

Mémoire de Maîtrise en médecine 794

# Relation entre glucose cérébral et systémique chez le sujet neurolésé: une étude par microdialyse cérébrale

(Relationship between cerebral and systemic glucose in brain-injured patients: a microdialysis study)

## **Etudiant**

Pablo Rodriguez

## **Tuteur**

Dr. Mauro Oddo, médecin adjoint, PD-MER  
Service de Médecine Intensive Adulte, CHUV

## **Expert**

Prof. Lorenz Hirt  
Service de Neurologie, Département des Neurosciences  
Cliniques, CHUV

Lausanne, 15 janvier 2012

## **Remerciements**

En préambule à ce mémoire, je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes qui m'ont apportées leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

En premier lieu, je tiens à remercier mon tuteur, le Dr. Mauro Oddo, médecin-adjoint au Service de Médecine Intensive Adulte au CHUV qui a inspiré ce travail. Il a toujours été disponible pour répondre à mes questions et m'aider à approfondir la matière avec ses explications.

Je voudrais également adresser un remerciement particulier à la Dresse Nathalie Sala, médecin-assistante de recherche au Service de Médecine Intensive Adulte au CHUV qui a participé à l'élaboration de ce Mémoire en m'aidant à traiter les données et analyser les résultats

Merci aussi au Professeur Lorenz Hirt qui a accepté d'être l'expert de ce Travail de Maîtrise.

J'exprime ma reconnaissance envers toute l'équipe de recherche et médico-infirmière du Service de Médecine Intensive Adulte du CHUV pour la récolte des données et leur assistance dans la mise à disposition de celles-ci.

Mes remerciements vont également à Frédéric Steimer et Natacha Vida Martins, amis de longue date, qui ont pu me permettre de contraster mon raisonnement par leurs commentaires éclairés.

Finalement, encore un Merci au Dr. Oddo pour ses soigneuses relectures et les suggestions précieuses qu'il a apportées à ce Travail de Maîtrise.

## **Abstract**

Introduction : Le glucose est le principal substrat énergétique cérébral. Sa concentration dans le cerveau est étroitement liée à la glycémie. Chez le patient neurolésé, du fait de l'augmentation des besoins énergétiques, les réserves cérébrales de glucose sont limitées. Une glycémie suffisamment élevée paraît nécessaire pour assurer un apport adéquat de glucose au cerveau.

Objectifs : Le but de cette étude est de mieux comprendre la relation entre glucose cérébral et glycémie lors de lésion cérébrale en analysant la physiologie cérébrale chez des patients neurolésés. Plus précisément nous investiguerons: La relation entre le glucose cérébral et le glucose systémique et son association avec le pronostic vital, l'association entre la neuroglucopénie et différents paramètres cérébraux tel que l'hypertension intracrânienne (HTIC) ou la dysfonction énergétique et finalement l'effet d'une perfusion de glucose 10% sur le glucose cérébral lors d'état de neuroglucopénie.

Méthodologie : Analyse d'une base de données prospective comportant des patients souffrant d'un traumatisme crânio-cérébral (TCC) ou une hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) sévères. Les patients comateux sont monitorés par un dispositif intra-parenchymateux avancé, comprenant un cathéter de microdialyse cérébrale et un capteur de  $PbO_2$ .

Résultats : 34 patients consécutifs (moyenne d'âge 42 ans, moyenne de temps jusqu'au début du monitoring : 1.5 jours  $\pm$  1 ; moyenne de la durée maximale du monitoring : 6 jours  $\pm$  3) ont été étudiés, 25 patients souffrant d'un TCC et 9 patients avec une HSA. Nous avons obtenu une corrélation individuelle entre le glucose cérébral et la glycémie chez 52.9 % des patients. Lorsque la glycémie est inférieure à 5 mmol/l, on observe plus fréquemment des épisodes de neuroglucopénie en comparaison aux valeurs intermédiaires de glycémie (5 - 9.9 mmol/l). Les épisodes d'HTIC (pression intracrânienne (PIC)  $>$  20 mmHg) sont plus fréquemment associés à des épisodes de neuroglucopénie que lorsque la pression intracrânienne est normale 75 % vs. 35%. La dysfonction énergétique est plus souvent associée à des épisodes de neuroglucopénie que lorsque le LPR est normal: 55% contre 36%. Un coefficient de corrélation entre glucose cérébral et glycémie significativement plus élevé a été obtenu chez les survivants que chez les non-survivants (0.1 [interquartile range 0.02-0.3] contre 0.32 [0.17-0.61]). Chez les patients neuroglucopéniques ayant une corrélation entre glucose cérébral et glycémie, la perfusion de glucose i.v. fait monter le glucose cérébral jusqu'à l'arrêt de la perfusion.

Conclusion : Malgré une étroite relation entre glycémie et glucose cérébral en conditions stables, cette relation peut être altérée par des causes cérébrales chez les patients neurolésés montrant que la diminution de la disponibilité du glucose extracellulaire ne résulte pas uniquement d'une hypoglycémie relative mais également de causes cérébrales tel que l'hypoperfusion, l'HTIC ou la dysfonction énergétique.

Mots-clés : métabolisme cérébral, glycémie, traumatisme crânio-cérébral, hémorragie sous-arachnoïdienne, microdialyse cérébrale.

## Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
1.1	<i>Métabolisme énergétique du cerveau</i> .....	1
1.2	<i>Métabolisme cérébral suite à une lésion cérébrale</i> .....	3
<b>2</b>	<b>Hypothèses, objectifs et valeurs escomptées</b> .....	<b>4</b>
2.1	<i>Relation glucose cérébral – glycémie</i> .....	4
2.2	<i>Neuroglucopemie</i> .....	4
<b>3</b>	<b>Méthodologie</b> .....	<b>6</b>
3.1	<i>Type et cadre de l'étude</i> .....	6
3.2	<i>Population analysée</i> .....	6
3.2.1	<i>Critères d'inclusion</i> .....	6
3.2.2	<i>Critères d'exclusion</i> .....	6
3.3	<i>Interventions et prise en charge des patients</i> .....	6
	<i>Récolte des données, moyens et outils de recherche</i> .....	7
3.4	<i>Microdialyse cérébrale</i> .....	7
3.5	<i>Mesure de la glycémie</i> .....	8
3.6	<i>Méthode d'analyse des données</i> .....	8
<b>4</b>	<b>Résultats</b> .....	<b>10</b>
4.1	<i>Caractéristiques de la population analysée</i> .....	10
4.2	<i>Relation entre glucose cérébral et glucose plasmatique</i> .....	11
4.3	<i>Association entre neuroglucopemie et physiologie cérébrale</i> .....	12
4.4	<i>Association entre la corrélation glucose cérébral - glycémie et la mortalité</i> .....	12
4.5	<i>Effet d'une perfusion de glucose lors d'épisodes de neuroglucopemie</i> .....	13
<b>5</b>	<b>Discussion</b> .....	<b>14</b>
5.1	<i>Relation entre glucose cérébral et glycémie</i> .....	14
5.2	<i>Perfusion intraveineuse de glucose lors d'épisode de neuroglucopemie</i> .....	14
5.3	<i>Pronostic</i> .....	15
5.4	<i>Limites</i> .....	15
<b>6</b>	<b>Conclusion</b> .....	<b>15</b>
<b>7</b>	<b>Bibliographie</b> .....	<b>16</b>

## 1 Introduction

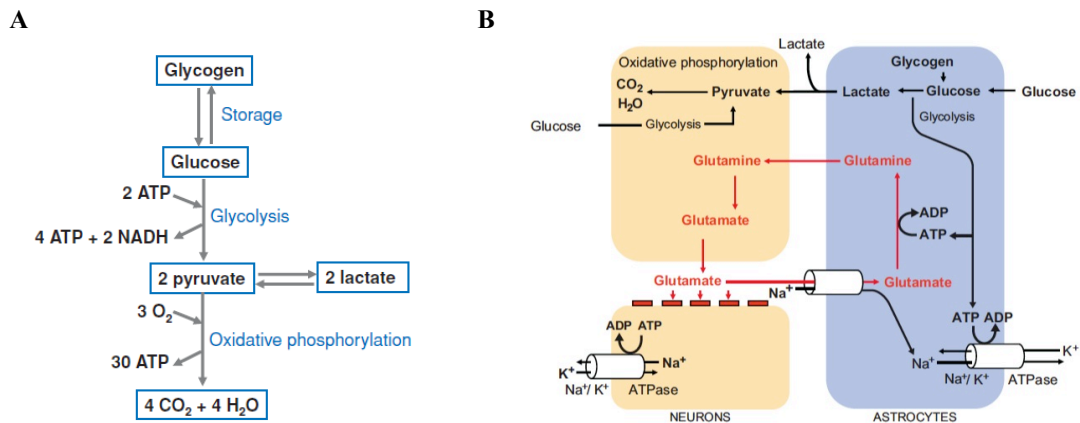
Le cerveau humain est un organe possédant des besoins énergétiques très élevés. Alors que le cerveau ne pèse en moyenne que 2% du poids, il consomme environ 25% du glucose corporel total et 20% de l'oxygène en condition normale, soit 10 fois plus que la quantité prédite par son poids.

Le glucose est le principal substrat énergétique pour le cerveau adulte et sa concentration cérébrale est fortement dépendante de la concentration de glucose dans la circulation systémique <sup>1,2</sup>. La barrière hémato-encéphalique (BHE) assure la régulation du glucose depuis le système sanguin à l'intérieur du cerveau à travers des transporteurs spécifiques (GLUT) <sup>3</sup>. Contrairement aux autres organes, la haute consommation de glucose dans le cerveau et la limitation du passage de glucose par la BHE sont la cause d'un gradient entre la concentration de glucose cérébral et la concentration systémique. Ce gradient est plus prononcé que dans les muscles ou les tissus adipeux. En parallèle, lors d'une activité cérébrale, alors que la consommation du glucose dans le flux sanguin cérébral augmente de 30 à 40%, on observe une absence de corrélation proportionnelle dans la consommation d'oxygène, soit une augmentation de seulement 6 % <sup>4</sup>. Ce découplage confirme que le glucose est essentiel aux fonctions cérébrales.

### 1.1 Métabolisme énergétique du cerveau

Une fois acheminé au cerveau, le glucose peut être utilisé via différents processus biochimiques. En cas d'abondance, celui-ci peut être stocké sous forme de glycogène. Plusieurs voies métaboliques possibles peuvent être suivies par le glucose, telle que sa transformation en pentose phosphate suivant un schéma réactionnel générant des molécules antioxydantes et, donc, une protection contre le stress oxydatif <sup>5</sup>. En revanche, la majeure partie du glucose est convertie en pyruvate par le processus biochimique de la glycolyse en générant 2 molécules d'adénosine triphosphate (ATP) par molécule de glucose. Le pyruvate peut alors suivre deux chemins réactionnels. Lors de la phosphorylation oxydative, le pyruvate produit par la glycolyse est oxydé en CO<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O et permet la production de 30 molécules d'ATP. Le pyruvate peut également être transformé sous forme de lactate via un processus non-oxydatif (**Schéma 1A**).

Dans le cerveau humain, le glucose est la principale source énergétique. Néanmoins, d'autres substrats peuvent être utilisés sous certaines conditions, tels que les corps cétoniques (développement, sous-nutrition) ou le lactate (effort physique, stress, hypoxie). Le lactate provient de la circulation sanguine mais est également métabolisé dans les astrocytes à partir du glucose cérébral extracellulaire et de la dégradation du glycogène. Puis, il est acheminé vers les neurones pour y être retransformé en pyruvate <sup>4,5</sup>. Outre cette propriété, les astrocytes, possèdent une diversité de rôles importants dans le système nerveux central dont le but est le support et la protection des neurones <sup>6</sup>. Ces cellules assurent, entre autre, l'approvisionnement en nutriments des neurones, participent à la neurotransmission et possède un rôle immunitaire au sein du système nerveux central (**Schéma 1B**).



**Schéma 1. (A)** Schéma du métabolisme cérébral du glucose. **(B)** Représentation schématique de la communication entre les neurones et les astrocytes <sup>4</sup>.

