémie selon l'OMS (14). Elle peut être asymptomatique, s'accompagner de symptômes multiples liés à la décharge adrénérgique, cholinérgique et la neuroglycopénie, disparaissant quelques minutes après resucrage ou être parfois sévère avec altération de la conscience.

Tout comme l'hyperglycémie, les épisodes d'hypoglycémies répétés chez les diabétiques sont à l'origine d'une augmentation du risque cardio-vasculaire et de la mortalité globale, d'autant plus important que les hypoglycémies sont sévères (29) (30).

Il s'agit également d'un facteur de mauvais pronostic lors d'évènement aigu, avec une augmentation de la mortalité chez les patients hospitalisés en soins intensifs et en médecine, tout motif confondu (31) (32).

Dans l'AIC, les hypoglycémies à la phase aigüe sont également associées à un mauvais pronostic fonctionnel ainsi qu'à un risque augmenté de TH (22) (33), ce qui constitue probablement une des limites aux stratégies de contrôle intensif de la glycémie comme abordé précédemment.

1.2.3 Diabète

Le diabète sucré est défini par une glycémie > 126 mg/dl après un jeûne de 8h ou > 200 mg/dl 2 heures après l'ingestion de 75g de glucose, mesurée à 2 reprises, ou bien une HbA_{1c} > 6.5% selon l'OMS. Il s'agit d'une pathologie métabolique très fréquente, avec une prévalence estimée à 5% de la population française, plus de 8% à la réunion et 8.5% de la population mondiale (mais très probablement sous-estimée) et qui ne cesse d'augmenter (14) (34).

Il s'agit d'un facteur de risque majeur d'évènement cardiovasculaire, avec un risque relatif de maladie coronarienne et d'AIC 2 fois plus élevé que dans la population générale (35). Sa prévalence lors d'un AIC est estimée entre 20 et 30% selon les études et il est plus fréquemment associé aux étiologies micro-angiopathiques et athéromateuses (36) (37) (38). Pour près de 20% des patients, le diabète n'était pas connu avant l'AIC (39).

Le diabète est également connu comme étant un facteur de mauvais pronostic au cours d'un AIC, avec un handicap fonctionnel plus important, un risque de récurrence et une mortalité accrue à un an, ainsi qu'une augmentation du risque de démence post-AVC (40) (41).

Le dépistage et le traitement précoce du diabète sont indispensables pour diminuer l'incidence des AIC. Si la prise en charge d'un patient diabétique à la phase aigüe ne diffère pas des autres patients, il est essentiel de débiter une prise en charge spécifique au cours du séjour hospitalier.

1.3 AIC et dysglycémie : mécanismes physiopathologiques

1.3.1 Physiopathologie de l'AIC

Les phénomènes intervenant lors d'une ischémie cérébrale sont complexes et imparfaitement connus à ce jour. Après de brefs rappels généraux, nous nous concentrerons sur les concepts de pénombre ischémique et d'altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE), qui sont au cœur des mécanismes d'action des troubles du métabolisme du glucose.

1.3.1.1 Conséquences de l'ischémie

L'ischémie cérébrale est un processus dynamique intéressant l'intégralité des structures cérébrale, impactant aussi bien les neurones que les cellules gliales. Les conséquences de la souffrance cérébrale induite par l'ischémie sont aussi bien anatomiques que fonctionnelles.

La figure 2 représente l'évolution au cours du temps des conséquences de l'ischémie (42) (43). Le cœur de l'infarctus correspond aux zones les plus hypoperfusées. Les neurones sont les plus grands consommateurs de glucose et d'oxygène, et les phénomènes de nécrose tissulaire y apparaissent rapidement avec des processus pathologiques excito-toxiques médiés par le calcium et le glutamate ainsi que les phénomènes de dépolarisation péri-infarctus. Dès ce stade, l'hyperglycémie accélère et accentue ces phénomènes en favorisant notamment l'accumulation extracellulaire de glutamate (44).

Autour de cette région se situe la zone de pénombre ischémique. Il s'agit d'une zone de souffrance tissulaire dépendante du gradient d'hypoperfusion. Une conséquence majeure est l'apparition d'un état de stress oxydatif dont le rôle délétère est principalement médié par les radicaux libres issus de la production de lactates provenant du métabolisme anaérobie du glucose.

Enfin, tous ces processus activent les voies de l'inflammation qui perdurent dans le temps, amenant progressivement à l'apoptose des cellules neuronales et endothéliales (45).

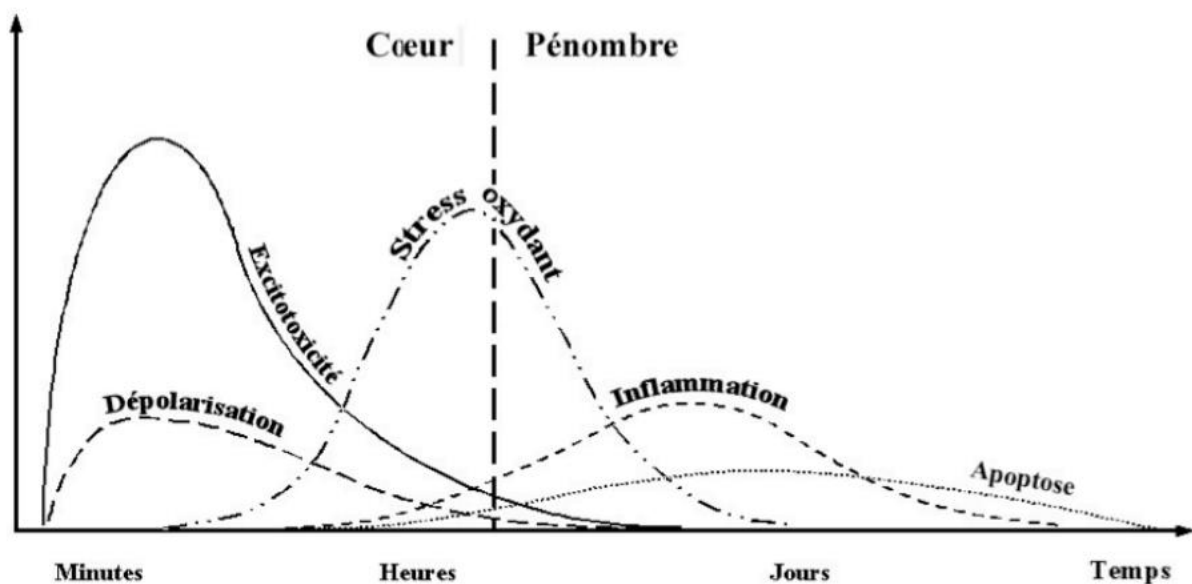


Figure 2 : Cinétique des mécanismes impliqués dans l'ischémie cérébrale (d'après Dirnagl - 1999)

1.3.1.2 Pénombre ischémique

Dans les années 80, des modèles expérimentaux simiesques ont montré qu'une diminution progressive des débits sanguins cérébraux provoquait une abolition des réponses corticales sans toutefois endommager la structure neuronale (46). La fonction cérébrale était alors au repos, et un rétablissement du flux sanguin permettait sa récupération complète (47). Cependant, la persistance de l'hypoperfusion ou son aggravation aboutissait à une nécrose du tissu, les lésions devenant alors irréversibles. Cette réversibilité des lésions fonde le concept de pénombre ischémique.

Lors d'un AIC, l'hypoperfusion est majeure au niveau du cœur ischemique et les lésions sont irréversibles en quelques minutes. Dans la zone de pénombre, le débit sanguin est réduit mais permet de maintenir l'intégrité des structures neuronales pendant quelques temps. Les processus d'apoptose se mettent en place progressivement et, en l'absence de reperfusion, l'évolution se poursuit en quelques heures vers une extension du cœur ischemique, comme schématisé dans la figure 3.

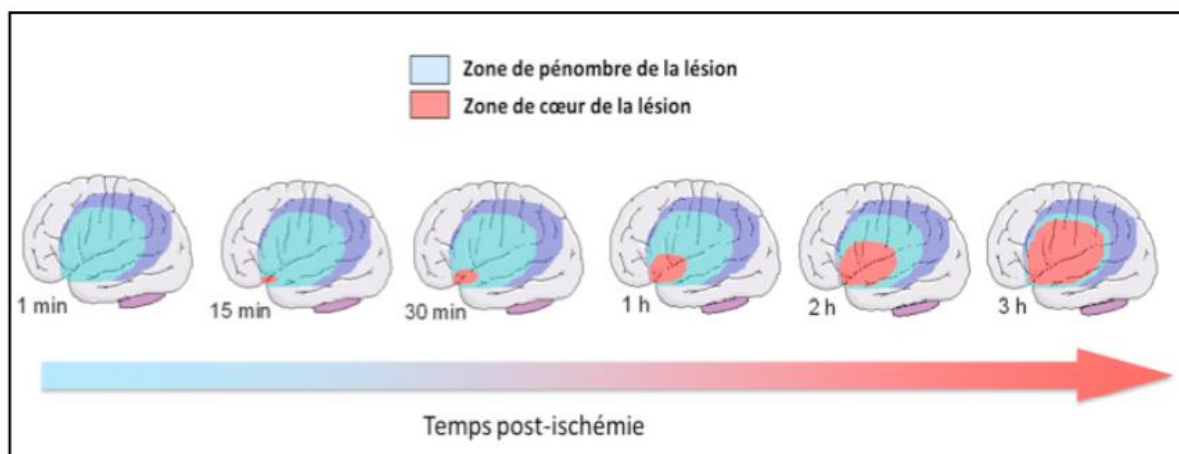


Figure 3 : évolution du cœur ischemique en fonction du temps (d'après Kuntz et al - 2010)

Cependant, grâce à une séquence particulière d'imagerie par résonance magnétique (IRM) appelée imagerie par transfert de magnétisation (MTI) permettant de quantifier le nombre de protons liés dans les membranes lipidiques cellulaires, il a été montré qu'il existe des anomalies microstructurelles dans la zone de pénombre. Ces dernières persistent même après la reperfusion et le sauvetage de la zone (figure 4) (48). Bien que ces microlésions ne fassent pas partie du cœur ischemique final évalué par les séquences IRM utilisées en pratique courante, elles altèrent significativement le bon fonctionnement neuronal et participent au pronostic final des AIC (49).

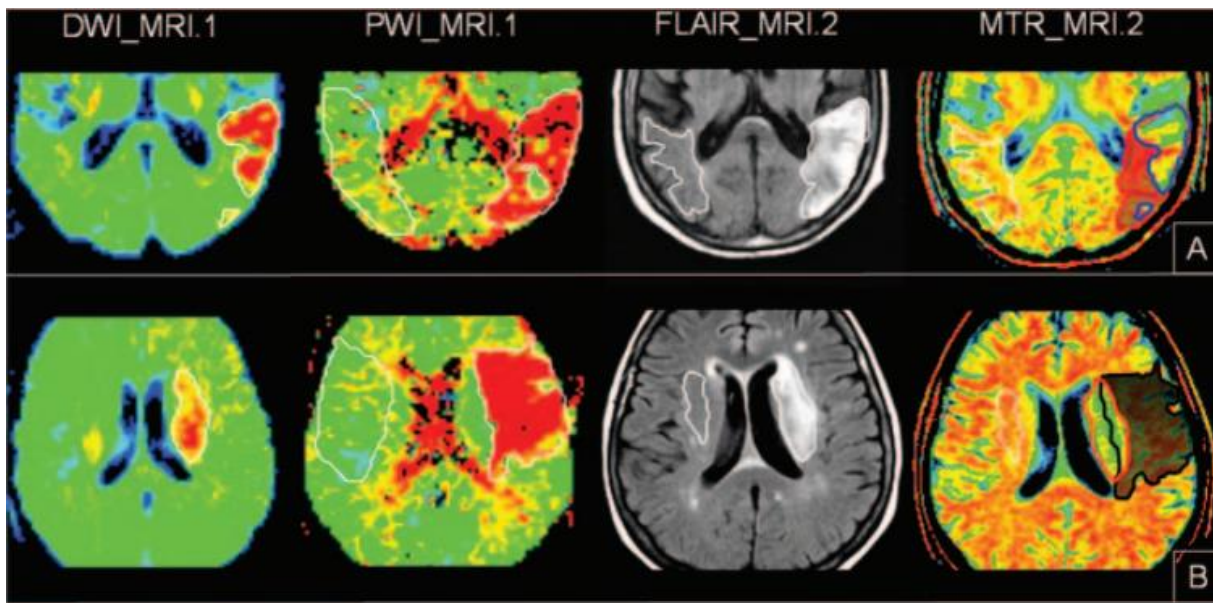


Figure 4 : anomalies microstructurelles en MTI (d'après Tourdias et al - 2007)
 La DWI et PWI_MRI 1 correspondent respectivement au cœur ischémique et à la zone de pénombre initiale ; FLAIR et MTR_MRI 2 correspondent respectivement au volume ischémié final et aux anomalies microstructurelles sur l'IRM de contrôle à 1 mois.
 Patient A : l'ischémie s'est étendue sur toute la zone de pénombre.
 Patient B : La reperfusion a permis de limiter le volume ischémié final, mais il persiste des anomalies microstructurelles dans la zone hypoperfusée initiale.

La zone de pénombre ischémique est la cible des stratégies de reperfusion qui doivent être effectuées le plus rapidement possible afin de limiter les dommages cellulaires. Sa taille et son évolution dépendent de nombreux paramètres, dont certains sont immuables comme notamment le site de l'occlusion artérielle, la qualité de la circulation artérielle collatérale et la tolérance à l'ischémie qui varient selon les individus et le tissu cérébral lésé.

Cette zone est extrêmement fragile et sensible à toute forme d'agression. L'hyperglycémie exerce une influence majeure sur celle-ci et favorisera la constitution de lésions cérébrales définitives. La neuroprotection consiste à prolonger la survie neuronale en contrôlant ces facteurs délétères (50) (51) ou à l'aide de thérapies spécifiques. La recherche de traitements neuroprotecteurs demeure très active, mais aucune molécule n'a fait ses preuves en pratique actuellement (52) (53) (54).

1.3.1.3 Altération de la barrière hémato-encéphalique

La BHE constitue l'interface entre les capillaires sanguins et les cellules cérébrales, assurant leur protection contre les toxiques, leur nutrition et l'élimination des déchets.

En temps normal, les cellules endothéliales formant la BHE présentent des propriétés anti-inflammatoires et antithrombotiques. Lors d'un AIC, les cellules endothéliales sont endommagées, entraînant une perméabilité de la BHE aux petites protéines plasmatiques, l'expression de protéines d'adhésion leucocytaire et une cascade de mécanismes pro-inflammatoires et pro-thrombotiques (55). Ces mécanismes induisent la rupture de la membrane basale, la seconde composante de la BHE, la destruction des jonctions serrées entre les cellules

endothéliales et la perte de contact avec les cellules cérébrales avec finalement l'apoptose des cellules endothéliales. Tous ces phénomènes s'auto-entretiennent et augmentent progressivement la perméabilité de la BHE. (56) (figure 5).

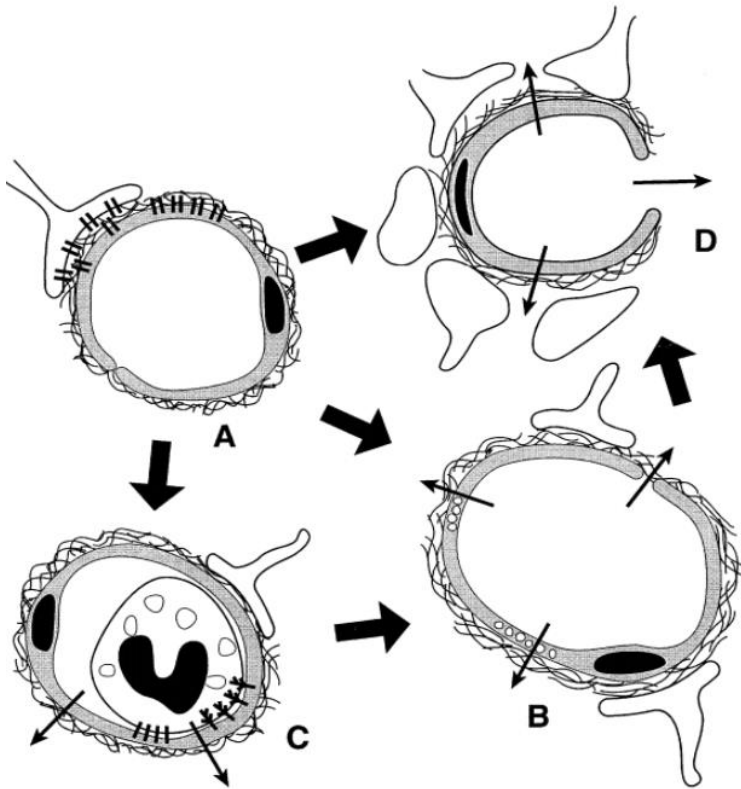


Figure 5 : effets de l'ischémie sur la microvascularisation (d'après Del Zoppo et Hallenbeck - 2000)

A : capillaire normal ; B : Ischémie focale augmentant la perméabilité endothéliale ; C : adhésion et transmigration leucocytaire ; D : rupture de la membrane basale et perte de contact entre les cellules endothéliales.

Cette augmentation de la perméabilité de la BHE se met en place dès les premières minutes de l'AIC. Le passage des protéines plasmatiques vers le tissu cérébral est responsable d'un œdème appelé vasogénique, qui augmente avec la taille de l'AIC et peut être responsable d'un effet de masse. Il existe également une extravasation sanguine dont l'importance est proportionnelle aux lésions de la BHE, augmentant ainsi le risque de TH de l'AIC (57), tout particulièrement lors de la reperfusion cérébrale (58).

A l'instar de la pénombre ischémique, l'évolution des lésions de la BHE dépend de nombreux facteurs, qu'ils soient antérieurs ou concomitants à l'évènement ischémique. Les paramètres glycémiques participent largement à l'altération de la BHE, l'augmentation de l'œdème vasogénique et le risque de TH (59). L'hyperglycémie chronique est à l'origine d'une dysfonction des cellules endothéliales fragilisant la BHE au préalable (60). Lors de l'AIC, les radicaux libres, des déchets métaboliques toxiques, endommagent également les cellules endothéliales et la membrane basale. De plus, l'hyperglycémie augmente l'expression de VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), qui est produit en réponse à l'ischémie mais

qui augmente la perméabilité vasculaire (61). Par ailleurs, la sensibilité et la tolérance des tissus cérébraux à l'hyperglycémie semble variable. Les TH profondes sont en effet plus fréquentes et plus précoces dans les occlusions proximales, ce qui semble correspondre aux anomalies structurales des noyaux gris centraux qui peuvent être observées sur l'IRM cérébrale dans l'hyperglycémie sans cétose.

