



HAL
open science

Pronostic des encéphalopathies hypoglycémiques prolongées de réanimation

Guillaume Barbara

► **To cite this version:**

Guillaume Barbara. Pronostic des encéphalopathies hypoglycémiques prolongées de réanimation. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932036

HAL Id: hal-01932036

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932036>

Submitted on 23 Nov 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE MÉDECINE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2015 - 2016

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Guillaume BARBARA

le vendredi 7 octobre 2016

PRONOSTIC DES ENCÉPHALOPATHIES HYPOGLYCÉMIQUES PROLONGÉES DE RÉANIMATION

Membres du jury :

Président :

M. Pierre Édouard BOLLAERT - Professeur

Juges :

M. Olivier ZIEGLER - Professeur

M. Sébastien GIBOT - Professeur

Mme Aurélie CRAVOISY – Docteur en médecine



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
 Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY
 Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE
 Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD
 Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN
 Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE
 Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU
 Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
 Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
 Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
 Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ
 Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET
 Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

AU PRÉSIDENT DU JURY ET DIRECTEUR DE THÈSE

Monsieur le Professeur Pierre Édouard BOLLAERT

C'est un grand honneur que vous m'avez accordé en acceptant de diriger ainsi que présider cette thèse. Votre gentillesse, votre qualité d'écoute et votre disponibilité sont sans pareil. Il s'agit pour moi d'un véritable modèle, tant ces qualités se font rares dans notre profession. Évoluer dans votre service en bénéficiant de l'étendue de vos connaissances a été une chance pleinement mesurée.

À MES JUGES

Monsieur le Professeur Sébastien GIBOT

Je suis honoré de vous compter parmi mes juges. Présenter ce travail aujourd'hui n'aurait pas été possible sans vous. Ces quelques mois de stage avec vous m'auront permis d'apprécier vos qualités humaines ainsi que l'importance de vos connaissances. Ma vision du choc septique a changé. Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer toute ma reconnaissance et mon profond respect.

Monsieur le Professeur Olivier ZIEGLER

Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Ceci témoigne de l'intérêt de la nécessité du travail interspécialités dans notre profession. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma plus vive et respectueuse reconnaissance.

Madame le Docteur en médecine Aurélie CRAVOISY

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans mon jury. J'ai été marqué positivement par votre rencontre, autant sur le plan humain que sur le plan professionnel. Votre sens de l'humour ainsi que toutes ces phrases cultes resteront longtemps gravés dans ma mémoire.

À MA FAMILLE

À mes parents,

Quelle chance de vous avoir à mes côtés depuis toutes ces années. Vous avez le mérite de m'avoir supporté pendant toutes ces années. Merci pour tous ces souvenirs ensemble, merci pour votre présence et votre disponibilité sans faille. Merci pour l'amour que vous me portez au quotidien et dans lequel vous nous avez élevés. J'espère pouvoir vous le rendre au centuple. Je n'imagine pas ma vie sans vous.

À ma sœur Cécile

Heureusement que les parents ne t'ont pas écouté en m'abandonnant à la sortie de la clinique, car je n'aurai jamais pu connaître le bonheur d'être ton frère. Ma vie sans toi serait incomplète. Fier de la petite famille que vous avez su former avec Olivier, Lohey et maintenant le petit Gabin. Je te remercie d'être présente à mes côtés et de toujours m'apporter ton soutien depuis toutes ces années.

À mon grand-père Jean

Je ne pense pas pouvoir trouver les mots à la hauteur de mon admiration. C'est toi qui m'as fait découvrir, parfois dans la douleur, le monde du piano. Je ne pourrai jamais te remercier assez d'avoir cru en moi et de m'y avoir poussé. Ce que je suis aujourd'hui n'est que le reflet des valeurs que tu m'as inculquées. Ta gentillesse, ta prévenance et ton immense générosité sont pour moi des exemples.

À ma grand-mère Marie

Quelle tristesse que tu ne sois plus parmi nous pour célébrer cette occasion. Ta gentillesse, ton écoute et tes qualités culinaires resteront gravées à jamais en moi. Je ne t'oublierai jamais.