Il a été plusieurs fois démontré que le lactate, classiquement considéré comme un produit toxique issu du métabolisme anaérobie, est un substrat métabolique aérobie important pour le cerveau <sup>7,8</sup>. Dans certaines conditions, et particulièrement lorsque les réserves de glucose cérébral sont abaissées, le lactate constitue en fait le substrat énergétique préférentiel pour le cerveau <sup>8</sup>. La mesure simultanée du pyruvate et de la PbO<sub>2</sub> permet d'évaluer si le lactate produit est issu d'un métabolisme aérobie ou anaérobie. D'autres marqueurs donnent des informations sur le métabolisme énergétique cérébral tel que le rapport lactate/pyruvate (LPR) définissant l'état redox de la cellule et permettant de quantifier la dysfonction énergétique, définie par un LPR > 40.

Durant la dernière décennie, plusieurs études ont démontré une grande importance métabolique du lactate dans le cerveau humain. En 2003, l'équipe lausannoise composée par Magistretti et Pellerin a montré que, chez des neurones en culture, le lactate est un substrat oxydatif énergétique préféré au glucose <sup>9</sup>. La même année, Amiel *et al.* ont confirmé *in vivo* chez l'homme par tomographie par émission de positrons (PET) que le lactate est la source énergétique préférentielle du métabolisme cérébral <sup>8</sup>. Enfin, de récentes études ont également démontrées que, dans certains cas extrêmes, jusqu'à 60% de l'énergie métabolique cérébrale pouvait être supportée par le lactate et que celui-ci semble être un carburant essentiel lorsque sa concentration plasmatique est élevée (exercice, hypoxie, ischémie) ou quand celle de glucose est réduite (hypoglycémie, administration d'insuline) <sup>10</sup>.

## **1.2 Métabolisme cérébral suite à une lésion cérébrale**

Chez les patients neurolésés en raison de l'augmentation des besoins énergétiques, les réserves cérébrales de glucose sont limitées. En effet, le stress oxydatif et la dysfonction mitochondriale vont causer une augmentation de la glycolyse en l'absence d'ischémie cérébrale <sup>11</sup>. Une glycémie suffisamment élevée paraît nécessaire pour assurer un apport adéquat de glucose au cerveau étant donné l'épuisement redouté des réserves de glucose cérébral <sup>12</sup>.

Les patients neurolésés vont fréquemment souffrir d'hyperglycémie. L'insulinothérapie intraveineuse est donc indispensable pour éviter les conséquences délétères de l'hyperglycémie. D'autre part, une insulinothérapie trop intensive pourraient réduire la glycémie en dessous d'un seuil critique et mener à la neuroglucopénie <sup>13</sup>, définie par une concentration.

En cas de lésion cérébrale, le transport du glucose est altéré <sup>14</sup>. En effet, on observe une rupture de la BHE et l'expression des transporteurs de glucose est altérée <sup>14</sup>. Cette expression est régulée par l'équilibre entre les besoins métaboliques et l'utilisation de glucose. Une étude clinique a démontré l'augmentation d'un type de transporteurs de glucose (GLUT 1) à la BHE chez les patients neurolésés <sup>15</sup>.

Parallèlement à l'augmentation du transport de glucose vers le cerveau, on peut observer l'augmentation de la consommation du glucose cérébral pouvant mener à des états de dysfonctions énergétiques prolongées engendrant des lésions cérébrales secondaires <sup>16,17,18,19</sup>. D'autres conséquences secondaires de lésion cérébrale telles que l'hypoperfusion ou l'HTIC peuvent également accroître les besoins en énergie et mener à la dysfonction énergétique.

## 2 Hypothèses, objectifs et valeurs escomptées

Le but de cette étude est de mieux comprendre le métabolisme du glucose cérébral en étudiant :

- la relation entre le glucose cérébral et le glucose systémique et son association avec le pronostic vital.
- L'association entre la neuroglucopénie et la physiologie cérébrale.
- L'effet d'une perfusion de glucose 10% sur le glucose cérébral lors d'état de neuroglucopénie.

La compréhension de ces relations paraît fondamentale, tant dans le but d'améliorer et d'adapter la prise en charge des patients neurolésés que dans celui de mieux déterminer leur pronostic.

### 2.1 *Relation glucose cérébral – glycémie*

Lors de lésion aiguë du système nerveux central, la concentration de glucose cérébral – normalement étroitement liée à la glycémie – peut être amenée à chuter à cause de conséquences secondaires à la lésion comme l'hypoperfusion, l'HTIC ou la dysfonction énergétique même chez les patients euglycémiques.

Un manque de corrélation entre glucose plasmatique et glucose cérébral est probablement le signe d'une souffrance cérébrale indiquant que l'apport de glucose plasmatique vers le cerveau est insuffisant suite à l'altération du transport de glucose et de la consommation accrue d'énergie par le cerveau lésé.

Cette étude tente de mieux caractériser la relation entre glucose cérébral et glucose en mesurant la corrélation entre les 2 variables et en analysant son association avec la pronostic.

### 2.2 *Neuroglucopénie*

Plusieurs études <sup>13,17,18</sup> ont montré que la neuroglucopénie est associée à un score de Glasgow plus faible et un pronostic de survie plus mauvais comparé à une concentration de glucose cérébral normal.

Une glycémie suffisante est indispensable pour éviter la neuroglucopénie <sup>12</sup>. Pour cette raison, l'effet d'une perfusion de glucose 10% est ici évalué chez des patients souffrant d'épisodes de neuroglucopénie. En effet, en remontant le glucose cérébral la perfusion de glucose 10% pourrait avoir un effet bénéfique chez les patients neurolésés neuroglucopéniques.

De surcroît, l'association entre la neuroglucopénie et d'autres paramètres cérébraux tel que l'hypoperfusion, l'HTIC et la dysfonction énergétique est également investiguée dans le but de montrer que la neuroglucopénie ne résulte pas uniquement



de l'hypoglycémie relative mais est également due aux causes cérébrales citées ci-dessus. Ces paramètres devraient donc être plus fréquemment associés à la neuroglucopénie qu'à un glucose cérébral adéquat.