1.3.2 Rôle spécifique de la dysglycémie

Nous avons vu que l'hyperglycémie contribue à exacerber les mécanismes moléculaires secondaires à l'ischémie et participe ainsi à la dégradation de la zone de pénombre et l'altération de la BHE. Le cycle de Krebs étant altéré, le métabolisme anaérobie du glucose entraîne l'accumulation de lactates et la formation de radicaux libres, aggravant les phénomènes de nécrose et d'apoptose.

Par ailleurs, l'hyperglycémie est également un facteur de dysfonction neuronale à part entière, en dehors de tout contexte ischémique. Les états d'hyperglycémie majeure peuvent en effet se compliquer de crises comitiales, d'encéphalopathie voire coma hyperosmolaire. Il peut également exister des lésions structurales objectivables en IRM cérébrale. Celles-ci prédominent dans les noyaux gris centraux, supposant de potentielles variations tissulaires de sensibilité aux dysrégulations glycémiques.

De même, l'hypoglycémie participe au déficit énergétique neuronale et aggrave les conséquences de l'ischémie. C'est aussi une source de dysfonction neuronale majeure, en témoignent les signes cliniques neuroglycopéniques très polymorphes et pouvant imiter les signes d'un AIC.

1.4 Stratégies de revascularisation de l'ischémie cérébrale : quelle influence de l'hyperglycémie ?

La prise en charge d'un AIC diffère selon le délai entre l'apparition des premiers symptômes et l'arrivée dans le centre de soins, le site de l'occlusion artérielle, la sévérité clinique (évaluée par le score NIHSS, annexe 1), les antécédents et traitements du patient, etc... La thrombolyse intraveineuse et la thrombectomie mécanique visent à recanaliser l'artère occluse afin de rétablir le flux sanguin et limiter les dommages de la zone de pénombre. L'hyperglycémie peut impacter l'efficacité et le risque de complications de ces thérapies.

1.4.1 Thrombolyse intra-veineuse

Les premières molécules à visée thrombolytique remontent aux années 60, avec notamment la streptokinase et l'urokinase. Cependant, les complications hémorragiques étaient très importantes et responsables d'une mortalité accrue, et leur utilisation n'était pas recommandée en pratique (62).

Ce n'est qu'en 2003 qu'une nouvelle molécule, l'alteplase, un activateur tissulaire recombinant du plasminogène (rtPA), a obtenu l'AMM et a révolutionné la prise en charge des AIC. Les études NINDS (63) et ECASS I (64) ont en effet montré que le rtPA injecté dans les 3h suivant le début de l'AIC permettait une amélioration du pronostic fonctionnel à 3 mois (jusqu'à 30% pour l'étude NINDS) sans augmentation de la mortalité malgré un risque de TH accru. Les

études ECASS III et du registre SITS-ISTR (65) (66) ont ensuite permis d'élargir le délai à 4h30 en 2012. Passé ce délai, les bénéfiques du rtPA sont moindres (67), mais il reste envisagé dans certaines situations particulières.

Depuis 2021, un nouveau traitement thrombolytique, la ténecteplase, est recommandé par l'ESO en cas d'occlusion proximale (68). Déjà utilisée depuis plusieurs années dans la prise en charge du syndrome coronaire aigu lorsqu'une thrombolyse est indiquée (69), son action est plus spécifique et sa demi-vie plus longue que l'alteplase. Elle est aussi plus simple d'utilisation avec une administration en un bolus intraveineux unique, là où l'alteplase nécessite un bolus puis une perfusion lente pendant une heure.

L'étude EXTEND IA TNK (70) a montré une supériorité de la ténecteplase à la dose de 0.25 mg/kg, avec un taux de recanalisation avant thrombectomie de 22% contre 10% pour l'alteplase ($p = 0.002$) et un meilleur pronostic fonctionnel à 3 mois pour une mortalité et un risque de complications hémorragiques comparables. Son coût est cependant plus élevé et il manque encore certaines études pour recommander son utilisation dans toutes les situations, permettant à l'alteplase d'être encore largement utilisé.

L'efficacité des traitements thrombolytiques est dépendante du temps, avec un bénéfice d'autant plus important qu'ils sont administrés rapidement après l'apparition des premiers symptômes (71). Ils répondent à des indications strictes et possèdent de nombreuses contre-indications, principalement liées au risque hémorragique.

L'hypoglycémie < 50 mg/dl et l'hyperglycémie > 400 mg/dl en font traditionnellement partie, bien qu'elles ne soient pas absolues. En effet, nous avons vu que ces dernières pouvaient imiter les symptômes d'un AIC et il peut être difficile de faire la différence lorsque l'IRM cérébrale n'est pas disponible, ce qui devient de plus en plus rare aujourd'hui. De plus, l'insulinothérapie et le sérum glucosé intraveineux permettent un contrôle rapide de la glycémie et peuvent autoriser l'utilisation de la thrombolyse. L'ESO recommande notamment l'utilisation de l'alteplase dans cette situation, la ténecteplase n'ayant pas été étudiée.

Plusieurs études ont montré qu'une hyperglycémie à l'admission diminuait le taux de recanalisation obtenu par thrombolyse intraveineuse (72) (73). L'altération des voies de la coagulation et de la fibrinolyse est une des hypothèses avancées pour expliquer ces résultats.

L'hyperglycémie est également associée à une augmentation des remaniements hémorragiques, notamment en augmentant les lésions de la BHE comme nous l'avons vu précédemment. L'étude du registre SITS-ISTR comprenant 16049 patients thrombolysés a montré un risque de TH symptomatique près de trois fois plus important chez les patients présentant une glycémie d'admission > 180 mg/dl, ainsi qu'une mortalité augmentée et un pronostic fonctionnel plus péjoratif (74).

Les traitements thrombolytiques sont à utiliser avec précaution car leurs complications peuvent être graves. Il est nécessaire de bien évaluer la balance bénéfique/risque avant de débiter le traitement, notamment lors des situations particulières comme l'hyperglycémie.

1.4.2 Thrombectomie mécanique

Si la thrombectomie mécanique par stent retriever est étudiée depuis de nombreuses années, son utilisation restait principalement limitée aux AIC présentant une contre-indication à la thrombolyse.

Elle prend son essor en 2015 grâce aux résultats des méta-analyses de plusieurs études (MR CLEAN (75), ESCAPE (76), SWIFT PRIME (77), REVASCAT (78) EXTEND IA (79), l'étude française THRACE (80)...), qui ont démontré son bénéfice dans les 6 heures, en association avec la prise en charge usuelle dont la thrombolyse dans les 4h30. De la même façon que la thrombolyse, la thrombectomie doit être réalisée le plus rapidement possible, son bénéfice diminuant avec le temps (81).

Par la suite, les études DAWN (82) et DEFUSE-3 (83) ont conduit à élargir le délai de la thrombectomie jusqu'à 24h pour les patients présentant des critères bien précis, notamment la présence d'un mismatch radio-clinique ou un mismatch radiologique (diffusion/perfusion).

Actuellement, la thrombectomie est indiquée dans les AIC avec occlusion d'un gros tronc artériel en association avec la thrombolyse dans les 6 heures suivant l'apparition des premiers symptômes, ou seule en technique de recours pouvant s'étendre jusqu'à 24 heures selon les conditions sus-citées.

A l'instar de la thrombolyse, une hyperglycémie à la phase aigüe d'un AIC traité par thrombectomie est associée à un moins bon pronostic fonctionnel à terme (84). Les analyses sur la population de l'étude SWIFT suggèrent que son effet délétère est encore plus important chez les patients dont la recanalisation a été incomplète (85). Le risque de TH est également largement augmenté chez les patients présentant une hyperglycémie à l'admission (86).

Il n'existe pas de contre-indication absolue à la thrombectomie mécanique, et la glycémie n'est pas un facteur impactant la décision de sa réalisation ou non.

Le nombre de thrombectomie a considérablement augmenté en France, passant de 2822 en 2015 à 6844 en 2018 (87) et continue de croître aujourd'hui. Les enjeux à l'avenir seront de toujours améliorer la sélection des patients pouvant bénéficier de ce traitement pour optimiser son efficacité et diminuer le risque de complications, mais aussi d'assurer les moyens techniques et humains nécessaires à sa réalisation.

1.5 Variabilité glycémique

1.5.1 Contexte

Nous avons vu que l'hyperglycémie lors de la phase aigüe d'un AIC est un élément majeur de la prise en charge en raison de son influence sur le pronostic. À ce titre, de nombreuses études ont proposé un traitement agressif de l'hyperglycémie afin d'obtenir son contrôle strict.

Dans l'étude randomisée INSULINFARCT (23), Rosso et Al ont comparé l'efficacité d'une insulinothérapie intraveineuse en continue (insuline intensive) contre une insulinothérapie sous cutanée toutes les 4 heures dans les 24 premières heures d'un AIC. Si le contrôle glycémique (défini par une glycémie moyenne < 126 mg/dl) était significativement plus important dans le groupe insuline intensive, l'augmentation de volume d'infarctus constitué entre l'IRM initiale et des 24h était plus importante dans ce même groupe : 27.9 cm³ contre 10.8 cm³ dans le groupe insuline sous cutanée. Le pronostic fonctionnel à 3 mois sur le mRS était comparable entre les 2 groupes. On note également que le risque d'hypoglycémie était significativement plus important dans le groupe insuline intensive.

Des résultats similaires ont été observés dans plusieurs autres études, montrant l'absence de bénéfices cliniques malgré un meilleur contrôle de la glycémie à la phase aigüe (88) (89).

Récemment, une méta-analyse rassemblant 13 études cas-témoins pour un total de 8463 patients (3249 patients diabétiques et 5214 patients non diabétiques avec un A1C) montrait que si la glycémie sur les 48 premières heures de l'A1C était significativement plus élevée chez les patients diabétiques, il n'y avait pas de différence significative en terme d'évolution clinique (évalué par le score NIHSS), de mortalité et de pronostic (90).

Il semblait donc nécessaire de rechercher d'autres paramètres glycémiques influençant l'évolution de l'A1C à la phase aigüe.

1.5.2 Définition et mesure

Vers la fin des années 90, plusieurs études chez les diabétiques ont montré que l'hyperglycémie post prandiale était un facteur de risque cardiovasculaire plus important que l'hyperglycémie chronique évaluée par l'HbA_{1c} ou l'hyperglycémie à jeun (91) (92). Elles ont permis d'établir un nouveau concept de trouble du métabolisme glucidique : la variabilité glycémique.

La GV correspond aux fluctuations de la glycémie sur une période donnée (93). Elle nécessite le relevé d'un certain nombre de glycémies au cours de cette période. Elle est extrêmement dépendante des épisodes d'hyper et hypoglycémies (figure 6).

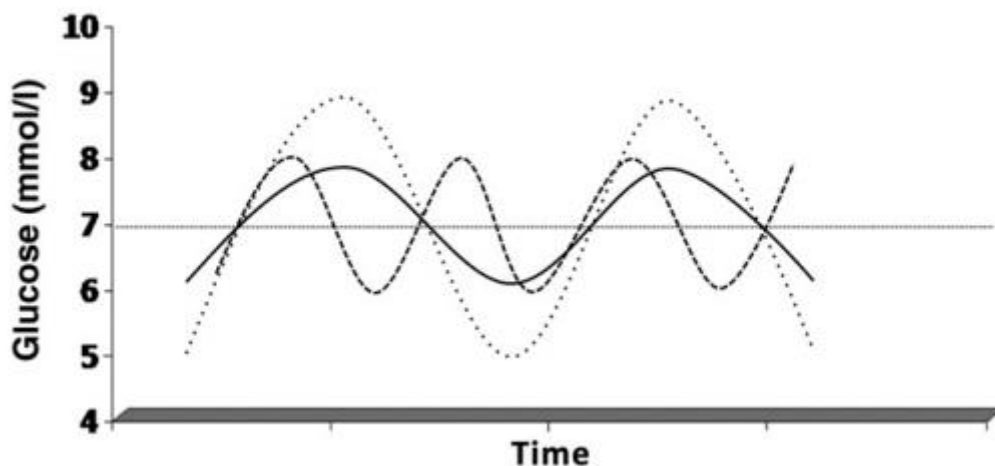


Figure 6 : 3 profils différents de variations glycémiques, malgré une moyenne et une aire sous la courbe identique (d'après De Vries et al - 2013). Courbe solide : peu d'oscillation, faible GV ; courbe hachée : nombreuses oscillations, GV plus élevée ; courbe pointillée : oscillations de grande amplitude, GV élevée.

Il existe de nombreux moyens d'estimer la GV, qui possèdent tous certains avantages et inconvénients. On peut citer entre autre la proportion de glycémie en dehors de l'objectif, les rangs interquartiles, la différence absolue moyenne (MAD pour Mean Absolute Difference), la moyenne des différences quotidiennes (MODD pour Mean Of Daily Difference), l'index de labilité, le « Continuous Overlapping Net Glycemic Action » (CONGA)... (94).

Parmi ces méthodes, 3 vont nous intéresser particulièrement en raison de leur fiabilité et la fréquence de leur utilisation dans les études : l'écart type (SD), l'amplitude moyenne des variations glycémiques (MAGE) et le coefficient de variation du glucose (%CV).

- Le SD correspond à la mesure de la dispersion des glycémies. Il a l'avantage d'être facilement calculable, compréhensible et de limiter les erreurs d'échantillonnage aléatoire, ce qui en fait la méthode de choix lorsque l'intervalle entre le relevé de chaque glycémie est variable. Il est cependant peu sensible et nécessite une distribution gaussienne des valeurs de glycémies, ce qui n'est pas toujours le cas (95).

- Le concept de MAGE a été développé pour évaluer les variations de glycémie liées aux repas. Il s'agit d'une moyenne arithmétique des amplitudes des variations supérieures à un seuil prédéfini (généralement supérieur à 1 SD). Il est actuellement calculé grâce à un algorithme automatique. Il reste dépendant du SD et l'utilisation de différents algorithmes et différents seuils sont sources d'erreurs et le rendent peu reproductible (96).

- le %CV correspond à un ajustement du SD par rapport à la moyenne de la glycémie. Il est facilement calculable et est considéré comme l'estimation la plus juste de la GV. Malheureusement, il nécessite des mesures rapprochées et régulières pour rester fiable, ce qui limite son utilisation.

Le choix du paramètre utilisé pour évaluer la GV dépend donc de la durée du recueil, du nombre de glycémies relevées et de l'intervalle entre chaque mesure.

Le monitoring continu du glucose (CGM) mesure la glycémie à intervalle régulier dans le liquide interstitiel grâce un capteur sous cutané. Les données sont instantanément envoyées sur le lecteur via un émetteur et permettent de visualiser les résultats en temps réel, d'établir des graphiques et de calculer tous les paramètres d'intérêts, dont ceux de variabilité glycémique. Un exemple est illustré en annexe 2. Il s'agit de la méthode recommandée pour recueillir les glycémies, mais celle-ci est malheureusement peu réalisable en pratique notamment dans les centres hospitaliers lors des situations d'urgences telle que l'AIC.

Par ailleurs, il n'existe pas de consensus sur les valeurs seuils définissant une haute GV.

Une étude sur la population chinoise a recruté 434 sujets sains et a monitoré la glycémie sur 24 heures. Elle a proposé les valeurs de 69.5 mg/dl pour la MAGE et 25.2 mg/dl pour le SD (97). Un Cut off de %CV à 36% a également été proposé récemment par Monnier et al chez les diabétiques (98). Des études complémentaires et des recommandations officielles chez les différentes populations diabétiques et non diabétiques semblent encore nécessaires.

1.5.3 Physiopathologie

Une haute GV entraîne de nombreuses réactions moléculaires au sein des cellules. Le mécanisme principal est commun avec celui de l'hyperglycémie : le stress oxydatif.

L'hyperglycémie et les grandes GV entraînent une surproduction d'ion superoxyde (O_2^-) dans la chaîne de transfert d'électrons mitochondriale. O_2^- est une espèce réactive de l'oxygène appartenant aux radicaux libres. Elle induit une cascade d'évènements délétères pour la cellule tel qu'une augmentation de l'activité polyalcool (à l'origine d'une accumulation de fructose et de sorbitol), des produits de glycations avancés, l'activation de la protéine kinase C, du facteur nucléaire κB , l'augmentation de la voie de synthèse des hexosamines (figure 7).

Les conséquences de ce stress oxydatif sont une activation des voies de l'inflammation, des modifications épigénétiques favorisant l'expression des gènes pro-inflammatoires ainsi qu'un défaut d'angiogenèse en réponse à l'ischémie, entraînant finalement l'apoptose des cellules endothéliales vasculaires (99).

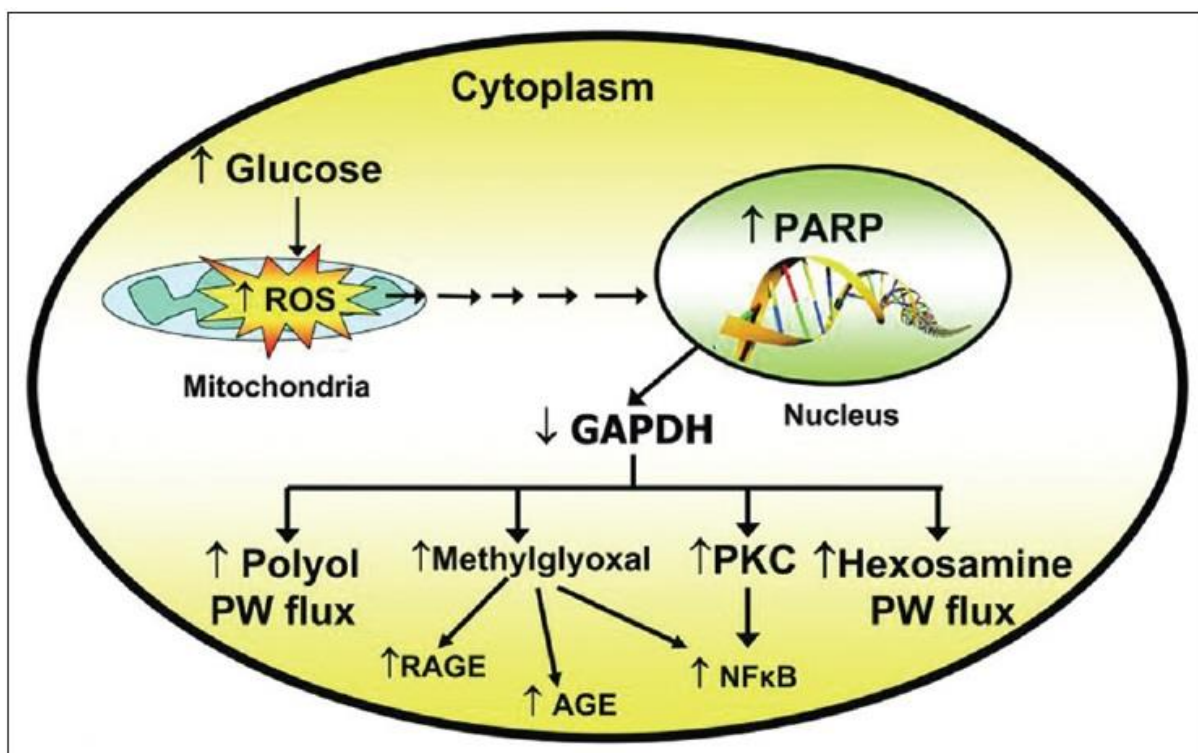


Figure 7 : mécanisme physiopathologique de l'hyperglycémie médié par le stress oxydatif (d'après Kota et al – 2013)

ROS- espèces réactives de l'oxygène, PARP- Poly adénosyl ribose phosphate, GAPDH- Glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase, PKC-Protéine kinase C, NFκB facteur nucléaire kappa B, AGE- Produits finaux de glycation avancée, RAGE-récepteur de produits finaux de glycation avancée, PW-voie.