### **3 Méthodologie**

#### **3.1 Type et cadre de l'étude**

Le présent travail consiste en l'analyse d'une base de données prospective récoltée au Service de Médecine Intensive Adulte (SMIA) au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) à Lausanne, en Suisse. L'accès aux informations médicales et la levée du secret professionnel à des fins de recherche ont été accordés par la Commission d'éthique et de recherche clinique de Lausanne.

#### **3.2 Population analysée**

La population étudiée est composée de 34 patients consécutifs admis, entre octobre 2009 et juillet 2012, au SMIA du CHUV dans un état de coma suite à une lésion cérébrale aigüe grave (Score de Glasgow  $< 8$ ). Parmi eux, 25 patients ont été admis en raison d'un Traumatisme Crânio-Cérébral (TCC) et 9 en raison d'une Hémorragie Sous-Arachnoïdienne (HSA). Un monitoring intracrânien combinant microdialyse cérébrale (MD), pression tissulaire en oxygène (PbtO<sub>2</sub>) et mesure de la pression intracrânienne (PIC) a été implanté suivant les recommandations et le protocole de prise en charge du CHUV. Le monitoring intracrânien a été implanté rapidement après leur admission (1.5 jours  $\pm$  1).

##### **3.2.1 Critères d'inclusion**

Patients adultes âgés de 18 à 60 ans avec un score de Glasgow  $< 8$ , un CT scan cérébral anormal (contusion, hématome) et ayant une indication au monitoring par microdialyse cérébrale (MD).

##### **3.2.2 Critères d'exclusion**

Patients âgés de plus de 60 ans ou de moins de 18 ans avec un score de Glasgow  $\leq 3$ , un pronostic de mort cérébrale dans les 48 heures.

#### **3.3 Interventions et prise en charge des patients**

Les patients ont été admis au SMIA du CHUV et ont été traités en accord avec l'algorithme de prise charge du CHUV. Les patients présentant un CT-scan cérébral anormal et un risque élevé de développer une HTIC étaient monitorés avec un système de monitoring intracrânien combinant un capteur de pression intracrânienne (PIC) standard ainsi qu'un capteur d'oxygénation tissulaire cérébrale (PbtO<sub>2</sub>) et un cathéter de MD, selon les directives CHUV.

### ***Récolte des données, moyens et outils de recherche***

Les données démographiques, cliniques et de monitoring intracrânien ont été récoltées de manière prospective. Au total, 2874 échantillons de glucose cérébral et 2061 échantillons de glycémie ont été analysés.

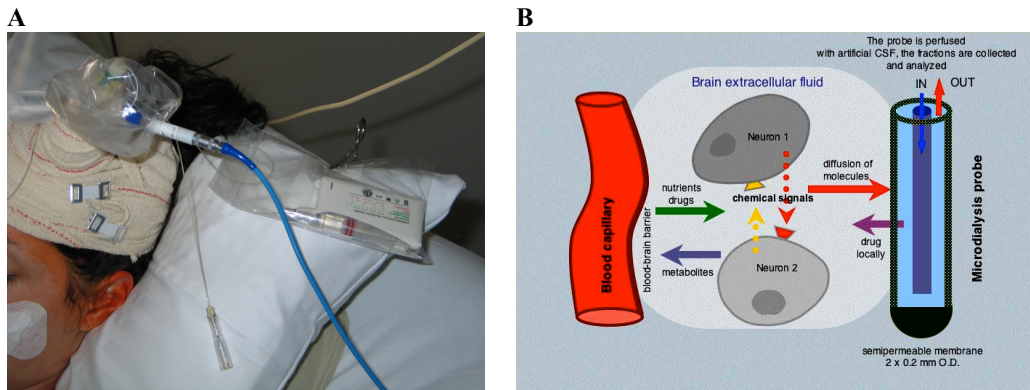
Les patients ont été monitorés à l'aide d'un dispositif cérébral intracrânien inséré dans le parenchyme cérébral (substance blanche), dans le lobe frontal chez les patients TCC et à côté de la lésion chez les patients HSA. Une fois ce dispositif installé, l'exactitude de sa localisation est vérifiée par CT scan. Il est composé de trois cathéters ; le premier permet la mesure continue de la PbtO<sub>2</sub> (Licox<sup>®</sup>, Integra Neurosciences), le second mesure les métabolites cérébraux en utilisant un dispositif de microdialyse cérébrale (CMA<sup>®</sup> microdialyse) et le troisième permet la mesure de la PIC (Codman<sup>®</sup>).

Toutes les données physiologiques ont été enregistrées par un système de recueil d'informations cliniques informatisé (Metavision<sup>®</sup>, IMD Soft) et ont ensuite été transférées dans des fichiers Excel. Les valeurs aberrantes et les artefacts ont été éliminés manuellement.

Les données ont été collectées pendant sept jours au maximum depuis le début du monitoring cérébral et comprennent les concentrations extracellulaires cérébrales (dans le liquide de MD) de glucose, lactate, pyruvate, glycérol, le glutamate. Les données de MD ont été matchées aux valeurs de PbtO<sub>2</sub> et de PIC à l'aide du logiciel STATA (STAT<sup>®</sup> corp.) et tabulées dans des fichiers Excel.

### **3.4 *Microdialyse cérébrale***

La microdialyse est une technique minimalement invasive permettant d'analyser le métabolisme cérébral au chevet du patient en mesurant la concentration des principaux métabolites du liquide extracellulaire. Le dispositif consiste en un micro-cathéter muni d'une membrane semi-perméable à son extrémité (seuil 20 kDa) à travers laquelle passe un liquide céphalorachidien artificiel, perfusé à un faible débit constant (0.3 µl/min) à l'aide d'une pompe contrôlée par un microprocesseur (pompe CMA 106<sup>®</sup>) (**Figure.1A**) Les petites molécules situées dans l'espace interstitiel diffusent à travers la membrane en suivant un gradient de concentration jusqu'à atteindre un état d'équilibre (**Figure 1B**). Lorsque cet équilibre est atteint dans le tissu interstitiel cérébral, le dialysat obtenu est récupéré dans des microvettes et analysé au chevet du patient chaque heure par un analyseur spécifique. Celui-ci permet de déterminer les concentrations des principaux métabolites énergétiques du cerveau et d'évaluer les variations qui ont lieu en utilisant une méthodologie de cinétique enzymatique (analyseur ISCUS flex<sup>®</sup>).



**Figure 1.** (A) Patient chez qui ont a implanté un dispositif de microdialyse cérébral. (B) Schéma montrant le fonctionnement de la microdialyse cérébral <sup>18</sup>.

L'usage en clinique de la MD, en tant qu'instrument de monitoring permettant la détection des lésions cérébrales secondaires chez les patients TCC et HSA, a été validé par de récentes recommandations et fait partie intégrante de la prise en charge de patients dans de nombreux services de neurochirurgie et de médecine intensive dans le but d'adapter la thérapie. En combinaison avec la PbtO<sub>2</sub>, il est possible de détecter la dysfonction énergétique, notamment lorsqu'elle apparaît sans hypoxie associée, et de diagnostiquer les états d'ischémie/hypoxie. Il est aussi possible de détecter si le lactate est issu du métabolisme aérobie (pyruvate et PbtO<sub>2</sub> normaux ou anaérobie (pyruvate et PbtO<sub>2</sub> diminués). La mesure d'autres métabolites tel que le glycérol ou le glutamate est également utile : l'augmentation de glycérol est associée à la rupture de la membrane cellulaire et l'augmentation du glutamate est associée à l'excitotoxicité. La MD ouvre d'importantes perspectives dans la compréhension du métabolisme cérébral chez les patients neurolésés.

### 3.5 Mesure de la glycémie

La glycémie artérielle était mesurée de façon semi-continue (environ toutes les 3 heures) dans le cadre du protocole de contrôle glycémique en vigueur dans le SMIA. Tous les patients étaient traités par insulinothérapie intraveineuse dans le but de maintenir une glycémie entre 6 et 8 mmol/l.

### 3.6 Méthode d'analyse des données

Le logiciel d'analyse statistique JMP 8 a été utilisé.

Les corrélations individuelles entre la concentration de glucose cérébral et la concentration de glucose plasmatique ont été mesurées à l'aide du coefficient de Pearson. La corrélation Glucose cérébral – Glucose plasmatique lors d'hyperglycémie et l'association de la corrélation globale entre le glucose cérébral et le glucose plasmatique et le pronostic de survie ont également été calculés avec le coefficient de Pearson.

L'association entre le glucose cérébral et des quartiles définis de glycémie a été étudiée grâce au test du  $\chi^2$  (khi-carré). Les associations entre la neuroglucopénie et

l'HTIC (hypertension intracrânienne) et celle entre neuroglucopénie et dysfonction énergétique, ont également été investiguées grâce au test du  $\chi^2$ .

## 4 Résultats

### 4.1 Caractéristiques de la population analysée

La population étudiée est composée de 34 patients consécutifs admis au SMIA du CHUV en raison de lésion sévère du système nerveux central : 25 en raison d'un TCC et 9 en raison d'une HSA (**Table 1**).

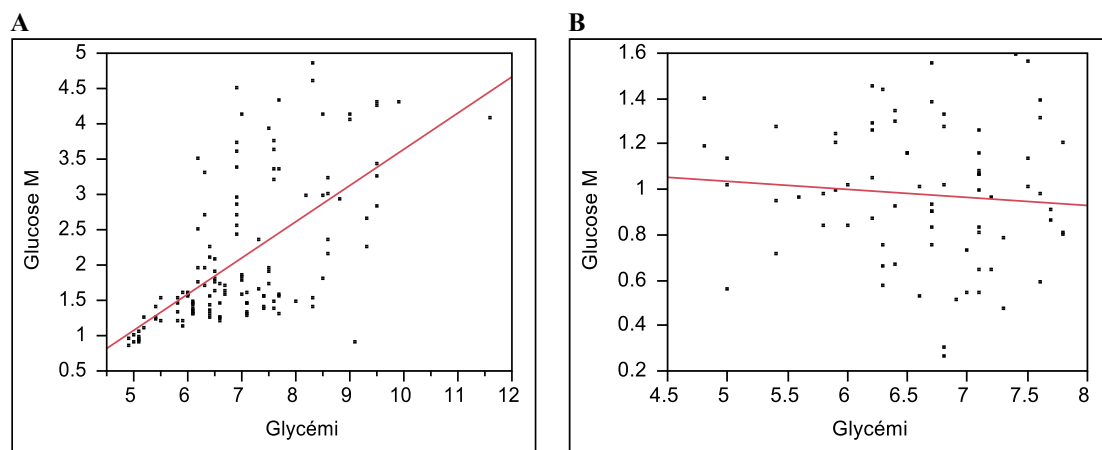
**Table 1.** Description de la population analysée : données de base démographiques et données cliniques (TCC : Traumatisme Crânio-Cérébral ; HSA : Hémorragie Sous-Arachnoïdienne ; MD : Microdialyse Cérébrale).

Nombre de patients totaux (pathologies confondues)	34
Etiologie de la lésion cérébrale	
TCC (%)	25 (74%)
HSA (%)	9 (26%)
Moyenne âge	
global	42 ans
TCC	34 ans
HSA	58 ans
Sexe féminin :	
Global (%)	12 (55%)
TCC (%)	5 (20%)
HSA (%)	7 (78%)
Mortalité :	
Globale (%)	7/34 (26%)
TCC (%)	2/25 (8%)
HSA (%)	5/9 (56%)
Nombre total d'échantillons de glucose cérébral	2874
Nombre total d'échantillons de glycémie	2061
Moyenne de temps jusqu'à l'introduction du monitoring par MD (jours)	1.5 ± 1
Moyenne de la durée maximale du monitoring (jours)	6 ± 3

#### 4.2 Relation entre glucose cérébral et glucose plasmatique

La corrélation individuelle par patient entre glucose cérébral et glucose plasmatique obtenue à l'aide du coefficient de Pearson est significative chez plus de la moitié des patients (HSA et TCC: 52.9%, HSA : 66.7%, TCC : 48%).