Plusieurs études ont montré que le stress oxydatif induit par la GV était plus important et plus prolongé que celui induit par l'hyperglycémie, avec une atteinte des cellules endothéliales accrue (100) (101) (102). Le mécanisme expliquant ces différences n'est pas bien connu à ce jour. Une des hypothèses est une activation de la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase au travers de la protéine kinase C, responsable d'une surproduction de radicaux libres.

1.5.4 Implications cliniques

Les complications macro et microvasculaires d'une GV élevée sur le long terme chez les diabétiques ont été mises en évidence depuis plusieurs années, avec une augmentation du risque de rétinopathie, de néphropathie, de développement de plaques d'athérome et d'évènements cardiovasculaires (103) (104) (105) (106). Contrôler la GV fait partie intégrante de la prise en charge du patient diabétique.

A l'instar de l'hyperglycémie, la GV est également un facteur important lors d'évènements aigus. Quelques études rétrospectives ont montré une augmentation de la mortalité chez les patients présentant une haute GV dans les services de soins intensifs (107) (108).

Une étude prospective de 2013 avait également mis en évidence une augmentation du risque d'évènement cardiaque majeur (c'est-à-dire récurrence d'infarctus, insuffisance cardiaque ou décès d'origine cardiaque) dans les 12 mois suivant un infarctus du myocarde pour les patients présentant une haute GV à la phase aigüe de l'infarctus (109). Elle a ensuite été complétée en 2019 par une autre étude chez les diabétiques présentant un infarctus du myocarde, réalisé par Gerbaud et al de l'université de Bordeaux (110). A l'aide de courbes ROC, la GV élevée lors de la phase aigüe a été définie par un $SD \geq 48.6$ mg/dl. L'analyse multivariée a montré une augmentation significative du nombre d'évènements cardiovasculaires majeurs à un an (OR 2.21 ; 95% CI 1.64–2.98 ; $p < 0.001$).

Ce rôle délétère de la GV est également suspecté dans les pathologies vasculaires cérébrales. En 2017, une étude coréenne incluant 1504 patients diabétiques présentant un AIS a montré une association entre la GV à la phase aigüe et le pronostic fonctionnel (111). La GV a été estimée par l'intervalle [maximum-minimum], puis la population a été divisée en quartile. Les analyses multivariées ont montré que le 4^{ème} quartile était associé à un mRS > 2 à 3 mois à l'inverse des autres quartiles.

Le nombre d'études évaluant l'impact de la GV à la phase aigüe d'évènements cardiovasculaires reste faible, tout particulièrement pour les AVC. La majorité s'intéresse davantage à la population diabétique, où la GV est naturellement plus grande. Les méthodes d'évaluation de la GV sont variables, ainsi que la période de recueil des glycémies, allant du 1^{er} jour à la durée de l'hospitalisation en soins intensifs.

1.6 Objectif de l'étude

La GV reste un paramètre métabolique encore peu étudié dans l'AIC, mais pourrait jouer un rôle important dans son évolution à court et long terme.

Par ailleurs, son mécanisme d'action suggère que ses effets pourraient être maximums au niveau de la zone de pénombre. Or, la préservation de cette dernière constitue l'objectif principal des stratégies de reperfusion et de contrôle des ACSOS.

Une forte proportion des patients présentant un AIC avec une occlusion proximale possède une importante zone de pénombre dont la revascularisation déterminera le pronostic. Les conséquences d'une haute GV dans cette population pourraient être majeures.

L'objectif de notre étude était donc d'évaluer l'impact de la GV durant les 24 premières heures des AIC avec occlusion proximale d'une artère intracrânienne sur le pronostic fonctionnel à 3 mois, ainsi que son influence sur l'évolution clinique et le risque de TH au cours des 24 premières heures.

2. ARTICLE

High glycemic variability: An underestimated determinant of stroke functional outcome following large vessel occlusion

Short Title: Glycemic Variability and Stroke

Authors

Julien Baudu¹; Edouard Gerbaud^{2,3}, MD PhD; Bogdan Catargi⁴, MD PhD; Michel Montaudon³, MD PhD; Marie-Christine Beauvieux^{5,6}, PD PhD; Sharmila Sagnier⁷, MD; Sabrina Debruxelles⁷, MD; Pauline Renou⁷, MD; Mathilde Poli⁷, MD; Stéphane Olindo⁷, MD; Marie Couture⁷, MD; Gaultier Marnat⁸, MD; Igor Sibon^{1,7,9}, MD PhD

Affiliations

¹ Bordeaux University, 33076 Bordeaux, France

² Cardiology Intensive Care Unit and Interventional Cardiology, Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque, 33600 Pessac, France

³ Bordeaux Cardio-Thoracic Research Center, U1045, Bordeaux University, 33076 Bordeaux, France

⁴ Endocrinology-Metabolic Diseases, Hôpital Saint-Andre, Bordeaux University, 33076 Bordeaux, France

⁵ Biochemistry Laboratory, Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque, Bordeaux University, 33600 Pessac, France

⁶ Centre de Résonance Magnétique des Systèmes Biologiques, UMR 5536, CNRS/Bordeaux University, 33000 Bordeaux, France

⁷ Stroke Unit, Bordeaux University Hospital, Hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux, France

⁸ Interventional Neuroradiology Department, Bordeaux University Hospital, 33076 Bordeaux, France

⁹ UMR 5287 CNRS, Bordeaux University, EPHE PSL Research University, 33076 Bordeaux, France

Abstract word number: 249

Main text word number: 2251

Number of references: 45

Number of tables: 3

Number of figures: 1

Corresponding author:

Pr Igor SIBON

Stroke Unit – Bordeaux University Hospital – Hôpital Pellegrin – Place Amélie Raba-Léon – 33076 – Bordeaux – France

igor.sibon@chu-bordeaux.fr

+33556795520

Abstract

Background and purpose: Early glycemic variability (GV) in diabetic patients is a poor prognosis factor following cardiovascular events. However, its influence on the course of acute ischemic stroke (AIS) with large vessel occlusion remains unclear. We investigated the relationship between high GV during acute stroke and 3-months functional outcome among patients treated with combined intravenous thrombolysis and endovascular therapy for large vessel occlusion.

Methods: A single-center retrospective analysis of AIS patients with proximal intracranial occlusion who underwent thrombolysis and mechanical thrombectomy between January 2015 and May 2017. Early GV was assessed using standard deviation (SD) of blood glucose levels for the first 24 hours. The main outcome was patients' functional status at 3-months, as defined by the modified Rankin scale (mRS). Secondary outcomes were the evolution of the NIHSS from baseline to 24h and the occurrence of severe hemorrhagic transformation. Multivariate logistic regression analyzes were performed using 3 different models: GV, admission glycemia and mean glycemia.

Results: Among the 93 patients evaluated, 26 had early high GV (≥ 20.9 mg/dl). High GV was associated with poor functional outcome in its own model (OR 5.92; 95% CI [1.31-26.71]; $p = 0.021$) unlike admission glycemia and mean glycemia (OR 2.91; 95% CI [0.61-13.8]; $p = 0.18$ and OR 4.60; 95% CI [0.30-6.52]; $p = 0.67$, respectively). High GV was not associated with NIHSS at 24 hours or hemorrhagic transformation.

Conclusion: Acute high GV contributes to poorer functional outcome following AIS related to large vessel occlusion and should be considered as a new target in acute stroke management.

Key words: Stroke, mechanical thrombectomy, glycemic variability, outcome

Introduction

The initial clinical severity, the recanalization of the brain supplying arteries and the occurrence of hemorrhagic transformation are the main predictors of long-term functional outcome in patients with acute ischemic stroke (AIS) due to a proximal intracranial artery occlusion (1) (2) (3). Even though its more modest influence (4), the role of acute impaired glucose metabolism and in particular the admission hyperglycemia has been widely demonstrated (5) (6). However, other parameters assessing hyperglycemia during acute phase of AIS such as mean glycemia or persistent hyperglycemia for 48 hours seem to be much less involved (7) (8) (9).

Glycemic variability (GV) is a more recent parameter that corresponds to the blood glucose levels' fluctuations over a period of time, from minutes to several days (10) (11).

Several studies have shown that GV induces oxidative stress through the mitochondrial electron-transfer chain (12). Consequences are a proinflammatory state and increased apoptosis of endothelial cells, in a more specifically and impactful way than prolonged hyperglycemia (13) (14). These mechanisms are involved in the extension of edema and damages to the blood-brain barrier and the penumbra area in AIS models in animals (15) (16).

Vascular consequences of GV in diabetic population are known, in long-term (17) and during an acute cardiovascular event (18). Thus in AIS, GV is associated with a poor functional outcome in diabetics (19). It has been less investigated in non-diabetic patients, but some studies have shown it to be a poor prognosis factor in intensive care units, with an increased mortality (20) (21).

The consequences of GV might be even more important in stroke patients with large vessel occlusion who have a higher risk of brain edema and hemorrhagic transformation (22) (23).

The aim of our study is to evaluate association between GV during the first 24 hours after AIS treated by thrombolysis and thrombectomy and 3 months functional outcome.

Materials and Methods

Study population

This was a retrospective analysis of a prospectively compiled database of consecutive patients admitted at Bordeaux University Hospital due to an AIS related to a proximal intracranial artery occlusion (defined by internal carotid, middle (M1 or M2), anterior (A1) or posterior (P1) cerebral arteries occlusion), who were eligible to reperfusion strategy combining intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy. Their indication was defined according to the European Stroke Organization (ESO) (24) (25).

Patients with less than 6 blood glucose levels collected during the first 24 hours or no modified Rankin Scale (mRS) at 3 months were excluded from the study. The mRS was performed at 3 months by a stroke neurologist during a planned post-stroke follow-up visit, or by a trained stroke nurse via a phone interview. Each patient was asked for non-opposition for the use of clinical, biological, and imaging data as collected in standard care.

Measurements of Glycemia and GV

Capillary blood glucose measurements were performed using the Accu-Chek Inform II System (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). All glucometers were identified and connected to the central middleware cobas IT1000, with results automatically transferred in the patient's file. Devices which have been verified before their distribution in care services (linearity and repeatability tests) were set up so that daily quality controls were carried out in the care services. The point-of-care team of the Lab monitored the analytical performances, the results of quality controls and the empowerments of healthcare operators whose access to devices was nominative.

The glycemetic target was between 140 and 180 mg/dl, according to ESO (26). Subcutaneous insulin therapy was initiated when blood glucose level was > 180 mg/dl. All others antidiabetic treatments were stopped during the first 48h post stroke.

To evaluate GV for each patient, we chose to use the standard deviation (SD) of glycemia (mg/dl). It was calculated from all blood glucose levels collected during the first 24 hours. At least 6 blood glucose measures had to be available to calculate the SD, including admission glycemia. The influence of GV on stroke outcome was analyzed using three methods: continuous variables, dichotomized variables according to Receiving Operator Characteristic (ROC) curves results associated with mRS > 2 (< 20.9 mg/dl and ≥ 20.9 mg/dl, defining the "early high GV" group) and tertile subgroups.

Other study variables

The following data, known for their prognostic value, were recorded at baseline: demographics (age and gender); vascular risk factors (arterial hypertension, diabetes and initial HbA1c, dyslipidemia, smoking); pre-stroke mRS score; between-hospital transfer; admission systolic blood pressure; admission serum glucose level; stroke severity using NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale at hospital admission (27)); time from symptom onset to thrombectomy; quality of recanalization using mTICI score (modified Thrombolysis In Cerebral Infarction) (mTICI 2b and 3 correspond to satisfactory recanalization (28)).

Outcomes

The primary outcome was the level of disability, assessed by the mRS at 3 months (29) (30). We defined 2 groups according to mRS at 3 months: favorable outcome mRS ≤ 2 and unfavorable outcome mRS > 2 .

Two secondary outcomes were evaluated: the evolution of the NIHSS from baseline to 24h that was categorized as dramatic improvement defined by a decrease of at least 10 points or 50% of initial NIHSS, or stability (negative early outcome); and the occurrence of severe hemorrhagic transformation on control imaging at 24h, defined according to Heidelberg classification PH1 and PH2 (31).

Statistical analysis

Data are presented as frequencies or percentage for categorial variables, median for abnormally distributed parameters and mean \pm SD for continuous variables, unless otherwise indication. We assessed clinical and paraclinical variables associated with the outcomes using linear regression analyzes. Odd ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were calculated. ROC curves analyses were conducted to determine the optimal cutoff values for GV as indicated above, admission glycemia and mean glycemia in the first 24 hours (20.9 mg/dl, 111 mg/dl and 121.8 mg/dl respectively). Thus, each variable was binarized to conduct further analyzes.

Univariate analyzes were performed initially. We also performed Pearson correlation test between each glycemic variable. Then, we integrated the relevant variables associated to mRS according to scientific literature to performed multivariate logistic regression analyzes with age, admission NIHSS, admission blood pressure, time before thrombectomy and severe hemorrhagic transformation.

Due to correlation between glycemic variables, we performed the multivariate analyzes according to 3 different models for each outcome: model 1 with early high GV (≥ 20.9 mg/dl); model 2 with mean glycemia ≥ 121.8 mg/dl; and model 3 with admission glycemia ≥ 111 mg/dl. A p value < 0.05 was considered as statistically significant. All statistical analyzes were performed using software NCSS 2001 (NCSS Statistical Software, Kaysville, UT).

Results

Study population

Among the 236 patients who received combined thrombolysis and thrombectomy between January 2015 and May 2017, 96 met inclusion criteria. Among them, only 3 patients had a mTICI score $< 2b$ and were excluded from further analysis to avoid this bias. A total of 93 patients were included in the study (figure 1). Patients baseline characteristics are reported in table 1.

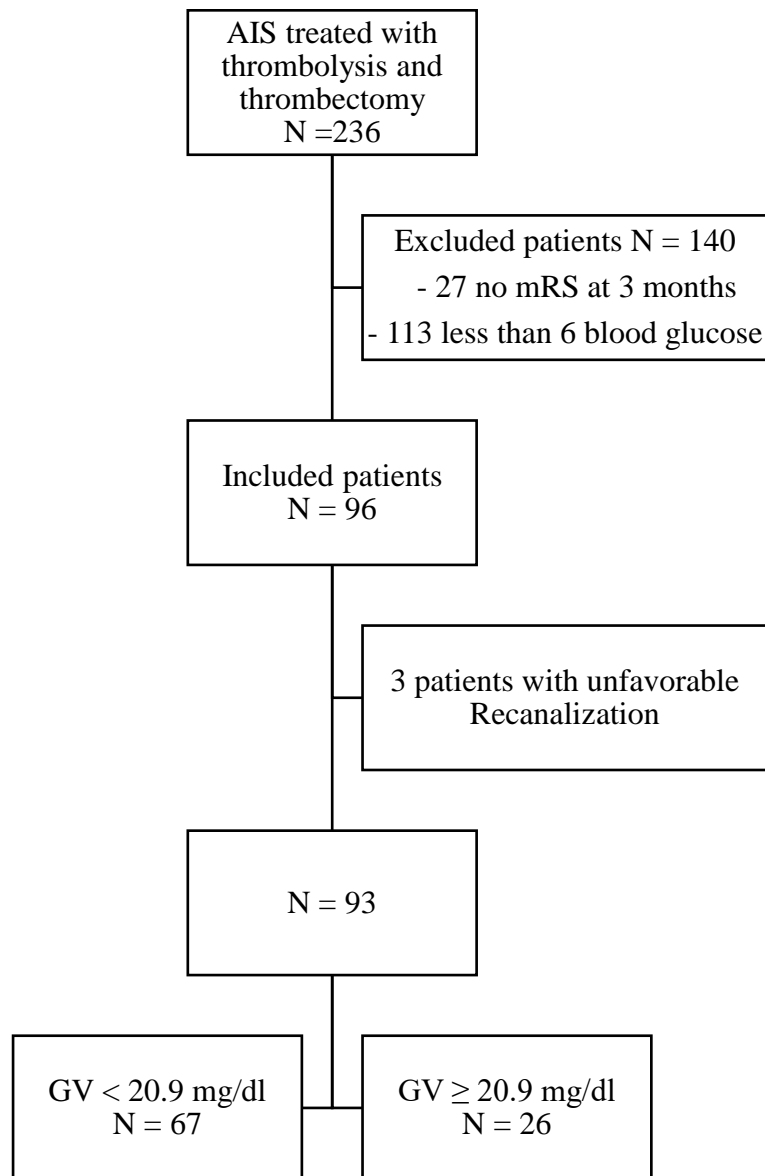


Figure 1 : flowchart of the study.

AIS : Acute Ischemic Stroke; mRS : modified Rankin Scale; GV : Glycemic Variability

Table 1 – Baseline characteristics of the study	
Demographic and clinical characteristics	Population N = 93
Age (years), mean ± SD	70.69 ± 12.19
Male, n (%)	44 (47.3)
Pre-stroke mRS, median	0
Hospital transfer, n (%)	49 (52.7)
Time before thrombectomy (min), mean ± SD	267.3 ± 115.3
Hypertension *, n (%)	71 (76.3)
Diabetes, n (%)	16 (17.2)
Systolic blood pressure (mmHg), mean ± SD	145.56 ± 27.70
HbA1c (%), mean ± SD	5.98 ± 1.08
Active smoking, n (%)	18 (19.3)
Dyslipidemia, n (%)	36 (38.7)
Cardioembolic etiology, n (%)	44 (47.3)
Atherothrombotic etiology, n (%)	19 (20.4)
Other etiology, n (%)	2 (2.2)
Unknown etiology, n (%)	28 (30.1)
Admission NIHSS, median	16
Early negative outcome †, n (%)	45 (51.1)
Severe hemorrhagic transformation ‡, n (%)	22 (23.7)
Symptomatic hemorrhagic transformation §, n (%)	10 (10.8)
<i>Glycemic Status</i>	
Admission glycemia (mg/dl), mean ± SD	126.74 ± 35.07
Patients with admission glycemia ≥ 111 mg/dl, n (%)	59 (63.4)
Glycemia assays per patient, median	7
Mean glycemia (mg/dl), mean ± SD	121.76 ± 31.54
Patients with mean glycemia ≥ 121.8 mg/dl, n (%)	34 (37.6)
GV (mg/dl), mean ± SD	19.35 ± 15.49
Patients with early high GV , n (%)	26 (28.9)
Patients with hypoglycemia #, n (%)	1 (1.1)
Patients with hyperglycemia**, n (%)	15 (16.1)

SD: Standard Deviation; GV: glycemic variability; mRS : modified Rankin Scale; NIHSS : National Institute of Health Stroke Scale

* Hypertension was defined as systolic blood pressure > 140 mmHg and/or diastolic blood pressure > 90 mmHg or treatment with oral antihypertensive drugs.