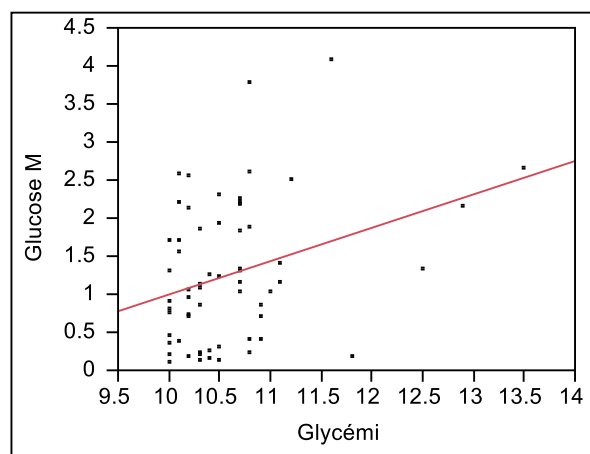
La **Figure 2** montre deux exemples de patients présentant une forte corrélation glucose cérébral-systémique (A) vs. une absence de corrélation entre ces deux variables (B) :



**Figure 2.** (A) Patient présentant une forte corrélation glucose cérébral-systémique. (B) Patient avec absence de cette corrélation.

Lorsque la glycémie est inférieure à 5 mmol/l (quartile 1), on observe plus fréquemment des épisodes de **neuroglucopénie (glucose MD < 1 mmol/l)** comparé aux valeurs intermédiaires de glycémie (5 - 9.9 mmol/l ; quartiles 2 et 3), soit 52 % contre 37.5% (P = 0.037, test du khi-carré).

Lors des périodes d'hyperglycémie (> 10 mmol/l), nous avons observé une corrélation significative entre glucose cérébral et plasmatique ( $r= 0.32$ , P = 0.01) (**Figure 3**).



**Figure 3** Corrélation entre glucose cerebral et glucose plasmatique lors d'hyperglycémie.

### 4.3 Association entre neuroglucopénie et physiologie cérébrale

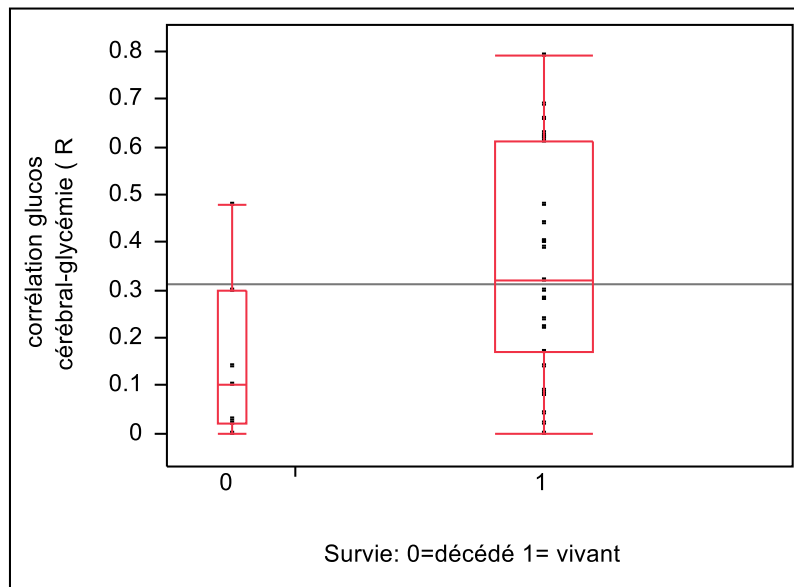
Une association significative est obtenue entre HTIC et neuroglucopénie. En effet, les épisodes d'HTIC (n = 210; PIC > 20 mmHg) sont plus fréquemment associés à des épisodes de neuroglucopénie que lorsque la pression intracrânienne était normale (n = 871), soit 75% vs. 35% (P < 0.0001, test du khi-carré).

Un lien significatif est également présent entre la dysfonction énergétique et la neuroglucopénie : les épisodes de dysfonction énergétique (n = 102) sont plus souvent associés à des épisodes de neuroglucopénie, comparé aux épisodes avec LPR normal (n = 938), soit 55% contre 36% (P < 0.0001, test du khi-carré).

### 4.4 Association entre la corrélation glucose cérébral - glycémie et la mortalité

Le coefficient de corrélation Glucose cérébral – Glucose plasmatique est significativement plus élevé chez les survivants que chez les non-survivants (0.1, écart interquartile de [0.02-0.3] contre 0.32, [0.17-0.61]). (**Figure 4**).

Cette association est retrouvée quand on analyse les deux groupes séparément (TCC et HSA)

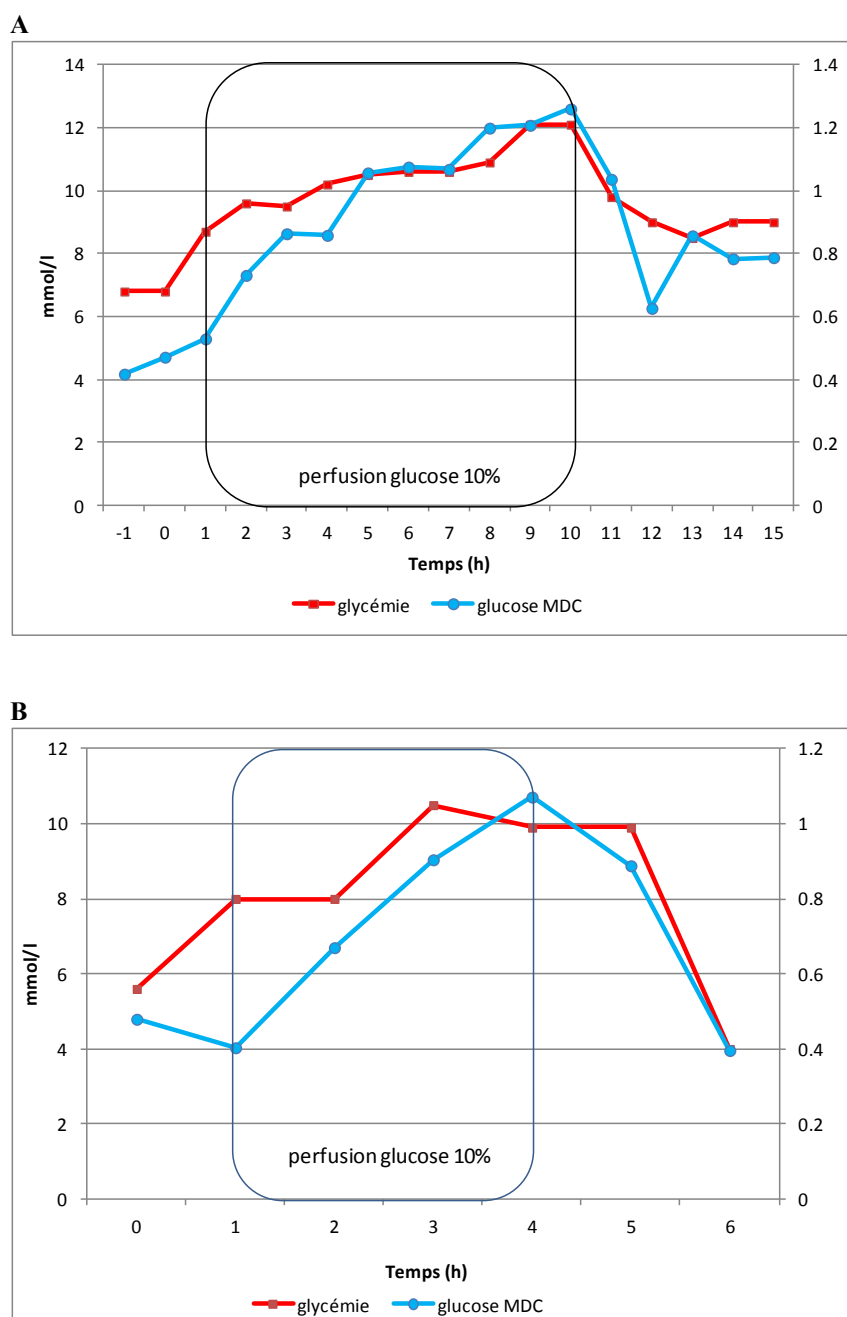


**Figure 4.** Mortalité en fonction de la corrélation entre le glucose cérébral et la glycémie.



#### 4.5 Effet d'une perfusion de glucose lors d'épisodes de neuroglucopénie

Chez les patients présentant une neuroglucopénie à la phase aiguë, la perfusion d'un bolus i.v. de glucose provoque la montée du glucose cérébral jusqu'à l'arrêt de la perfusion. Le glucose MD redescend lors de l'arrêt de la perfusion (**Figure 5**).



**Figure 5.** (A) et (B) Deux patients souffrant d'HSA où la perfusion de glucose a augmenté le glucose cérébral jusqu'à l'arrêt de celle-ci.

## 5 Discussion

### 5.1 *Relation entre glucose cérébral et glycémie*

Environ la moitié des patients (pathologies confondues 52,8%, HSA 66.7%, TCC 48%) ne présentent pas de corrélation entre glucose cérébral et glucose plasmatique, indiquant que la baisse de glucose cérébral n'est pas uniquement liée à la baisse de la glycémie. En effet lorsque la glycémie est adéquate, la neuroglucopénie est due à des causes cérébrales tel que l'hypoperfusion, l'HTIC ou la dysfonction énergétique.

L'association entre neuroglucopénie et HTIC/dysfonction énergétique suggère également que la diminution de la disponibilité du glucose cérébral n'est pas obligatoirement liée à une baisse de la glycémie mais est également liée aux causes cérébrales citées ci-dessus.

Dans notre étude lorsque la glycémie chute en dessous de 5mmol/l, on observe plus fréquemment des épisodes de neuroglucopénie que lorsque la glycémie se situe entre 5,1 mmol/l et 9,9 mmol/l, d'où l'importance de monitorer conjointement chez ces patients glycémie et glucose cérébral, puisque le seuil d'« hypoglycémie relative » est beaucoup plus élevé chez les sujets avec lésion cérébrale<sup>20</sup>. Ceci a pour but de conserver un apport suffisant de glucose systémique jusqu'au cerveau et de limiter la neuroglucopénie, qui peut avoir un effet délétère. La dose adéquate d'insuline à administrer au patient est donc à considérer avec précaution. En effet, les patients neurolésés sont souvent traités à l'aide d'une insulinothérapie intensive ce qui peut avoir des effets délétères sur le métabolisme cérébral et conduire à une souffrance cérébrale secondaire.

Lors d'hyperglycémie (> 10 mmol/l), il y a une corrélation significative entre la concentration du glucose cérébral et la glycémie (R= 0.32, P= 0.01). Cette corrélation peut s'expliquer par le fait que les épisodes d'hyperglycémie étant souvent le résultat d'un traitement de glucose i.v. pendant lequel le glucose cérébral augmente en parallèle.

### 5.2 *Perfusion intraveineuse de glucose lors d'épisode de neuroglucopénie*

Lors d'épisodes neuroglucopéniques, la perfusion d'un bolus i.v. de glucose fait monter le glucose cérébral jusqu'à l'arrêt de la perfusion (cf. **Figure 4**). Ceci, suggère qu'une perfusion de glucose 10% peut probablement être bénéfique lors d'épisodes de neuroglucopénie étant donné l'augmentation du glucose cérébral mais d'autres études, avec notamment un échantillon plus large de patients perfusés, sont nécessaires pour pouvoir déterminer l'indication précise de la perfusion de glucose lors de neuroglucopénie. Cette observation confirme également la forte corrélation entre glucose cérébral et systémique en condition « dynamique » (perfusion de glucose).

### 5.3 *Pronostic*

La corrélation Glucose<sub>cérébral</sub> – Glucose<sub>plasmatique</sub> est significativement plus élevée chez les survivants que chez les non-survivants (**Figure 4**).

Ceci peut s'expliquer de la manière suivante : le manque de corrélation est vraisemblablement liée à des facteurs diminuant la disponibilité du glucose cérébral et pouvant entraîner des lésions cérébrales secondaire tels que l'altération du transport du glucose et l'augmentation de la glycolyse non-oxydative dans le cerveau. Une non-corrélation entre glucose plasmatique et glucose cérébral va donc être associée à un pronostic de survie plus mauvais.