† Early negative outcome was defined as absence of decrease of at least 10 points or 50% of initial NIHSS at 24 hours.

‡ Severe hemorrhagic transformation was defined as PH1 and PH2 score of the Heidelberg Bleeding Classification.

§ Symptomatic hemorrhagic transformation was defined as 4 points increase in NIHSS, 2 points increase in one part of NIHSS or the need of major medico-surgical intervention.

|| Early high GV was defined as patients with GV ≥ 20.9 mg/dl.

Detection of glucose concentration < 54 mg/dl among all measurements obtained in all patients at any time during the first 24 hours.

** Detection of glucose concentration > 180 mg/dl among all measurements obtained in all patients at any time during the first 24 hours.

Mean age was 70.69 ± 12.19 years and median NIHSS score was 16. Sixteen patients (17.2%) had diabetes. Concerning GV, a total of 654 blood glucose levels were recorded with a median of 7 per patient, GV mean value was 19.35 mg/dl and tertile groups were ≤ 11.6 mg/dl, 11.6-18.8 mg/dl et > 18.8 mg/dl.

Forty-one patients (44.1%) had mRS > 2 at 3 months. Mortality rate was 17.4% (16 patients). Forty-two patients out of 88 (5 missing data) had early favorable NIHSS improvement as defined previously. Twenty-two patients (23.7%) had severe hemorrhagic transformation. Among the 26 patients with early high GV, 18 patients had mRS > 2 , 8 patients out 23 (3 missing data) had early favorable NIHSS improvement and 8 patients had severe hemorrhagic transformation.

GV, admission glycemia and mean glycemia were significantly correlated (Pearson correlation coefficient $r = 0.62$ and 0.65 respectively, $p < 0.001$ (supplemental material)).

Univariate Regression Analyzes

Results of univariate analyzes are summarized in table 2.

The criteria associated with mRS > 2 were age, known diabetes, admission NIHSS, and all glycemic variables including the 3 predefined GV parameters.

The criteria associated with early negative outcome were dyslipidemia, diabetes, systolic blood pressure, mean glycemia and GV but the early high GV group was not significant.

The criteria associated with severe hemorrhagic transformation were current smoker status, diabetes, admission NIHSS, mean glycemia and dichotomized admission glycemia. GV parameters were not significantly associated with this outcome.

Table 2—Univariate logistic regression analyzes			
Variables	OR	95% CI	P value
Univariate logistic regression analysis for mRS > 2			
Age (years)	1.04	1.002-1.08	0.037
Female	0.98	0.43-2.23	0.96
Hypertension	1.12	0.49-2.56	0.79
Current smoker status	1.34	0.48-3.77	0.57
Dyslipidemia	1.23	0.53-2.85	0.63
Diabetes	4.96	1.46-16.85	0.01
HbA1 _c (%)	1.86	1.10-3.13	0.020
Hospital Transfer	1.82	0.79-4.19	0.16
Systolic blood pressure (mmHg)	1.01	0.99-1.03	0.16
Admission NIHSS	1.13	1.03-1.23	0.01
Time before thrombectomy (min)	1.00	0.99-1.01	0.48
Admission glycemia (mg/dl)	1.02	1.002-1.03	0.021
Admission glycemia group ≥ 111 mg/dl	2.66	1.08-6.52	0.0328
Mean glycemia (mg/dl)	1.03	1.01-1.05	0.0047
Mean glycemia group ≥ 121.8 mg/dl	3.96	1.58-9.40	0.00295
GV (mg/dl)	1.04	1.01-1.08	0.0198
Early high GV*	4.30	1.63-11.40	0.0033
GV third tertile	2.59	1.08-6.23	0.0336
NIHSS at 24h	1.24	1.13-1.36	<0.001
Early negative outcome†	5.67	2.20-14.60	<0.001
Severe hemorrhagic transformation‡	6.63	2.19-20.24	<0.001
Univariate logistic regression analysis for early negative outcome†			
Age (years)	1.03	0.99-1.06	0.13
Female	0.83	0.36-1.93	0.67
Hypertension	1.73	0.74-4.06	0.21
Current smoker status	0.95	0.32-2.79	0.92
Dyslipidemia	2.41	1.01-5.79	0.048
Diabetes	8.33	1.75-39.55	0.008
HbA1 _c (%)	1.97	1.06-3.66	0.032
Hospital transfer	2.08	0.89-4.87	0.09
Systolic blood pressure (mmHg)	1.03	1.01-1.05	0.01
Admission NIHSS	1.08	0.99-1.17	0.07
Time before thrombectomy (min)	1.00	1.00-1.01	0.16
Admission glycemia (mg/dl)	1.01	0.99-1.02	0.21
Admission glycemia group ≥ 111 mg/dl	1.30	0.55-3.08	0.54
Mean glycemia (mg/dl)	1.03	1.01-1.05	0.008
Mean glycemia group ≥ 121.8 mg/dl	3.83	1.46-10.06	0.006
GV (mg/dl)	1.05	1.01-1.09	0.025
Early high GV*	2.19	0.81-5.87	0.12
GV third tertile	1.94	0.78-4.81	0.15

Table 2—Continued

Univariate logistic regression analysis for severe hemorrhagic transformation†			
Age (years)	0.99	0.95-1.03	0.71
Female	1.12	0.43-2.92	0.81
Hypertension	0.69	0.26-1.80	0.45
Current smoker status	3.48	1.16-10.43	0.02
Dyslipidemia	1.84	0.70-4.84	0.22
Diabetes	4.5	1.44-14.05	0.0096
HbA _{1c} (%)	1.27	0.82-1.96	0.28
Hospital transfer	1.40	0.53-3.7	0.49
Systolic blood pressure (mmHg)	0.99	0.98-1.01	0.60
Admission NIHSS	1.15	1.03-1.28	0.01
Time before thrombectomy (min)	1.00	0.99-1.00	0.83
Admission glycemia (mg/dl)	1.01	1.00-1.02	0.087
Admission glycemia group ≥ 111 mg/dl	4.91	1.33-18.10	0.017
Mean glycemia (mg/dl)	1.02	1.01-1.04	0.008
Mean glycemia group ≥ 121.8 mg/dl	7.85	2.67-23.12	<0.001
GV (mg/dl)	1.02	0.99-1.05	0.24
Early high GV*	1.68	0.61-4.67	0.32
GV third tertile	1.44	0.54-3.87	0.46

P values in boldface type indicate numbers that are significant at the 95% CI.

* Early high GV was defined as patients with GV ≥ 20.9 mg/dl.

† No decrease of at least 10 points or 50% of initial NIHSS.

‡ PH1 and PH2 score of the Heidelberg Bleeding Classification.

Multivariate Regression Analyzes

Results of multivariate analyzes are summarized in table 3.

Early high GV was the only glycemetic variable associated with mRS > 2 at 3 months in its own model (OR of 5.92; 95% CI 1.31-26.71; $p = 0.021$). Mean glycemia group ≥ 121.8 mg/dl and admission glycemia group ≥ 111 mg/dl were not associated with mRS > 2 in their respective model. Admission NIHSS was also statistically associated with mRS > 2 in the 3 models.

GV was not associated with either early negative outcome or severe hemorrhagic transformation.

Table 3—Multivariate logistical regression analyzes						
Variables	Model 1		Model 2		Model 3	
	OR	P value	OR	P value	OR	P value
Multivariate logistical regression analyzes for mRS > 2						
Age	1.06	0.13	1.05	0.17	1.06	0.11
Admission NIHSS	1.27	0.012	1.28	0.007	1.29	0.006
Time before thrombectomy (min)	1.00	0.17	1.00	0.10	1.00	0.14
Severe hemorrhagic transformation§	6.12	0.051	4.65	0.11	4.13	0.11
Systolic blood pressure (mmHg)	0.99	0.34	0.99	0.55	0.99	0.39
Early high GV*	5.92	0.021	-	-	-	-
Mean glycemia ≥ 121.8 mg/dl group	-	-	4.65	0.67	-	-
Admission glycemia ≥ 111 mg/dl group	-	-	-	-	2.91	0.18
Multivariate logistical regression analyzes for early negative outcome†						
Age	1.00	0.92	1.00	0.94	1.00	0.97
Admission NIHSS	1.11	0.11	1.12	0.09	1.12	0.09
Time before thrombectomy (min)	1.01	0.09	1.01	0.09	1.01	0.08
Severe hemorrhagic transformation§	3.75	0.14	3.72	0.20	4.47	0.11
Systolic blood pressure (mmHg)	1.03	0.023	1.03	0.025	1.03	0.020
Early high GV*	1.33	0.70	-	-	-	-
Mean glycemia ≥ 121.8 mg/dl group	-	-	1.09	0.91	-	-
Admission glycemia ≥ 111 mg/dl group	-	-	-	-	0.73	0.63

Table 3—Continued

Multivariate logistical regression analyzes for severe hemorrhagic transformation[‡]						
Age	0.94	0.049	0.95	0.18	0.95	0.16
Admission NIHSS	1.33	0.006	1.32	0.019	1.34	0.005
Time before thrombectomy (min)	1.00	0.19	1.00	0.44	1.00	0.40
Systolic Blood Pressure (mmHg)	1.01	0.63	1.00	0.79	1.00	0.80
Early high GV*	1.83	0.41	-	-	-	-
Mean glycemia \geq 121.8 mg/dl group	-	-	17.33	0.002	-	-
Admission glycemia \geq 111 mg/dl group	-	-	-	-	8.13	0.07

P values in boldface type indicate numbers that are significant at the 95% CI.

* Early high GV was defined as patients with GV \geq 20.9 mg/dl

[†] No decrease of at least 10 points or 50% of initial NIHSS.

[‡] PH1 and PH2 score of the Heidelberg Bleeding Classification.

Discussion

Currently, glycemic targets in the acute phase of AIS are the same for all patients, whatever their diabetic status or their admission glycemia (26). Our study shows that a higher early GV is associated with a worse functional prognosis at 3 months in patients with AIS and proximal intracranial occlusion efficiently treated by thrombolysis and thrombectomy.

Although all glycemic variables were associated with poor functional outcome in univariate analysis, only GV remains associated in multivariate analyses. However, its influence in NIHSS evolution at 24 hours and occurrence of severe hemorrhagic transformation was not demonstrated. For these criteria, mean glycemia seems to be more impactful, which suggest different action mechanisms between GV and acute hyperglycemia.

Immediate effects of acute hyperglycemia on the course of AIS are well known with an increase in ischemic volume (32), risk of hemorrhagic transformation (23), and poor functional outcome. However, subtle microstructural changes have been demonstrated in the penumbra area using Magnetization Transfer Imaging. These micro-lesions remain present even after recovery by recanalization therapies (33), and their intensity is much more correlated with functional outcome than the final stroke volume (34). Consequently, ischemic penumbra is the most sensitive area to secondary systemic aggressions (35), which GV is part of. Oxidative stress induced by high GV is particularly important compared to hyperglycemia (14) (36), and causes an increase of intracellular reactive oxygen species with consequences such as defective angiogenesis in response to ischemia, activation of several inflammatory pathways and finally apoptosis of endothelial cells (12). Moreover, it causes long-lasting epigenic changes that drives persistent expression of proinflammatory genes even after glycemia is normalized (37). Finally, animal models have shown that this lasting inflammatory state had a deleterious effect on

neurogenesis, especially after AIS (38), and it was associated with a poor functional outcome in humans (39). These mechanisms could explain the long-term consequences of acute high GV whereas immediate consequences such as infarct growth and hemorrhagic transformation would be mediated by acute hyperglycemia.

Due to the results of our study and previous studies assessing strict glycemic control (9), different strategies of glycemia management depending on pre-existing diabetes or admission glycemia could be discussed, with probably a higher glycemic target.

One of the advantages of choosing a population with large vessel occlusion was to obtain the largest penumbra area and maximize the influence of GV. Moreover, clinical severity and adrenergic discharge are more important in this population, which increase stress hyperglycemia (40), and consequently the GV. Finally, treatment by thrombolysis and thrombectomy with a satisfactory recanalization for all patients allows to overcome variability associated with therapeutic management.

Several limitations of our study need to be acknowledged. First, the modest sample size and retrospective analysis of prospectively collected data were important methodological shortcomings. Near 59% of the eligible population could not be included, mainly due to insufficient number of blood glucose level during the first 24 hours, which limits the statistical power of the study. Moreover, there is probably two different populations between diabetics and non-diabetics, or even stress induced hyperglycemia, but the number of patients was too low to differentiate them.

Second, we used the SD to assess GV. Indeed, Continuous Glucose Monitoring (CGM) is known to be the best method (41). Unfortunately, CGM cannot be applied in stroke unit in practice. Several methods from discontinuous measurements have been proposed. Among them, the Mean Amplitude of Glycemic Excursions (MAGE), and the Coefficient of Variation for glucose (%CV) defined as the SD adjusted to the 24h mean glucose concentration, seem to be the best estimate (42). However, some authors have shown that the random sampling errors in SD are significantly and consistently smaller than in other variables such as MAGE, especially when time interval between each blood glucose level is variable as in our study (43) (44). SD is useful and probably sufficient to assess GV and its evolution in routine practice.

Finally, in our population, GV was relatively low compared to other studies. Currently, there is no official standard of GV, whether over a day or more. A Chinese study on 434 healthy subjects proposed a SD value of blood glucose level over 3 days at 25.2 mg/dl (45), which is higher than the cut off 20.9 mg/dl defined by our ROC curve.

Despite these limitations, the strength of the association between GV and poor functional outcome strongly supports a critical role of GV.

Conclusion

Currently, benefits of strict glycemia management in acute phase of AIS remains debated. GV could be the glycemic parameter with the greatest impact on long-term prognosis. Prospective studies with a larger number of patient and a standardized blood glucose collection protocol could confirm this hypothesis.

Statement of Ethics:

Because of its retrospective observational nature, this study was exempt from ethical committee approval.

Conflict of Interest Statement:

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources:

None.

References

1. Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang K-C, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1 juill 1999;53(1):126-126.
2. Rha J-H, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. mars 2007;38(3):967-73.
3. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, et al. Early Hemorrhagic Transformation of Brain Infarction: Rate, Predictive Factors, and Influence on Clinical Outcome: Results of a Prospective Multicenter Study. *Stroke*. août 2008;39(8):2249-56.
4. Demchuk AM, Tanne D, Hill MD, Kasner SE, Hanson S, Grond M, et al. Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke. *Neurology*. 14 août 2001;57(3):474-80.
5. Gilmore RM, Stead LG. The role of hyperglycemia in acute ischemic stroke. *Neurocrit Care*. 2006;5(2):153-8.
6. Gofir A, Mulyono B, Sutarni S. Hyperglycemia as a prognosis predictor of length of stay and functional outcomes in patients with acute ischemic stroke. *Int J Neurosci*. oct 2017;127(10):923-9.
7. Dong X-L, Guan F, Xu S-J, Zhu L-X, Zhang P-P, Cheng A-B, et al. Influence of blood glucose level on the prognosis of patients with diabetes mellitus complicated with ischemic stroke. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2018;23:10.
8. 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*. mai 2007;6(5):397-406.
9. Rosso C, Corvol J-C, 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*. sept 2012;43(9):2343-9.
10. Suh S, Kim JH. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? *Diabetes Metab J*. 2015;39(4):273.
11. Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol*. nov 2008;2(6):1094-100.
12. Kota S, Modi K, Satya Krishna S. Glycemic variability: Clinical implications. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(4):611.
13. Risso A, Mercuri F, Quagliari L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 1 nov 2001;281(5):E924-30.

14. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol J-P, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 12 avr 2006;295(14):1681-7.
15. Neumar RW. Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury. *Ann Emerg Med*. nov 2000;36(5):483-506.
16. Kreisel SH, Bänzner H, Hennerici MG. Pathophysiology of Stroke Rehabilitation: Temporal Aspects of Neurofunctional Recovery. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21(1-2):6-17.
17. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, Gordin D, Saraheimo M, Groop P-H, et al. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. nov 2009;58(11):2649-55.
18. Gerbaud E, Darier R, Montaudon M, Beauvieux M-C, Coffin-Boutreux C, Coste P, et al. Glycemic Variability Is a Powerful Independent Predictive Factor of Midterm Major Adverse Cardiac Events in Patients With Diabetes With Acute Coronary Syndrome. *Diabetes Care*. avr 2019;42(4):674-81.
19. Kim YS, Kim C, Jung K-H, Kwon H-M, Heo SH, Kim BJ, et al. Range of glucose as a glycemic variability and 3-month outcome in diabetic patients with acute ischemic stroke. *PloS One*. 2017;12(9):e0183894.
20. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med*. nov 2008;36(11):3008-13.
21. Dossett LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris JM, May AK. Blood Glucose Variability is Associated with Mortality in the Surgical Intensive Care Unit. *Am Surg*. août 2008;74(8):679-85.
22. Khatri R, McKinney AM, Swenson B, Janardhan V. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology*. 25 sept 2012;79(13 Suppl 1):S52-57.
23. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, Corea F, Ageno W, Alberti A, et al. Acute hyperglycemia and early hemorrhagic transformation in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2009;28(2):119-23.
24. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507.
25. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke*. 1 janv 2016;11(1):134-47.
26. Fuentes B, Ntaios G, Putaala J, Thomas B, Turc G, Díez-Tejedor E. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on glycaemia management in acute stroke. *Eur Stroke J*. 1 mars 2018;3(1):5-21.

27. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. juill 1989;20(7):864-70.
28. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*. avr 2016;387(10029):1723-31.
29. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. mai 1988;19(5):604-7.
30. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. The Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. juill 2017;48(7):2007-12.
31. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BCV, Demchuk A, Goyal M, Hill MD, et al. The Heidelberg Bleeding Classification: Classification of Bleeding Events After Ischemic Stroke and Reperfusion Therapy. *Stroke*. oct 2015;46(10):2981-6.
32. 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*. juill 2002;52(1):20-8.
33. Tourdias T, Dousset V, Sibon I, Pele E, Menegon P, Asselineau J, et al. Magnetization Transfer Imaging Shows Tissue Abnormalities in the Reversible Penumbra. *Stroke*. déc 2007;38(12):3165-71.
34. Sibon I, Tourdias T, Felix S, Asselineau J, Bracoud L, Vivot A, et al. Magnetisation transfer parameters and stroke outcome. *J Clin Neurosci*. juin 2015;22(6):1012-7.
35. Liu R, Yuan H, Yuan F, Yang S-H. Neuroprotection targeting ischemic penumbra and beyond for the treatment of ischemic stroke. *Neurol Res*. 1 mai 2012;34(4):331-7.
36. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. mai 2008;57(5):1349-54.
37. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 29 oct 2010;107(9):1058-70.
38. Ekdahl CT, Kokaia Z, Lindvall O. Brain inflammation and adult neurogenesis: the dual role of microglia. *Neuroscience*. 6 févr 2009;158(3):1021-9.
39. Vila N, Castillo J, Dávalos A, Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke*. oct 2000;31(10):2325-9.
40. Melamed E. Reactive hyperglycaemia in patients with acute stroke. *J Neurol Sci*. oct 1976;29(2-4):267-75.

41. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 1 déc 2017;40(12):1631-40.
42. DeVries JH. Glucose variability: where it is important and how to measure it. *Diabetes*. mai 2013;62(5):1405-8.
43. Baghurst PA, Rodbard D, Cameron FJ. The minimum frequency of glucose measurements from which glycemic variation can be consistently assessed. *J Diabetes Sci Technol*. 1 nov 2010;4(6):1382-5.
44. Rodbard D. The challenges of measuring glycemic variability. *J Diabetes Sci Technol*. 1 mai 2012;6(3):712-5.
45. Zhou J, Li H, Ran X, Yang W, Li Q, Peng Y, et al. Establishment of normal reference ranges for glycemic variability in Chinese subjects using continuous glucose monitoring. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. janv 2011;17(1):CR9-13.

Supplemental material:

Pearson correlations between GV, mean glycemia and admission glycemia		
Variables	Pearson correlation coefficient R	P value
GV and mean glycemia	0.65	< 0.001
GV and admission glycemia	0.62	< 0.001
Mean glycemia and admission glycemia	0.70	< 0.001

3. COMPLEMENTS D'ANALYSES

3.1 Détails des résultats

3.1.1 Pronostic fonctionnel

3.1.1.1 Analyses univariées

La GV, le groupe GV élevée et le groupe troisième tertile de GV étaient associés à un mRS \geq 2 (OR 1.04, 95% CI 1.01-1.08, $p = 0.0198$; OR 4.30, 95% CI 1.63-11.40, $p = 0.0033$; OR 2.59, 95% CI 1.08-6.23, $p = 0.0336$ respectivement).

Les autres variables associées étaient l'âge, le diabète et l'HbA_{1c}, le score NIHSS à l'admission, l'absence d'évolution à 24h, la TH sévère et les autres variables glycémiques (glycémie à l'admission et glycémie moyenne en valeurs absolues et dichotomisées).

3.1.1.2 Analyses multivariées

Le score NIHSS à l'admission était associé à un mRS \geq 2 dans les 3 modèles ($p = 0.012$ dans le modèle 1, $p < 0.01$ dans les modèles 2 et 3).

Seul le groupe GV élevé était indépendamment associé à un mRS \geq 2 dans son propre modèle OR (of 5.92; 95% CI 1.31-26.71 ; $p = 0.021$).

3.1.2 Evolution du NIHSS à 24 heures

3.1.2.1 Analyses univariées

La GV en valeur absolue est statistiquement associée à l'absence d'amélioration du score NIHSS à 24h (OR 1.05, 95% CI 1.01-1.09, $p = 0.025$), à l'inverse du groupe haute GV. Les autres variables associées sont la dyslipidémie, le diabète et l'HbA_{1c}, la tension artérielle systolique (TAS) ainsi que la glycémie moyenne en valeur absolue et dichotomisée (OR 1.03, 95% CI 1.01-1.05, $p = 0.008$; OR 3.83, 95% CI 1.46-10.06, $p = 0.006$ respectivement).

3.1.2.2 Analyses multivariées

Seule la TAS était associée à l'absence d'amélioration du score NIHSS dans les 3 modèles ($p = 0.023$ dans le modèle 1 ; $p = 0.025$ dans le modèle 2 ; $p = 0.02$ dans le modèle 3). Le groupe GV élevée n'était pas significatif.

3.1.3 Transformation hémorragique sévère

3.1.3.1 Analyses univariées

La glycémie à l'admission dichotomisée et la glycémie moyenne en valeur absolue et dichotomisée étaient statistiquement associées à une TH sévère (OR 4.91, 95% CI 1.33-18.10, $p = 0.017$; OR 1.02, 95% CI 1.01-1.04, $p = 0.008$; OR 7.85, 95% CI 2.67-23.12, $p < 0.001$ respectivement). Les autres variables associées étaient le tabagisme actif, le diabète et le NIHSS à l'admission. La GV n'était pas significative.

3.1.3.2 Analyses multivariées

Le score NIHSS à l'admission était associé à une TH sévère ($p < 0.01$ dans les modèles 1 et 3, $p = 0.019$ dans le modèle 2). L'âge y était également associé dans le modèle 1 ($p = 0.049$). Le groupe glycémie moyenne élevée était significatif dans son propre modèle (OR : 17.33, 95% CI 2.83-105.99, $p = 0.002$).

3.2 Evolution du score NIHSS à 48h

Nous avons initialement ajouté un autre critère de jugement secondaire : l'évolution du score NIHSS à 48h. 48 patients sur 77 (16 données manquantes) avaient une amélioration du NIHSS à 48h.

Les résultats des analyses univariées et multivariées sont reportés dans les tableaux 3 et 4. Les critères associés au NIHSS à 48h étaient la dyslipidémie, le diabète et la glycémie moyenne en analyse univariée. La GV n'était pas significative.

En analyse multivariée, seule la TH sévère était associée au NIHSS à 48h.

Ces résultats sont cohérents avec ceux retrouvés pour l'évolution NIHSS à 24h et n'apportent pas plus d'information. Nous avons finalement choisi de ne pas les intégrer à l'article.

Table 3 —Univariate logistic regression analysis for negative outcome* at 48 hours			
Variables	OR	95% CI	P value
Age (years)	1.03	0.99-1.07	0.17
Female	0.75	0.30-1.88	0.53
Hypertension	1.61	0.62-4.17	0.33
Current smoker status	0.90	0.27-3.01	0.87
Dyslipidemia	3.12	1.19-8.13	0.02
Diabetes	4.95	1.36-18.00	0.015
HbA1 _c (%)	2.03	1.08-3.08	0.027
Hospital transfer	1.72	0.68-4.37	0.25
Systolic blood pressure (mmHg)	1.00	0.99-1.02	0.54
Admission NIHSS	1.03	0.94-1.12	0.55
Time before thrombectomy (min)	1.00	0.99-1.01	0.45
Admission glycemia (mg/dl)	1.01	1.00-1.03	0.087
Admission glycemia group \geq 111 mg/dl	1.38	0.54-3.55	0.50
Mean glycemia (mg/dl)	1.03	1.01-106	0.01
Mean glycemia group \geq 121.8 mg/dl	4.04	1.48-11.30	0.008
GV (mg/dl)	1.04	1.00-1.09	0.072
Early High GV**	2.28	0.79-6.54	0.125
GV third tertile	1.28	0.48-3.43	0.62

P values in boldface type indicate numbers that are significant at the 95% CI.

* No decrease of at least 10 points or 50% of initial NIHSS.

** Early high GV was defined as patients with GV \geq 20.9 mg/dl.

Table 4 - Multivariate logistical regression analyzes for negative outcome** at 48 hours						
Variables	Model 1		Model 2		Model 3	
	OR	P value	OR	P value	OR	P value
Age	1.02	0.46	1.02	0.47	1.02	0.49
Admission NIHSS	1.02	0.80	1.03	0.66	1.03	0.65
Time before thrombectomy (min)	1.00	0.82	1.00	0.88	1.00	0.89
Severe hemorrhagic transformation	9.62	0.015	10.27	0.024	10.86	0.012
Systolic blood pressure (mmHg)	0.99	0.58	0.99	0.56	0.99	0.57
Early high GV*	1.75	0.44	-	-	-	-
Mean glycemia \geq 121.8 mg/dl group	-	-	1.08	0.92	-	-
Admission glycemia \geq 111 mg/dl group	-	-	-	-	0.97	0.96

P values in boldface type indicate numbers that are significant at the 95% CI.

* No decrease of at least 10 points or 50% of initial NIHSS.

** Early high GV was defined as patients with GV \geq 20.9 mg/dl.

3.3 Evolution du volume de l'AIC à l'imagerie

Les résultats des études s'intéressant aux liens entre augmentation du volume de l'AIC et les troubles du métabolisme glucidique sont contradictoires. Comme mentionnée en introduction, l'étude de Rosso et al (23) montrait une augmentation du volume ischémié significativement plus importante dans le groupe bénéficiant d'un contrôle strict de la glycémie. A l'inverse, une étude de Shimoyama datant de 2016 a montré que si la GV était tout de même associée à l'évolution du volume à 24h, elle était supplantée par la glycémie moyenne (112).

Nous avons prévu d'intégrer l'augmentation de volume du cœur ischémié de l'AIC entre l'imagerie initiale et l'IRM cérébrale de contrôle à 24h. Tous les volumes ont été calculé manuellement à l'aide du logiciel d'imagerie OLEA utilisé au CHU de Bordeaux.

En raison du grand nombre de patient provenant d'un centre hospitalier périphérique ou ayant bénéficié d'une TDM cérébrale initiale, seulement 13 données étaient exploitables sur les 93 patients de notre étude, ce qui était trop peu pour réaliser les analyses.

4. DISCUSSION

4.1 Comparaison de la population avec les données de la littérature

4.1.1 Caractéristiques de la population

Les caractéristiques démographiques (âge, facteurs de risque) de notre population étaient comparables à celles retrouvées dans les études chez les patients thrombolysés et thrombectomisés, à l'exception des antécédents d'HTA (113) (114) (115). Cette dernière se situe aux alentours de 60% dans la littérature, contre 76.3% dans notre étude. Dans la population initiale éligible à l'étude (236 patients), l'HTA était de 60.7%, et la différence observée dans notre population est donc liée à une fluctuation d'échantillonnage.

Concernant le diabète, il est de 17.2%. Cependant, il ne prend en compte que les antécédents de diabètes connus. En ajoutant les patients chez qui le diabète a été découvert au cours de l'AIC, le taux de diabétique s'élève alors à 26.9%. Cette donnée est concordante avec le taux observé dans les AIC, mais est supérieure à celle observée dans les études chez les patients thrombolysés et thrombectomisés précédemment citées, qui était entre 13 et 21%. Il n'était cependant pas précisé si ces patients nouvellement diabétiques avaient été comptabilisés.

Les caractéristiques cliniques des patients à l'admission de l'AIC (NIHSS, glycémie, TAS) étaient similaires à celles retrouvées dans la littérature.

Les données pronostiques que sont le mRS à 3 mois, l'évolution du NIHSS et la mortalité étaient comparables aux études. Le taux de remaniement hémorragique sévère PH1 et PH2 était de 23.7% dans notre population, pour un taux plutôt aux alentours de 14% dans les études (80). Notre étude était une étude de vraie vie où tous les patients ayant reçus une thrombolyse et thrombectomies ont été inclus, alors que ces études excluaient les populations possédant un sur-risque hémorragique (tel que l'âge avancé ou le délai important avant la thrombectomie). De plus, la majorité des imageries de contrôle était effectuée par IRM cérébrale qui est plus sensible pour détecter les hémorragies que le scanner utilisé dans la plupart des études.

4.1.2 Variabilité Glycémique

La moyenne des GV dans notre population était de 19.35 mg/dl. Les courbes ROC ont défini un seuil à 20.9 mg/dl. Nous avons peu d'éléments de comparaison, une grande partie des études étant réalisées dans la population diabétique ou avec d'autres estimateurs que la SD. Une étude de 2019 ayant monitoré la glycémie pendant les 24 premières heures chez 158 patients présentant un AIC considéré comme sévère (NIHSS > 15) a retrouvé une SD aux alentours de 22 mg/dl (116), ce qui est comparable à notre étude. Ces valeurs restent toutefois inférieures à celles proposées par Zhou et al (97) chez les sujets sains, qui était de 25.2 mg/dl. Cependant, elles avaient été recueillies en utilisant un CGM, dans la population chinoise uniquement.

Si l'on s'intéresse uniquement au groupe haute GV, la moyenne des GV était de 37.9 mg/dl. Le %CV calculé est de 25.9% (à noter cependant qu'il est très imprécis car peu adapté à notre étude). Ces valeurs sont également relativement faibles. Dans son étude chez les patients diabétiques, Gerbaud et al (110) avaient défini une valeur seuil à 48.6 mg/dl à partir de courbes ROC, et le %CV de leur population était de 30%. Dans leur étude pour définir le seuil de haute GV, Monnier et al (98) avaient proposé la valeur de 36% pour le %CV. Cette valeur a été établie

à partir du groupe de patients diabétiques de type 1 où la GV était la plus élevée. Très peu de patients diabétiques de type 2 étaient au-delà de cette limite, et le %CV moyen était de 27.8% dans le groupe de patient diabétiques de type 2 sous insulinothérapie, ce qui est comparable à notre étude.

Par ailleurs, l'hypoglycémie est corrélée à la GV et contribue largement à son augmentation (96). Etant elle-même un facteur de mauvais pronostic (22), elle pourrait être un facteur confondant de la GV. Un seul patient a présenté une hypoglycémie pendant les 24 premières heures dans notre étude, ce qui nous permet de s'en affranchir.

La significativité de nos résultats et ceux des études précédentes soulignent la nécessité de rechercher des seuils de GV plus précis. Nous pouvons également supposer qu'il existe une tolérance différente des patients non diabétiques par rapport aux patients diabétiques. De même, les seuils définissant une GV élevée lors d'évènements aigus peuvent être différents de ceux observés quotidiennement.

4.2 Analyse des principaux résultats

4.2.1 Pronostic fonctionnel à 3 mois

Les variables de GV étaient toutes les trois associées à un pronostic fonctionnel défavorable ($mRS \geq 2$) dans les analyses univariées. Concernant les autres variables associées, nos résultats sont globalement cohérents avec les données de la littérature (40) (113) (117) (118).

La TAS n'était cependant pas significative, possiblement en raison de la fluctuation d'échantillonnage que nous avons observé précédemment.

Le délai entre le début des symptômes et le début de la thrombectomie ainsi que le transfert d'un centre périphérique (allongeant donc le délai), sont des éléments pronostics majeurs mais n'ont pas été retrouvés significatifs. Cela peut éventuellement s'expliquer par la prise en charge rapide des patients, ces derniers ayant tous bénéficié d'une thrombolyse. Les délais sont par conséquent relativement courts dans notre population : la moyenne est de 267 minutes avec un SD à 115 minutes.

Dans l'analyse multivariée, le score NIHSS à l'admission est statistiquement associé au $mRS \geq 2$ dans les 3 modèles. Il s'agit d'un résultat attendu, le score NIHSS étant le reflet de la gravité de l'AIC (119).

Le groupe haute GV est associé de façon indépendante à un mauvais pronostic fonctionnel, à la différence de la glycémie moyenne et la glycémie d'admission.

La GV semble être le paramètre glycémique le plus impactant sur le pronostic fonctionnel à long terme. De précédentes études sur des modèles animaux ont montré une réduction de la neurogénèse après un AIC (120). Les cellules présentant des microlésions persistantes au niveau de la zone de pénombre reperfusée (48) y seraient particulièrement dépendantes. Comme nous l'avons vu précédemment, la GV induit un état inflammatoire persistant qui pourrait réduire cette neurogénèse, et limiterait d'autant plus la récupération fonctionnelle à terme.

Il s'agit ici d'une hypothèse qui ne pourra être confortée que par des études spécifiques plus poussées.

4.2.2 Critères de jugement secondaires

En analyse univariée, le seul paramètre de GV associé à l'absence d'amélioration du score NIHSS à 24h était la GV en valeur absolue. Les groupes haute GV et 3^{ème} tertile n'étaient pas significatifs. En revanche, les paramètres de glycémie moyenne y étaient fortement associés. La significativité de la GV uniquement est probablement liée à sa forte corrélation avec la glycémie moyenne objectivée dans le test de corrélation de Pearson.

Les autres variables significatives sont des résultats attendus, notamment la TAS.

Concernant l'évolution du score NIHSS à 48h, les paramètres de glycémie moyenne étaient les seules variables glycémiques significatives. Les autres variables étaient la dyslipidémie et le diabète, ce qui reste cohérent avec les résultats du NIHSS à 24h à l'exception de TAS. L'hypothèse la plus probable pour expliquer cette différence est le manque de puissance statistique, la population étant réduite à 77 patients dans ce groupe.

Dans les analyses multivariées, aucune variable glycémique n'est retrouvée significative. La TAS et la TH sévère sont les seules variables statistiquement significatives dans l'évolution du NIHSS à 24 et 48h respectivement. Une TAS élevée est un facteur de risque important de TH, qui est elle-même un des éléments pronostics majeurs et la complication redoutée des stratégies de reperfusion. La puissance de notre étude est probablement trop faible pour démontrer l'influence de la glycémie sur ce critère de jugement.

Le groupe haute glycémie d'admission et les deux paramètres de glycémie moyenne étaient associés au risque de TH sévère dans les analyses univariées. Aucun des paramètres de GV n'était significatif.

La glycémie moyenne reste la seule variable glycémique associée à la TH sévère dans son propre modèle, et semblerait exercer une influence plus forte que la GV. Le score NIHSS à l'admission y était également associée dans les 3 modèles ce qui est un résultat attendu, le risque de TH étant corrélé au volume et à la gravité de l'AIC. Le dernier paramètre retrouvé est l'âge dans le modèle avec la GV uniquement (modèle 1). L'hypothèse la plus probable est une fausse significativité liée aux nombreux tests que nous avons réalisés (inflation du risque alpha).

La GV semble donc peu associée à nos critères de jugement secondaires. Une glycémie moyenne élevée semble beaucoup plus impliquée, comme déjà décrit dans la littérature (59) (15) (121). L'hyperglycémie serait le facteur le plus impactant sur l'évolution immédiate de l'AIC, là où la GV serait plus délétère sur le long terme, en l'absence d'épisodes d'hypoglycémie.