### 5.4 *Limites*

Même si les données ont été récoltées prospectivement, elles ont été analysées de manière rétrospective.

Les patients neuroglucopéniques sont dans un état clinique plus critique que ceux avec un glucose cérébral dans la norme et vont donc être probablement monitorés plus longtemps.

La population étudiée est de taille limitée. Pour cette raison, les résultats de cette étude doivent être considérés comme préliminaires et nécessitent d'être confirmés par d'autres études à plus large échelle.

La population consistait d'un groupe hétérogène de patients (TCC et HSA) présentant une pathophysiologie potentiellement différente (trauma vs. ischémie).

## 6 **Conclusion**

Malgré une étroite relation entre glycémie et glucose cérébral en conditions stables, cette relation peut être altéré par des causes cérébrales - tel que l'hypoperfusion, l'HTIC ou encore la dysfonction énergétique - chez les patients neurolésés. Ceci montre que la diminution de la disponibilité du glucose extracellulaire ne résulte pas uniquement d'une hypoglycémie relative. En conséquence, il est nécessaire de mieux caractériser les causes cérébrales conduisant à un manque de corrélation pour pouvoir améliorer la prise en charge de ces patients.

Les traitements comme l'insulinothérapie ou la perfusion de glucose sont indispensables à la prise en charge du patient mais l'indication et la dose de ces traitements reste toutefois à définir par des études à plus large échelle.

Il est possible que la microdialyse cérébrale prenne une place importante dans la prise en charge des patients neurolésés pour monitorer l'insulinothérapie ou d'autres traitements influençant le métabolisme du glucose cérébral dans le but de prévenir les lésions cérébrales secondaires et déterminer le pronostic vital.

## 7 Bibliographie

1. Magnoni S, Tedesco C, Carbonara M, Pluderi M, Colombo A, Stocchetti N. Relationship between systemic glucose and cerebral glucose is preserved in patients with severe traumatic brain injury, but glucose delivery to the brain may become limited when oxidative metabolism is impaired: implications for glycemic control. *Critical care medicine*. 2012 Jun; 40(6):1785–91.
2. Choi IY, Lee SP, Kim SG, Gruetter R. In vivo measurements of brain glucose transport using the reversible Michaelis-Menten model and simultaneous measurements of cerebral blood flow changes during hypoglycemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001 Jun; 21(6):653-63.
3. Simpson IA, Carruthers A, Vannucci SJ. Supply and demand in cerebral energy metabolism: the role of nutrient transporters. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2007 Nov; 27(11):1766–91.
4. Raichle ME, Mintun MA, Ann. Rev. Brain work and brain imaging. *Neurosc*. 2006, 29, 449-476.
5. Magistretti PJ, In *Fundamental Neurosciences* , Chapter 13; 2008 edition
6. Bélanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell metabolism*. 2011 Dec; 14(6):724–38.
7. Bergersen LH. Is lactate food for neurons? Comparison of monocarboxylate transporter subtypes in brain and muscle. *Neuroscience*. 2007 Mar; 145(1):11–9.
8. Smith D, Pernet A, Hallett WA, Bingham E, Marsden PK, Amiel SA. Lactate: a preferred fuel for human brain metabolism in vivo. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2003 Jun; 23(6):658–64.
9. Bouzier-Sore AK, Voisin P, Canioni P, Magistretti PJ, Pellerin L. Lactate is a preferential oxidative energy substrate over glucose for neurons in culture. *Blood Flow Metab*. 2003, 23(11), 1298-1306.
10. Boumezbeur F, Petersen KF, Cline GW, Mason GF, Behar KL, Shulman GI et al. The contribution of blood lactate to brain energy metabolism in humans measured by dynamic <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Neurosci*. 2010, 30, 13983-13991.
11. Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, Wu H-M, Huang S-C, Martin NA, et al. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2005 Jun; 25(6):763–74.

12. Meierhans R, Béchir M, Ludwig S, Sommerfeld J, Brandi G, Haberthür C, et al. Brain metabolism is significantly impaired at blood glucose below 6 mM and brain glucose below 1 mM in patients with severe traumatic brain injury. *Critical care*. 2010 Jan; 14(1):R13.
13. Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, Badjatia N, Connolly ES, Presciutti M, et al. Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study. *Critical care medicine*. 2008 Dec; 36(12):3233–8.
14. Qutub, Amina A, Hunt, C Anthony et al. Glucose transport to the brain: a systems model. *Brain research. Brain research reviews*. 2005 Nov; 49(3):595-617.
15. Cornford EM, Hyman S, Cornford ME, Caron MJ. Glut1 glucose transporter activity in human brain injury. *J Neurotrauma* 1996; 13:523 – 536.
16. Hashemi P, Bhatia R, Nakamura H, Dreier JP, Graf R, Strong AJ, et al. Persisting depletion of brain glucose following cortical spreading depression, despite apparent hyperaemia: evidence for risk of an adverse effect of Leão's spreading depression. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2009 Jan; 29(1):166–75.
17. Parkin M, Hopwood S, Jones DA, Hashemi P, Landolt H, Fabricius M, et al. Dynamic changes in brain glucose and lactate in pericontusional areas of the human cerebral cortex, monitored with rapid sampling on-line microdialysis: relationship with depolarisation-like events. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2005 Mar; 25(3):402–13.
18. Hillered L, Vespa PM, Hovda DA. Translational neurochemical research in acute human brain injury: the current status and potential future for cerebral microdialysis. *Journal of neurotrauma*. 2005 Jan; 22(1):3–41.
19. Schlenk F, Nagel A, Graetz D, Sarrafzadeh AS. Hyperglycemia and cerebral glucose in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intensive care medicine*. 2008 Jul; 34(7):1200–7.
20. Hopwood SE, Parkin MC, Bezzina EL, Boutelle MG, Strong AJ. Transient changes in cortical glucose and lactate levels associated with peri-infarct depolarisations, studied with rapid-sampling microdialysis. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2005 Mar; 25(3):391–401.