4.3 Forces et limites de l'étude

4.3.1 Intérêts et apports de l'étude

A notre connaissance, il n'y a pas d'étude s'intéressant à la GV à la phase aigüe des patients ayant reçu un traitement combiné par thrombolyse et thrombectomie mécanique. Les avantages de cette population sont multiples. D'une part, nous obtenons ainsi une population homogène tant sur le mécanisme que sur sa prise en charge de l'AIC. Elle permet de s'affranchir de l'impact de la recanalisation précoce, qui reste le principale facteur pronostic lors d'un AIC avec occlusion proximale d'une artère intracrânienne. D'autre part, les mécanismes physiopathologiques suggèrent que la zone de pénombre est une cible privilégiée de la GV. Bien que l'étendue de la zone de pénombre n'ait pas été évaluée et qu'elle soit donc

probablement hétérogène dans notre population, cette dernière présente une zone de pénombre assurément vaste pour la majorité des patients, ce qui peut potentialiser l'impact de la GV. De plus, nous avons inclus les patients indépendamment de leur statut diabétique ou non. Le nombre d'étude de la GV dans la population générale reste encore faible par rapport à la population diabétique.

Enfin, nous avons inclus tous les patients indépendamment de tout facteur influençant le pronostic, tel que l'âge, la sévérité clinique, le site de l'occlusion ou le transfert d'un centre périphérique. Notre population est donc représentative de celle rencontrée en pratique courante.

Les résultats obtenus dans nos analyses multivariées ont permis de montrer que la GV était un facteur indépendant des autres facteurs de mauvais pronostic connus.

4.3.2 Limites de l'étude

La principale limite de notre étude est le nombre modéré de patients ce qui limite drastiquement sa puissance. Nous n'avons inclus que 93 patients sur les 236 éligibles initialement, soit 39.4% seulement. Il est nécessaire d'avoir un nombre suffisant de glycémie pendant la période de recueil pour pouvoir estimer la GV de façon correcte. Baghurst et al (95) ont estimé qu'une glycémie toute les 4h permettait d'estimer la GV à partir du SD avec une marge d'erreur de 10.2%. Nous avons donc choisi le seuil de 6 glycémies par jour, ce qui a exclus de l'étude 113 patients, en plus des 27 patients dont le mRS à 3 mois n'avait pas pu être recueilli.

Ce faible effectif de patient n'a pas permis de réaliser d'analyses en sous-groupe. Distinguer les diabétiques, les non diabétiques et les patients présentant une hyperglycémie de stress aurait pu apporter des informations supplémentaires.

S'agissant d'une étude rétrospective, il n'y avait pas de protocole strict de recueil de glycémie en dehors de celui inhérent au service de soins intensifs. Par conséquent, l'intervalle entre chaque relevé de glycémie est variable. La SD est toujours la méthode recommandée dans ces conditions, mais cela contribue à augmenter encore un peu la marge d'erreur (95) (122). Le CGM serait bien évidemment l'idéal pour obtenir la GV la plus juste, mais difficile à mettre en place lors des situations d'urgence.

Nous avons choisi d'évaluer la GV sur les 24 premières heures uniquement. Il n'existe pas de consensus sur la durée minimale pour évaluer la GV à la phase aigüe. La persistance d'importantes fluctuations de la glycémie dans les jours suivants sont également à prendre en compte. Cette durée de recueil est variable selon les études, allant des 24h à la totalité du séjour en soins intensifs voire de toute l'hospitalisation (111) (107) (110) (116). Dans l'AIC, notamment après thrombolyse et thrombectomie, les premières heures sont les plus déterminantes dans le pronostic final car dépendantes de l'extension de la zone de pénombre et de l'apparition d'un remaniement hémorragique. Nous nous sommes donc limités aux 24 premières heures, qui semblent les plus pertinentes.

L'absence de valeur seuil définissant une GV élevée à partir du SD constitue également une limite. Nous avons utilisé des courbes ROC pour déterminer le meilleur Cut off par rapport au mRS à 3 mois (annexe 3). Le seuil de 20.9 mg/dl correspondait à une sensibilité de 43.9% et une spécificité de 84.6%. Il est ainsi propre à notre population et n'est pas reproductible ni applicable aux autres études.

Le test de corrélation de Pearson a montré une association modérée entre la GV, la glycémie moyenne et la glycémie d'admission ($R = 0.65$ et 0.62 respectivement). La faible puissance de notre étude nous a contraint à séparer les variables glycémiques dans les analyses multivariées en raison de cette corrélation. Des analyses multivariées intégrant la GV, la glycémie moyenne et la glycémie d'entrée seraient souhaitables.

Enfin, cette étude est observationnelle et rétrospective. Une analyse prospective, avec un protocole de recueil standardisé voire au mieux un CGM permettrait de confirmer nos résultats. Il serait également intéressant de réaliser ces analyses dans les groupes de population différentes que sont les diabétiques et les patients présentant une hyperglycémie de stress.

4.4 Perspectives

Notre étude a montré une association entre une haute GV et un mauvais pronostic fonctionnel à long terme. Le contrôle de ce paramètre pourrait permettre d'améliorer la prise en charge des AIC. Les définitions du seuil pathologique à la phase aigüe d'un évènement cardio-vasculaire et des objectifs de GV sont absolument nécessaires à l'avenir pour que sa recherche et son contrôle entrent dans la prise en charge systématique de l'AIC.

Les mécanismes physiopathologiques que nous avons abordés pourraient être renforcés par des études sur la croissance du cœur ischémique et l'évolution des lésions microstructurales de la zone de pénombre.

A la lumière de nos résultats, nous pouvons nous interroger sur le traitement de l'hyperglycémie à la phase aigüe d'un AIC. Si notre étude suggère qu'une haute GV est un facteur de mauvais pronostic fonctionnel à long terme, l'hyperglycémie reste délétère avec un risque de TH accru. L'enjeu serait de trouver un équilibre entre traiter l'hyperglycémie et garder une GV la plus faible possible.

A ce titre, des objectifs glycémiques différents en fonction de la glycémie à l'admission ou du statut antérieur vis-à-vis du diabète pourraient être envisagés.

Par exemple, nous pourrions proposer un objectif glycémique entre 180 et 220 mg/dl pour les patients diabétiques et ceux présentant une glycémie entre 200 et 250 mg/dl, et un objectif entre 200 et 250 mg/dl chez les patients présentant une glycémie d'admission > 300 mg/dl. Il s'agit bien sûr de valeur théorique qui n'ont en aucun cas fait l'objet d'études spécifiques.

Une autre alternative serait de modifier la prise en charge thérapeutique de l'hyperglycémie. A ce jour, seule l'insuline est recommandée à la phase aigüe des AIC (18).

Le Glibenclamide est un traitement antidiabétique de la famille des sulfamides hypoglycémisants. Son mécanisme d'action implique les canaux ioniques sur $1-Trpm4$, qui sont surexprimés après une ischémie cérébrale et dont l'ouverture induit des lésions de la BHE (123). Depuis quelques années, plusieurs études ont montré qu'il permettait une diminution du volume, de l'œdème, du risque de TH et une amélioration du pronostic après un AIC dans les modèles animaux (124) (125).

De même, les analogues du GLP1 permettent une diminution de la formation des espèces réactives de l'oxygène et une amélioration du fonctionnement des mitochondries lors d'un AIC dans les modèles animaux, avec au final une amélioration du pronostic (126) (127).

Utiliser ces molécules plutôt que l'insuline pour contrôler la glycémie à la phase aigüe des AIC permettraient de bénéficier d'un effet neuroprotecteur supplémentaire. Il reste cependant de nombreuses études à réaliser avant de valider leur utilisation en pratique courante.

5. CONCLUSION

Cette étude montre qu'une haute GV pendant les 24 premières heures des patients présentant un AIC avec occlusion proximale d'une artère intracrânienne traité par thrombolyse et thrombectomie mécanique est indépendamment associée à un mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois.

Nous n'avons pas montré d'association entre la GV et l'évolution clinique précoce ni le risque de transformation hémorragique.

Des études prospectives et de plus grande taille sont nécessaires pour confirmer nos résultats.

D'autres analyses dans les populations diabétiques, non diabétiques et chez les patients présentant une hyperglycémie de stress pourraient être intéressantes.

Enfin, le seuil d'une GV pathologique ainsi que l'équilibre entre GV et hyperglycémie restent à définir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). (Page consultée le 30 aout 2019). Accident vasculaire cérébral (AVC), [Internet]. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/accident-vasculaire-cerebral-avc>
2. Agence régionale de santé Nouvelle-Aquitaine. (Page consultée le 28 mars 2020). Prévenir les accidents vasculaires cérébraux (AVC), [Internet]. <http://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/prevenir-les-accidents-vasculaires-cerebraux-avc>
3. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). (Page consultée le 26 mars 2020). Causes de décès selon le sexe, [Internet]. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2385258#tableau-figure1>
4. Kuklina EV, Tong X, George MG, Bansil P. Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective. *Expert Rev Neurother.* févr 2012;12(2):199-208.
5. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet Lond Engl.* 10 juill 2010;376(9735):112-23.
6. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care.* févr 1995;18(2):258-68.
7. Agence Régionale de Santé Réunion. (Page consultée le 23 juin 2021). Chiffre clés 2020 : le diabète et les personnes diabétiques à La Réunion, [Internet]. <http://www.lareunion.ars.sante.fr/chiffre-cles-2020-le-diabete-et-les-personnes-diabetiques-la-reunion>
8. Observatoire Régional de la Santé Océan Indien. (Page consulté le 27 mars 2021). Accident Vasculaire cérébral à la Réunion, [Internet, pdf]. https://www.ors-ocean-indien.org/IMG/pdf/avc_2008.pdf
9. Bustamante A, García-Berrocoso T, Rodriguez N, Llombart V, Ribó M, Molina C, et al. Ischemic stroke outcome: A review of the influence of post-stroke complications within the different scenarios of stroke care. *Eur J Intern Med.* avr 2016;29:9-21.
10. Howard G, Waller JL, Voeks JH, Howard VJ, Jauch EC, Lees KR, et al. A simple, assumption-free, and clinically interpretable approach for analysis of modified Rankin outcomes. *Stroke.* mars 2012;43(3):664-9.
11. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma.* févr 1993;34(2):216-22.
12. Castillo J, Leira R, García MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke.* févr 2004;35(2):520-6.

13. Haute Autorité de Santé (HAS). (Page consultée le 11 avril 2021). Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse), [Internet]. https://www.has-sante.fr/jcms/c_830203/fr/accident-vasculaire-cerebral-prise-en-charge-precoce-alerte-phase-prehospitaliere-phase-hospitaliere-initiale-indications-de-la-thrombolyse
14. World Health Organization (WHO). Page consultée le 18 avril 2021). Rapport mondial sur le diabète, [Internet]. <http://www.who.int/diabetes/global-report/fr/>
15. Luitse MJA, Biessels GJ, Rutten GEHM, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* mars 2012;11(3):261-71.
16. Lin S-F, Chao A-C, Hu H-H, Lin R-T, Chen C-H, Chan L, et al. Hyperglycemia predicts unfavorable outcomes in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis among a Chinese population: A prospective cohort study. *J Neurol Sci.* 15 2018;388:195-202.
17. Gofir A, Mulyono B, Sutarni S. Hyperglycemia as a prognosis predictor of length of stay and functional outcomes in patients with acute ischemic stroke. *Int J Neurosci.* oct 2017;127(10):923-9.
18. Fuentes B, Ntaios G, Putaala J, Thomas B, Turc G, Díez-Tejedor E. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on glycaemia management in acute stroke. *Eur Stroke J.* 1 mars 2018;3(1):5-21.
19. Baker L, Juneja R, Bruno A. Management of hyperglycemia in acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Neurol.* déc 2011;13(6):616-28.
20. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Diabetes Care.* 1 juin 2009;32(6):1119-31.
21. Yatabe T, Inoue S, Sakaguchi M, Egi M. The optimal target for acute glycemic control in critically ill patients: a network meta-analysis. *Intensive Care Med.* janv 2017;43(1):16-28.
22. Ntaios G, Egli M, Faouzi M, Michel P. J-shaped association between serum glucose and functional outcome in acute ischemic stroke. *Stroke.* oct 2010;41(10):2366-70.
23. Rosso C, Corvol J-C, 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.* sept 2012;43(9):2343-9.
24. Melamed E. Reactive hyperglycaemia in patients with acute stroke. *J Neurol Sci.* oct 1976;29(2-4):267-75.
25. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J-C. Stress hyperglycaemia. *The Lancet.* mai 2009;373(9677):1798-807.
26. Capes Sarah E, Hunt Dereck, Malmberg Klas, Pathak Parbeen, Gerstein Hertzal C. Stress Hyperglycemia and Prognosis of Stroke in Nondiabetic and Diabetic Patients. *Stroke.* 1 oct 2001;32(10):2426-32.

27. Moradi S, Keshavarzi A, Tabatabaee S-M. Is Stress Hyperglycemia a Predicting Factor of Developing Diabetes in Future? *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* nov 2015;123(10):614-6.
28. Greci LS, Kailasam M, Malkani S, Katz DL, Hulinsky I, Ahmadi R, et al. Utility of HbA(1c) levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care.* avr 2003;26(4):1064-8.
29. Smith L, Chakraborty D, Bhattacharya P, Sarmah D, Koch S, Dave KR. Exposure to hypoglycemia and risk of stroke. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1431(1):25-34.
30. Wei W, Zhao S, Fu S-L, Yi L, Mao H, Tan Q, et al. The Association of Hypoglycemia Assessed by Continuous Glucose Monitoring With Cardiovascular Outcomes and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol.* 2019;10:536.
31. Kagansky N, Levy S, Rimon E, Cojocar L, Fridman A, Ozer Z, et al. Hypoglycemia as a predictor of mortality in hospitalized elderly patients. *Arch Intern Med.* 11 août 2003;163(15):1825-9.
32. Kalfon P, Le Manach Y, Ichai C, Bréchet N, Cinotti R, Dequin P-F, et al. Severe and multiple hypoglycemic episodes are associated with increased risk of death in ICU patients. *Crit Care Lond Engl.* 8 avr 2015;19:153.
33. Klingbeil KD, Koch S, Dave KR. Potential link between post-acute ischemic stroke exposure to hypoglycemia and hemorrhagic transformation. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 1 janv 2017;1747493017743797.
34. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm). (Page consultée le 22 novembre 2020). Diabète de type 2, [Internet]. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2>
35. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet.* juin 2010;375(9733):2215-22.
36. Lau L-H, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinci EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig.* mai 2019;10(3):780-92.
37. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke.* nov 2001;32(11):2559-66.
38. Megherbi S-E, Milan C, Minier D, Couvreur G, Osseby G-V, Tilling K, et al. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke.* mars 2003;34(3):688-94.
39. Gray CS, Scott JF, French JM, Alberti KGMM, O'Connell JE. Prevalence and prediction of unrecognised diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. *Age Ageing.* janv 2004;33(1):71-7.

40. Desilles J-P, 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*. juill 2013;44(7):1915-23.
41. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. nov 2009;8(11):1006-18.
42. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci*. 1 sept 1999;22(9):391-7.
43. Kreisel SH, Bätzner H, Hennerici MG. Pathophysiology of Stroke Rehabilitation: Temporal Aspects of Neurofunctional Recovery. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21(1-2):6-17.
44. Li PA, Shuaib A, Miyashita H, He QP, Siesjö BK, Warner DS. Hyperglycemia enhances extracellular glutamate accumulation in rats subjected to forebrain ischemia. *Stroke*. janv 2000;31(1):183-92.
45. Neumar RW. Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury. *Ann Emerg Med*. nov 2000;36(5):483-506.
46. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. déc 1981;12(6):723-5.
47. Heiss WD, Rosner G. Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Ann Neurol*. sept 1983;14(3):294-301.
48. Tourdias T, Dousset V, Sibon I, Pele E, Menegon P, Asselineau J, et al. Magnetization Transfer Imaging Shows Tissue Abnormalities in the Reversible Penumbra. *Stroke*. déc 2007;38(12):3165-71.
49. Sibon I, Tourdias T, Felix S, Asselineau J, Bracoud L, Vivot A, et al. Magnetisation transfer parameters and stroke outcome. *J Clin Neurosci*. juin 2015;22(6):1012-7.
50. Liu R, Yuan H, Yuan F, Yang S-H. Neuroprotection targeting ischemic penumbra and beyond for the treatment of ischemic stroke. *Neurol Res*. 1 mai 2012;34(4):331-7.
51. Sutherland BA, Minnerup J, Balami JS, Arba F, Buchan AM, Kleinschnitz C. Neuroprotection for Ischaemic Stroke: Translation from the Bench to the Bedside. *Int J Stroke*. 1 juill 2012;7(5):407-18.
52. Hill MD, Goyal M, Menon BK, Nogueira RG, McTaggart RA, Demchuk AM, et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 14 mars 2020;395(10227):878-87.
53. Patel RAG, McMullen PW. Neuroprotection in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Prog Cardiovasc Dis*. juin 2017;59(6):542-8.
54. Zhou Z, Lu J, Liu W-W, Manaenko A, Hou X, Mei Q, et al. Advances in stroke pharmacology. *Pharmacol Ther*. nov 2018;191:23-42.

55. del Zoppo GJ, Hallenbeck JM. Advances in the Vascular Pathophysiology of Ischemic Stroke. *Thromb Res.* mai 2000;98(3):73-81.
56. Hamann GF, Okada Y, Fitridge R, del Zoppo GJ. Microvascular basal lamina antigens disappear during cerebral ischemia and reperfusion. *Stroke.* nov 1995;26(11):2120-6.
57. Hamann GF, Okada Y, del Zoppo GJ. Hemorrhagic transformation and microvascular integrity during focal cerebral ischemia/reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* nov 1996;16(6):1373-8.
58. Khatri R, McKinney AM, Swenson B, Janardhan V. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology.* 25 sept 2012;79(13 Suppl 1):S52-57.
59. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, et al. Early Hemorrhagic Transformation of Brain Infarction: Rate, Predictive Factors, and Influence on Clinical Outcome: Results of a Prospective Multicenter Study. *Stroke.* août 2008;39(8):2249-56.
60. Sjöholm A. Impact of glucagon-like peptide-1 on endothelial function. *Diabetes Obes Metab.* déc 2009;11 Suppl 3:19-25.
61. Zhang Z, Yan J, Shi H. Role of Hypoxia Inducible Factor 1 in Hyperglycemia-Exacerbated Blood-Brain Barrier Disruption in Ischemic Stroke. *Neurobiol Dis.* nov 2016;95:82-92.
62. Fletcher AP, Alkjaersig N, Lewis M, Tulevski V, Davies A, Brooks JE, et al. A pilot study of urokinase therapy in cerebral infarction. *Stroke.* avr 1976;7(2):135-42.
63. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 14 déc 1995;333(24):1581-7.
64. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA.* 4 oct 1995;274(13):1017-25.
65. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 25 sept 2008;359(13):1317-29.
66. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet Lond Engl.* 11 oct 2008;372(9646):1303-9.
67. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet Lond Engl.* 15 mai 2010;375(9727):1695-703.
68. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* mars 2021;6(1):I-LXII.

69. Haute Autorité de Santé (HAS). (Page consultée le 4 avril 2021). Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie, [Internet]. https://www.has-sante.fr/jcms/c_484720/fr/prise-en-charge-de-l-infarctus-du-myocarde-a-la-phase-aigue-en-dehors-des-services-de-cardiologie
70. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 26 avr 2018;378(17):1573-82.
71. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 29 nov 2014;384(9958):1929-35.
72. Ribo M, Molina C, Montaner J, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, et al. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients. *Stroke*. août 2005;36(8):1705-9.
73. Saqqur M, Shuaib A, Alexandrov AV, Sebastian J, Khan K, Uchino K. The correlation between admission blood glucose and intravenous rt-PA-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke: a multi-centre TCD study. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. oct 2015;10(7):1087-92.
74. Ahmed N, Dávalos A, Eriksson N, Ford GA, Glahn J, Hennerici M, et al. Association of admission blood glucose and outcome in patients treated with intravenous thrombolysis: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Arch Neurol*. sept 2010;67(9):1123-30.
75. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1 janv 2015;372(1):11-20.
76. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 12 mars 2015;372(11):1019-30.
77. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 11 juin 2015;372(24):2285-95.
78. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 11 juin 2015;372(24):2296-306.
79. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 12 mars 2015;372(11):1009-18.
80. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. oct 2016;15(11):1138-47.

81. Goyal M, Jadhav AP, Bonafe A, Diener H, Mendes Pereira V, Levy E, et al. Analysis of Workflow and Time to Treatment and the Effects on Outcome in Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: Results from the SWIFT PRIME Randomized Controlled Trial. *Radiology*. juin 2016;279(3):888-97.
82. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 4 janv 2018;378(1):11-21.
83. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 22 févr 2018;378(8):708-18.
84. Wnuk M, Popiela T, Drabik L, Brzegowy P, Lasocha B, Wloch-Kopec D, et al. Fasting Hyperglycemia and Long-term Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke Treated with Mechanical Thrombectomy. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. mai 2020;29(5):104774.
85. Kim J-T, Jahan R, Saver JL, SWIFT Investigators. Impact of Glucose on Outcomes in Patients Treated With Mechanical Thrombectomy: A Post Hoc Analysis of the Solitaire Flow Restoration With the Intention for Thrombectomy Study. *Stroke*. janv 2016;47(1):120-7.
86. Laredo C, Renú A, Llull L, Tudela R, López-Rueda A, Urra X, et al. Elevated glucose is associated with hemorrhagic transformation after mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke patients with severe pretreatment hypoperfusion. *Sci Rep*. 29 juin 2020;10(1):10588.
87. Société Française de Neuroradiologie. (Page consultée le 5 avril 2021). Thrombectomie, état des lieux et carte interactive, [Internet]. <https://www.sfnr.net/neuroradiologie-quotidien/thrombectomie/la-thrombectomie/etat-lieux-carte-interactive>
88. McCormick M, Hadley D, McLean JR, Macfarlane JA, Condon B, Muir KW. Randomized, controlled trial of insulin for acute poststroke hyperglycemia. *Ann Neurol*. 2010;67(5):570-8.
89. 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*. mai 2007;6(5):397-406.
90. Dong X-L, Guan F, Xu S-J, Zhu L-X, Zhang P-P, Cheng A-B, et al. Influence of blood glucose level on the prognosis of patients with diabetes mellitus complicated with ischemic stroke. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2018;23:10.
91. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*. 21 nov 1996;39(12):1577-83.
92. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. déc 1997;20(12):1822-6.

93. Suh S, Kim JH. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? *Diabetes Metab J.* 2015;39(4):273.
94. Rodbard D. Interpretation of Continuous Glucose Monitoring Data: Glycemic Variability and Quality of Glycemic Control. *Diabetes Technol Ther.* 2 juin 2009;11(S1):S-55-S-67.
95. Baghurst PA, Rodbard D, Cameron FJ. The minimum frequency of glucose measurements from which glycemic variation can be consistently assessed. *J Diabetes Sci Technol.* 1 nov 2010;4(6):1382-5.
96. DeVries JH. Glucose variability: where it is important and how to measure it. *Diabetes.* mai 2013;62(5):1405-8.
97. Zhou J, Li H, Ran X, Yang W, Li Q, Peng Y, et al. Establishment of normal reference ranges for glycemic variability in Chinese subjects using continuous glucose monitoring. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* janv 2011;17(1):CR9-13.
98. Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care.* juill 2017;40(7):832-8.
99. Kota S, Modi K, Satya Krishna S. Glycemic variability: Clinical implications. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(4):611.
100. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes.* mai 2008;57(5):1349-54.
101. Risso A, Mercuri F, Quagliari L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 1 nov 2001;281(5):E924-30.
102. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol J-P, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 12 avr 2006;295(14):1681-7.
103. Smith-Palmer J, Brändle M, Trevisan R, Orsini Federici M, Liabat S, Valentine W. Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* sept 2014;105(3):273-84.
104. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic Variability: A Hemoglobin A_{1c} –Independent Risk Factor for Diabetic Complications. *JAMA.* 12 avr 2006;295(14):1707.
105. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, Gordin D, Saraheimo M, Groop P-H, et al. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* nov 2009;58(11):2649-55.
106. Hu Y, Liu W, Huang R, Zhang X. Postchallenge plasma glucose excursions, carotid intima-media thickness, and risk factors for atherosclerosis in Chinese population with type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* mai 2010;210(1):302-6.

107. Dossett LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris JM, May AK. Blood Glucose Variability is Associated with Mortality in the Surgical Intensive Care Unit. *Am Surg.* août 2008;74(8):679-85.
108. Krinsley JS. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients*: *Crit Care Med.* nov 2008;36(11):3008-13.
109. Su G, Mi S, Tao H, Li Z, Yang H-X, Zheng H, et al. Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care.* avr 2013;36(4):1026-32.
110. Gerbaud E, Darier R, Montaudon M, Beauvieux M-C, Coffin-Boutreux C, Coste P, et al. Glycemic Variability Is a Powerful Independent Predictive Factor of Midterm Major Adverse Cardiac Events in Patients With Diabetes With Acute Coronary Syndrome. *Diabetes Care.* avr 2019;42(4):674-81.
111. Kim YS, Kim C, Jung K-H, Kwon H-M, Heo SH, Kim BJ, et al. Range of glucose as a glycemic variability and 3-month outcome in diabetic patients with acute ischemic stroke. *PloS One.* 2017;12(9):e0183894.
112. Shimoyama T, Kimura K, Uemura J, Saji N, Shibasaki K. Post Stroke Dysglycemia and Acute Infarct Volume Growth: A Study Using Continuous Glucose Monitoring. *Eur Neurol.* 2016;76(3-4):167-74.
113. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet.* avr 2016;387(10029):1723-31.
114. Abilleira S, Ribera A, Cardona P, Rubiera M, López-Cancio E, Amaro S, et al. Outcomes After Direct Thrombectomy or Combined Intravenous and Endovascular Treatment Are Not Different. *Stroke.* févr 2017;48(2):375-8.
115. Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater L-A, Nogueira RG, Clark W, Dávalos A, et al. Combined Intravenous Thrombolysis and Thrombectomy vs Thrombectomy Alone for Acute Ischemic Stroke: A Pooled Analysis of the SWIFT and STAR Studies. *JAMA Neurol.* 1 mars 2017;74(3):268.
116. Cai Y, Wang C, Di W, Li W, Liu J, Zhou S. Correlation between blood glucose variability and the risk of death in patients with severe acute stroke. *Rev Neurol (Paris).* sept 2020;176(7-8):582-6.
117. Demchuk AM, Tanne D, Hill MD, Kasner SE, Hanson S, Grond M, et al. Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke. *Neurology.* 14 août 2001;57(3):474-80.
118. Heit JJ, Mlynash M, Kemp SM, Lansberg MG, Christensen S, Marks MP, et al. Rapid Neurologic Improvement Predicts Favorable Outcome 90 Days After Thrombectomy in the DEFUSE 3 Study. *Stroke.* mai 2019;50(5):1172-7.

119. Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang K-C, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1 juill 1999;53(1):126-126.
120. Ekdahl CT, Kokaia Z, Lindvall O. Brain inflammation and adult neurogenesis: the dual role of microglia. *Neuroscience*. 6 févr 2009;158(3):1021-9.
121. Yoo D-S, Chang J, Kim J-T, Choi M-J, Choi J, Choi K-H, et al. Various blood glucose parameters that indicate hyperglycemia after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke could predict worse outcome. *PloS One*. 2014;9(4):e94364.
122. Rodbard D. The challenges of measuring glycemic variability. *J Diabetes Sci Technol*. 1 mai 2012;6(3):712-5.
123. Woo SK, Kwon MS, Ivanov A, Gerzanich V, Simard JM. The sulfonylurea receptor 1 (Sur1)-transient receptor potential melastatin 4 (Trpm4) channel. *J Biol Chem*. 1 févr 2013;288(5):3655-67.
124. Caffes N, Kurland D, Gerzanich V, Simard J. Glibenclamide for the Treatment of Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Int J Mol Sci*. 4 mars 2015;16(3):4973-84.
125. Wang X, Chang Y, He Y, Lyu C, Li H, Zhu J, et al. Glimpiride and glibenclamide have comparable efficacy in treating acute ischemic stroke in mice. *Neuropharmacology*. 1 janv 2020;162:107845.
126. Zhu H, Zhang Y, Shi Z, Lu D, Li T, Ding Y, et al. The Neuroprotection of Liraglutide Against Ischaemia-induced Apoptosis through the Activation of the PI3K/AKT and MAPK Pathways. *Sci Rep*. 31 mai 2016;6:26859.
127. Basalay MV, Davidson SM, Yellon DM. Neuroprotection in Rats Following Ischaemia-Reperfusion Injury by GLP-1 Analogues-Liraglutide and Semaglutide. *Cardiovasc Drugs Ther*. déc 2019;33(6):661-7.

TABLE DES ANNEXES

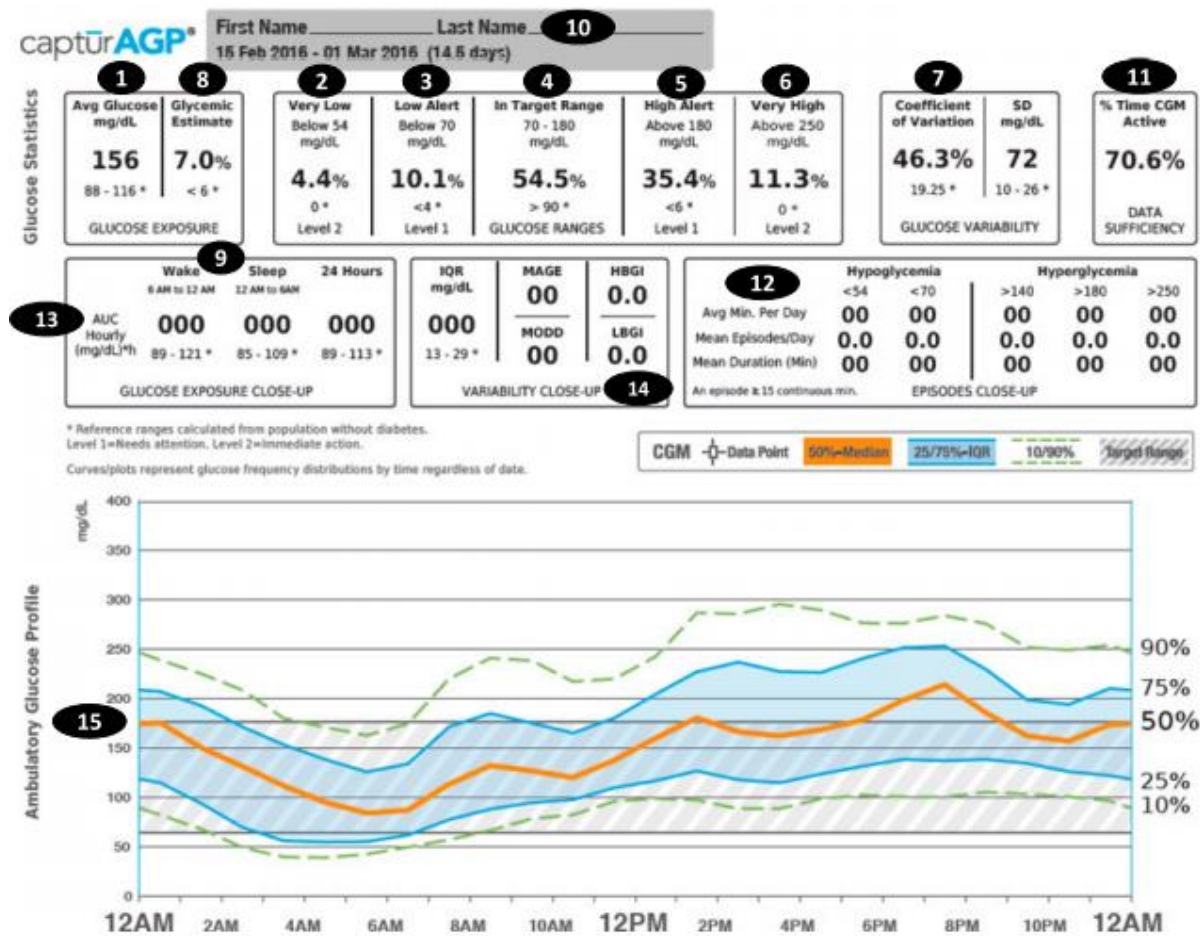
- 1. Score NIHSS**
- 2. Monitoring continue du glucose sur 24h**
- 3. Courbes ROC**
- 4. Score mTICI**
- 5. Classification des sous-groupes d'hémorragie intra-cérébrale**

Annexe 1 : score NIHSS

Item	Intitulé	Cotation	Score	
1a	vigilance	<p>0 vigilance normale, réactions vives</p> <p>1 trouble léger de la vigilance : obnubilation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnantes</p> <p>2 coma ; réactions adaptées aux stimulations nociceptives</p> <p>3 coma grave : réponse stéréotypée ou aucune réponse motrice</p>		
1b	orientation (mois, âge)	<p>0 deux réponses exactes</p> <p>1 une seule bonne réponse</p> <p>2 pas de bonne réponse</p>		
1c	commandes (ouverture des yeux, ouverture du poing)	<p>0 deux ordres effectués</p> <p>1 un seul ordre effectué</p> <p>2 aucun ordre effectué</p>		
2	oculo-motricité	<p>0 oculomotricité normale</p> <p>1 ophtalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard</p> <p>2 ophtalmoplégie horizontale complète ou déviation forcée du regard</p>		
3	champ visuel	<p>0 champ visuel normal</p> <p>1 quadranopsie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète ou négligence visuelle unilatérale</p> <p>2 hémianopsie latérale homonyme franche</p> <p>3 cécité bilatérale ou coma (1a = 3)</p>		
4	paralysie faciale	<p>0 motricité faciale normale</p> <p>1 asymétrie faciale modérée (paralysie faciale unilatérale incomplète)</p> <p>2 paralysie faciale unilatérale centrale franche</p> <p>3 paralysie faciale périphérique ou diplégie faciale</p>		
5	motricité membre supérieur	<p>0 pas de déficit moteur proximal</p> <p>1 affaissement dans les 10 secondes, mais sans atteindre le plan du lit</p> <p>2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 10 secondes sur le plan du lit</p> <p>3 pas d'effort contre la pesanteur (le membre chute mais le patient peut faire un mouvement tel qu'une flexion de hanche ou une adduction)</p> <p>4 absence de mouvement (coter 4 si le patient ne fait aucun mouvement volontaire)</p> <p>X cotation impossible (amputation, arthrodèse)</p>	Dt	G

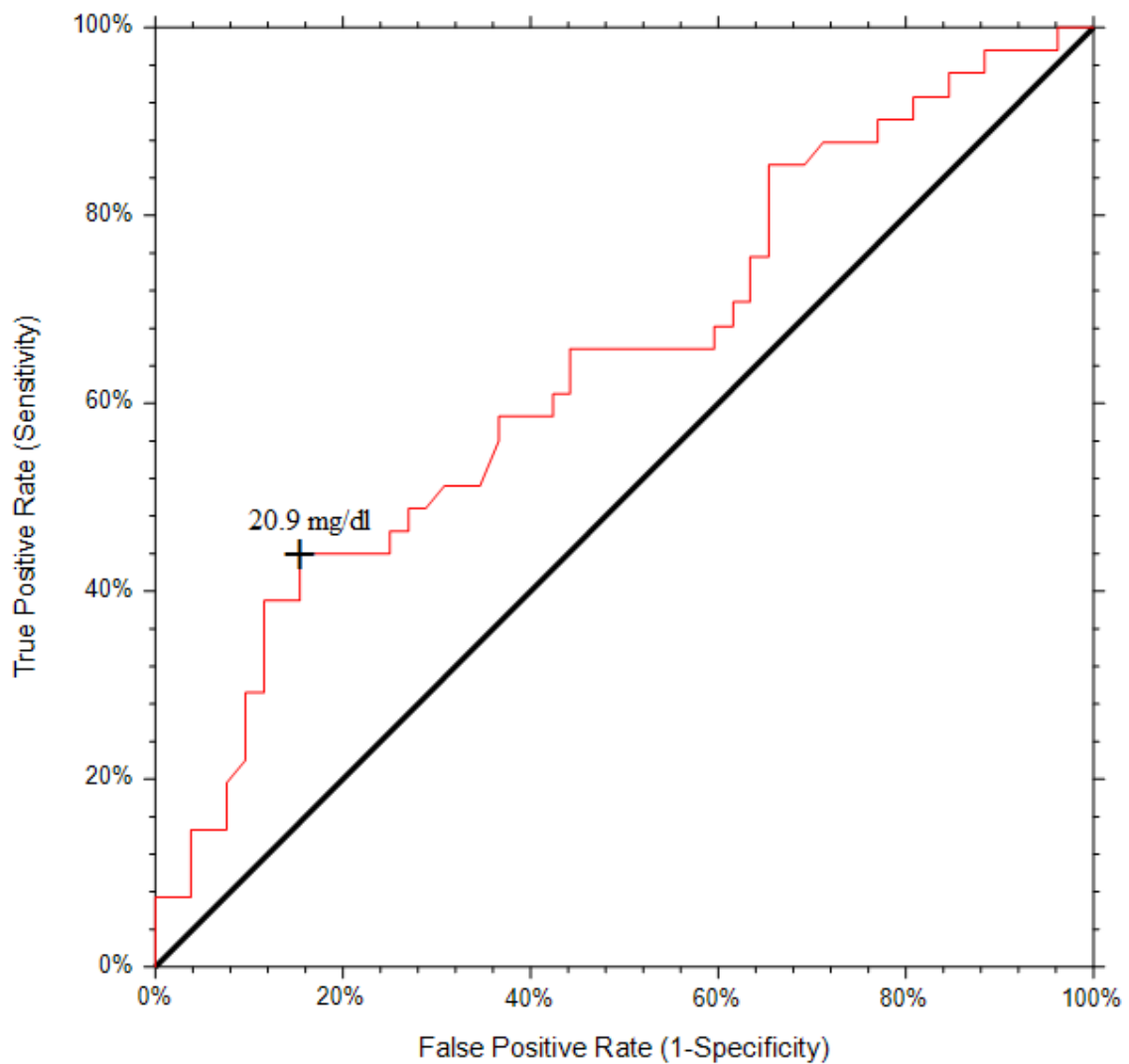
Item	Intitulé	Cotation	Score	
6	motricité membre inférieur	<p>0 pas de déficit moteur proximal</p> <p>1 affaissement dans les 5 secondes, mais sans atteindre le plan du lit</p> <p>2 effort contre la pesanteur, mais le membre chute dans les 5 secondes sur le plan du lit</p> <p>3 pas d'effort contre la pesanteur (le membre chute mais le patient peut faire un mouvement tel qu'une flexion de hanche ou une adduction)</p> <p>4 absence de mouvement (le patient ne fait aucun mouvement volontaire)</p> <p>X cotation impossible (amputation, arthrode)</p>	Dt	G
7	ataxie	<p>0 ataxie absente</p> <p>1 ataxie présente pour 1 membre</p> <p>2 ataxie présente pour 2 membres ou plus</p>		
8	sensibilité	<p>0 sensibilité normale</p> <p>1 hypoesthésie minime à modérée</p> <p>2 hypoesthésie sévère ou anesthésie</p>		
9	langage	<p>0 pas d'aphasie</p> <p>1 aphasie discrète à modérée : communication informative</p> <p>2 aphasie sévère</p> <p>3 mutisme ; aphasie totale</p>		
10	dysarthrie	<p>0 normal</p> <p>1 dysarthrie discrète à modérée</p> <p>2 dysarthrie sévère</p> <p>X cotation impossible</p>		
11	extinction, négligence	<p>0 absence d'extinction et de négligence</p> <p>1 extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle</p> <p>2 négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle</p>		
		TOTAL		

Annexe 2 : Exemple de Monitoring continue du glucose sur 24h : the Ambulatoire Glucose Profile (AGP), (d'après Danne et Al – 2017).

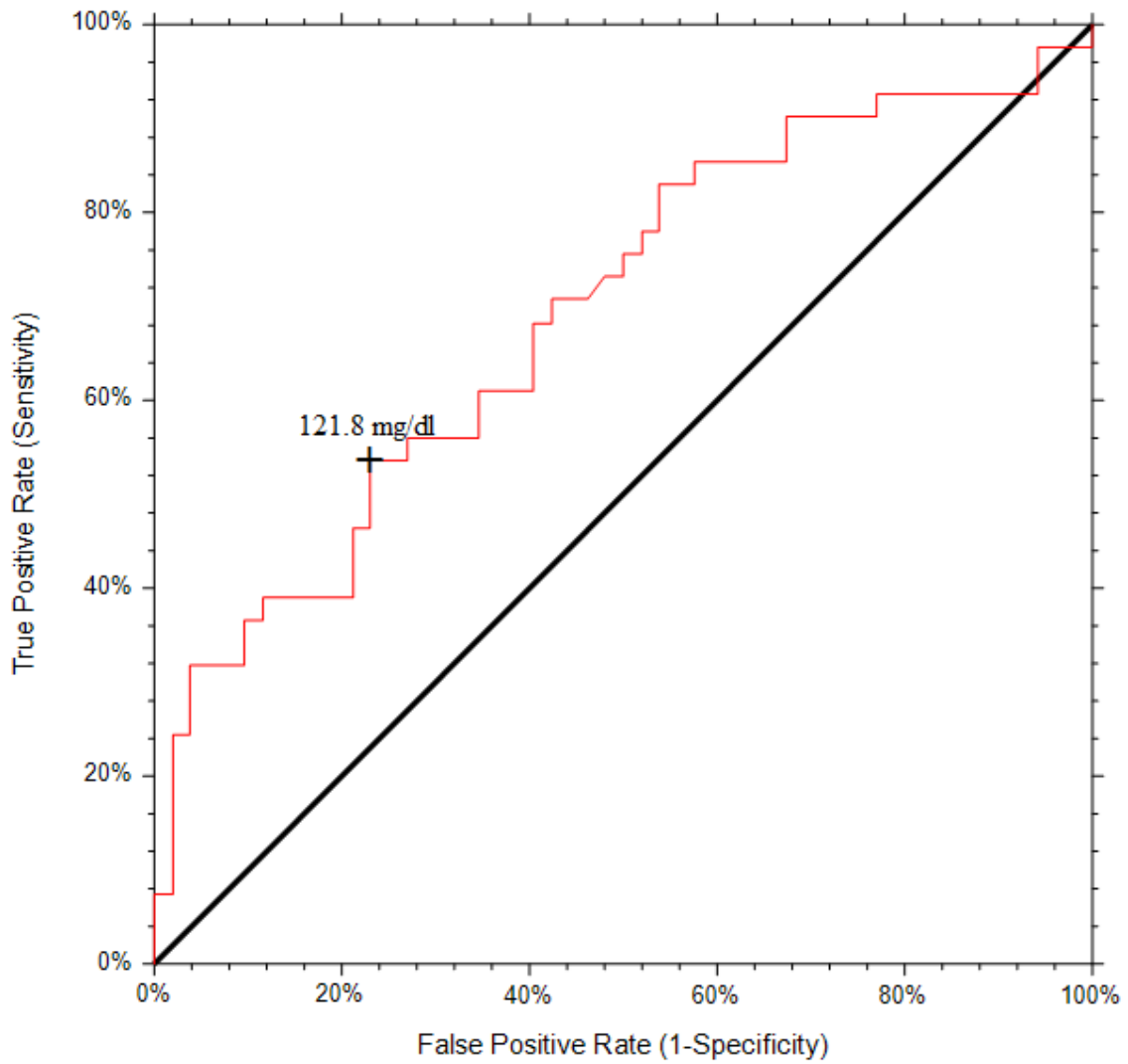


Le rapport AGP électronique visualise les paramètres CGM clés : 1) glucose moyen, 2) hypoglycémies très faibles, 3) hypoglycémie faibles, 4) intervalle cible, 5) hyperglycémies, 6) hyperglycémies très élevées, 7) **variabilité glycémique avec coefficient de variation et déviation standard**, 8) HbA_{1c} estimée, 9) sections de temps, 10) période d'enregistrement, 11) pourcentage de temps d'activité, 12) épisodes d'hypoglycémie / hyperglycémie, 13) aire sous la courbe, 14) risque d'hypoglycémie / hyperglycémie 15) courbes avec médiane, interquartiles, intervalle cible)

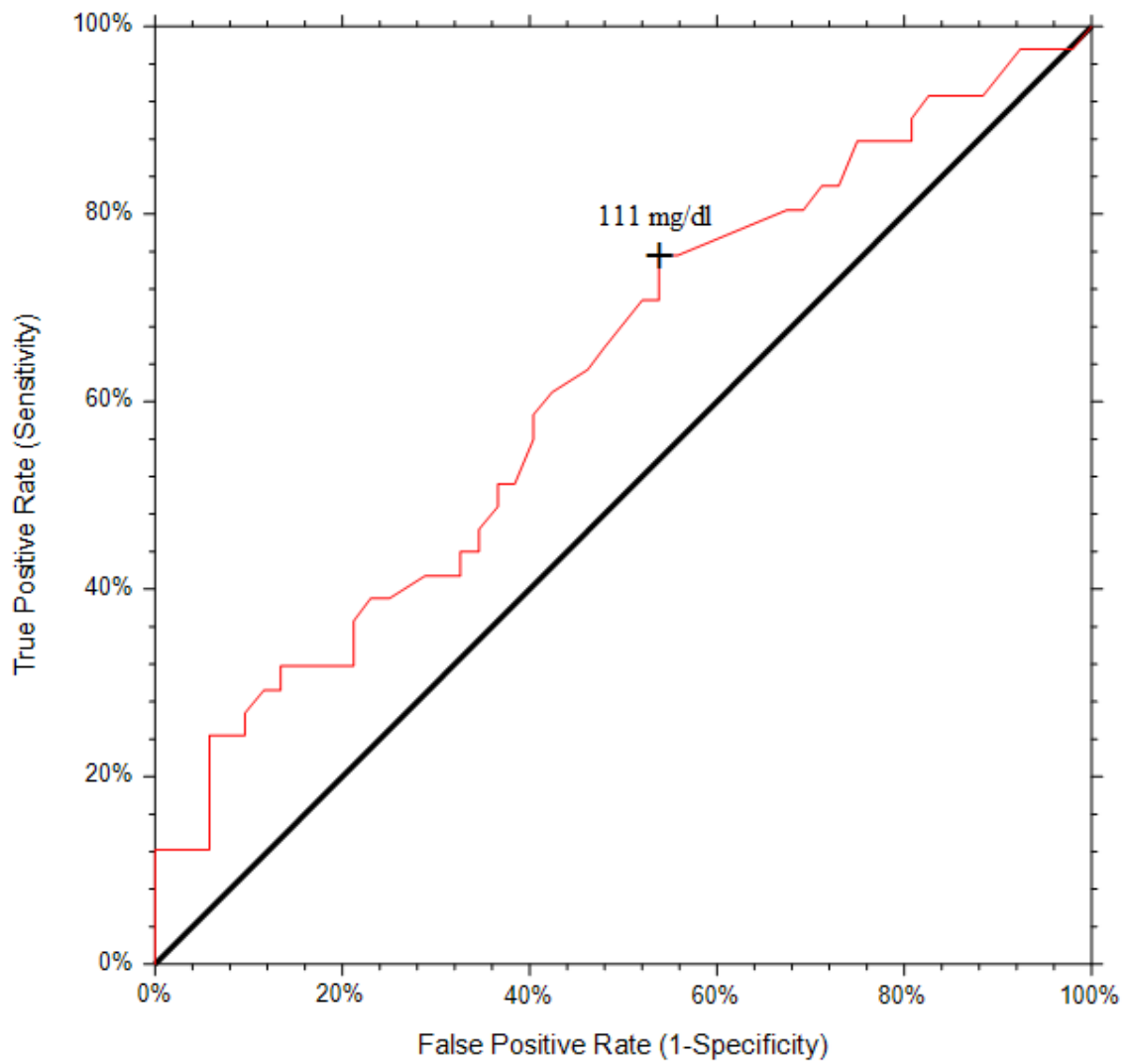
Annexe 3 : Courbe ROC pour $mRS \geq 2$ et variables glycémiques



*Courbe ROC pour $mRS \geq 2$ et GV.
Au seuil de 20.9 mg/dl : $Se + Sp = 0.439 + 0.846 = 1.285$*



*Courbe ROC pour $mRS \geq 2$ et Glycémie moyenne.
 Au seuil de 121.8 mg/dl : $Se + Sp = 0.537 + 0.769 = 1.306$*



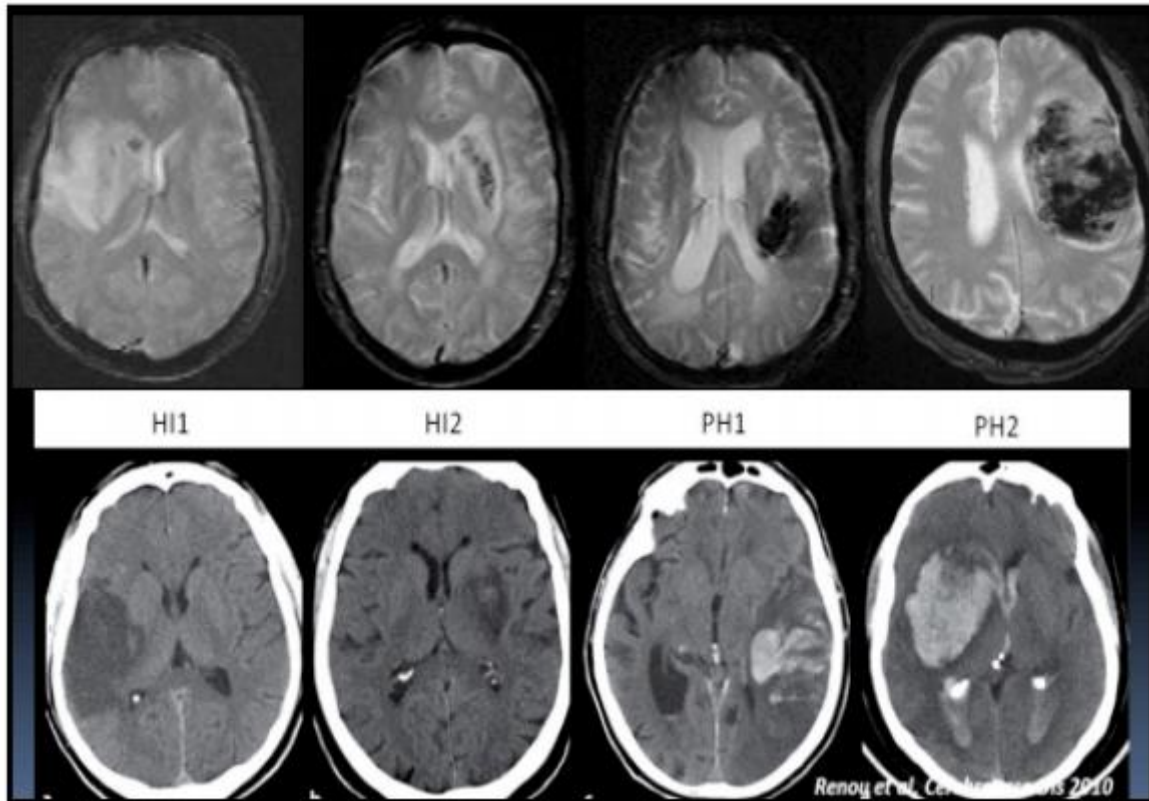
Courbe ROC pour $mRS \geq 2$ et Glycémie d'admission
Au seuil de 111 mg/dl, $Se + Sp = 0.756 + 0.462 = 1.218$

Annexe 4 : Score mTICI

Score mTICI	Description
0	Pas de perfusion
1	Reperfusion dépassant l'occlusion initiale, mais remplissage limité des branches distales avec reperfusion distale faible ou lente
2a	Reperfusion de moins de la moitié du territoire vasculaire de l'artère occluse cible
2b	Reperfusion de plus de la moitié du territoire vasculaire de l'artère occluse cible
3	Reperfusion complète du territoire vasculaire de l'artère occluse cible, absence d'occlusion visualisée dans toutes les branches distales

Les scores 2b et 3 correspondent à une recanalisation satisfaisante.

Annexe 5 : Classification des sous-groupes d'hémorragie intra-cérébrale (d'après *Renou et al* – 2010)



Les scores PH1 et PH2 correspondent à un remaniement hémorragique sévère.

Title:

High glyemic variability: An underestimated determinant of stroke functional outcome following large vessel occlusion

Abstract:

Background and purpose: Early glyemic variability (GV) in diabetic patients is a poor prognosis factor following cardiovascular events. However, its influence on the course of acute ischemic stroke (AIS) with large vessel occlusion remains unclear. We investigated the relationship between high GV during acute stroke and 3-months functional outcome among patients treated with combined intravenous thrombolysis and endovascular therapy for large vessel occlusion.

Methods: A single-center retrospective analysis of AIS patients with proximal intracranial occlusion who underwent thrombolysis and mechanical thrombectomy between January 2015 and May 2017. Early GV was assessed using standard deviation (SD) of blood glucose levels for the first 24 hours. The main outcome was patients' functional status at 3-months, as defined by the modified Rankin scale (mRS). Secondary outcomes were the evolution of the NIHSS from baseline to 24h and the occurrence of severe hemorrhagic transformation. Multivariate logistic regression analyzes were performed using 3 different models: GV, admission glycemia and mean glycemia.

Results: Among the 93 patients evaluated, 26 had early high GV (≥ 20.9 mg/dl). High GV was associated with poor functional outcome in its own model (OR 5.92; 95% CI [1.31-26.71]; $p = 0.021$) unlike admission glycemia and mean glycemia (OR 2.91; 95% CI [0.61-13.8]; $p = 0.18$ and OR 4.60; 95% CI [0.30-6.52]; $p = 0.67$, respectively). High GV was not associated with NIHSS at 24 hours or hemorrhagic transformation.

Conclusion: Acute high GV contributes to poorer functional outcome following AIS related to large vessel occlusion and should be considered as a new target in acute stroke management.

RESUME :

Variabilité glycémique et pronostic fonctionnel post-AVC des patients traités par thrombolyse et thrombectomie.

Contexte et objectif : Une variabilité glycémique (GV) élevée à la phase aigüe d'évènements cardiovasculaires est connue pour être un facteur de mauvais pronostic. Cependant, son influence sur l'évolution d'un accident ischémique cérébral (AIC) avec occlusion artérielle proximale n'a pas été étudiée. Nous avons cherché à déterminer la relation entre une haute GV à la phase aigüe d'un AIC et le pronostic fonctionnel à 3 mois chez les patients traités par thrombolyse et thrombectomie mécanique pour une occlusion artérielle proximale.

Méthode : Nous avons analysé les données recueillies prospectivement des patients ayant présenté un AIC traité par thrombolyse et thrombectomie entre janvier 2015 et mai 2017. La GV a été évaluée en utilisant l'écart type (SD) des glycémies des 24 premières heures. Le critère de jugement principal était le score de Rankin modifié (mRS) à 3 mois. Les critères de jugement secondaires étaient l'évolution du score NIHSS à 24 heures par rapport au score initial et l'apparition d'une transformation hémorragique sévère. Les analyses multivariées ont été effectuées en utilisant 3 modèles comportant une variable glycémique différente : la GV, la glycémie d'admission et la glycémie moyenne.

Résultats : Parmi les 93 patients inclus, 26 avaient une GV élevée (≥ 20.9 mg/dl). Une GV élevée était associée à un mauvais pronostic fonctionnel dans son propre modèle (OR 5.92; 95% CI [1.31-26.71]; $p = 0.021$), à l'inverse de la glycémie d'admission et de la glycémie moyenne (OR 2.91; 95% CI [0.61-13.8]; $p = 0.18$ et OR 4.60; 95% CI [0.30-6.52]; $p = 0.67$ respectivement). Elle n'était pas associée à l'évolution du score NIHSS à 24 heures ni au risque de transformation hémorragique.

Conclusion : Une GV élevée à la phase aigüe d'un AIC avec occlusion artérielle proximale est associée à un plus mauvais pronostic fonctionnel et pourrait devenir une nouvelle variable à prendre en compte dans la prise en charge des AIC.

DISCIPLINE : Neurologie

MOTS CLES : Accident ischémique cérébrale, thrombectomie mécanique, variabilité glycémique, pronostic fonctionnel

UFR des Sciences Médicales, Université de Bordeaux 2 - 146, rue Léo Saignat – 33076 Bordeaux Cedex