À Michèle et Michel et aux cousins Anne Caroline, Marc Antoine et Hugo

Merci pour tous ces beaux souvenirs, ces soirées spectacles, cette coupe du monde 1998 et la fête sur les Champs-Élysées. Poissy City en force. Que c'est bon de se revoir et le mariage d'Anne Caro en est l'exemple. Je suis certain que l'avenir nous réserve bien d'autres aventures.

À MES AMIS

À Cédric

Depuis les bancs de la fac jusqu'à l'internat nancéien, en passant par les soirées à Riquier, nous avons partagé beaucoup de bons moments. C'est avec un immense plaisir que j'ai été témoin de ton mariage avec Jellila. La vie continue de nous rassembler et j'en suis ravi. Il y a des personnes que l'on sait liées à nos vies, et tu en fais évidemment partie surtout depuis que ta maladresse t'a abandonnée. Merci

À Lionel

Quelle chance de t'avoir rencontré ! Ton amitié « énigmatique » m'est très précieuse et je te remercie d'avoir été là pendant toutes ces années, dans les bons et les mauvais moments. Je suis convaincu qu'il ne s'agit là que du début. Je te veux dans mon « Team » du : il faudrait qu'elle ait l'impression que ça vienne d'elle mais surtout ne lui dis pas que ça viens de moi... Un grand merci.

À Jellila

La chaleur du sud à l'accent corse. La princesse du ghetto ! Ton amitié m'est très importante. Indéniablement, Nancy nous a rapprochés et j'en suis comblé. Ta prévenance et ta gentillesse sont des qualités rares. Penses à mettre une culotte plus souvent.

À Mehdi

Une rencontre inattendue. Merci à Nancy de t'avoir mis sur mon chemin. Le courant est tout de suite passé entre nous et mon internat n'aurait jamais été pareil sans toi. Être témoin de ton mariage avec la douce Marie a été un honneur. Nos vies sont liées. Félicitations pour la petite famille que tu formes avec Marie et Abel.

À Charlotte

Tata Suzanne ! Paris et la Lorraine n'auront pas réussi à nous éloigner fort heureusement. Ton amitié compte beaucoup pour moi. Toi et Bruno êtes mes parents parisiens d'adoption ! Petite dédicace à New York où tu nous as montré tes talents de soirée.

À Aude (Audo)

Une coloc de folie rencontrée dans l'ascenseur ! Je me souviendrai toujours du gloubiboulga, dont toi seule connais la recette. Mon passage à Nancy n'aurait pas été le même sans toi, bitchy ! Renverser les pâtes de 4h du mat était ta spéciale. Ce n'est que le début d'une longue amitié.

A Caro (Djacky Djacket)

Une compétitrice née ! Aussi parfait à la vie comme au boulot, je te remercie d'avoir été à mes côtés pendant toutes mes années nancéiennes. Une petite dédicace pour mon mémoire. Merci pour la gentillesse et la patiente sans fin dont tu fais preuve à mon égard. Je me souviens encore des brunchs de lendemain de garde... Le destin nous a rassemblés et ce n'est pas pour rien. J'aurai voulu mettre tous tes surnoms mais il n'y a pas assez de place.

À Laurie

Louloute, véritable Shiva ! Quel bonheur de te compter parmi mes amis. Félicitations pour la belle petite famille que tu formes avec Joseph et Marie Lou, et bientôt un +1.

À Tonino

Mon poto de coloc ! Ma conception des dates de péremption a été chamboulée par ta rencontre. Merci pour tous ces bons souvenirs et félicitations pour ta petite vie avec Judith.

À Cosker Ève

La Gauloise la plus fraîche de toute la France. Merci d'avoir amélioré mon régime alimentaire avec toutes tes bonnes soupes et tes pot-au-feu du dimanche. Je suis très content de te voir heureuse avec la bourgeoise gourmande (alias Baptise). Je n'oublierai jamais ton sac chien et tour de main de crépière.

À Claire

La Londonienne de Mougins. Merci pour toutes ces petites escapades britanniques. Merci à la famille formidable pour tous ces beaux souvenirs. Il ne reste plus qu'à en partager d'autres.

À Sibel

La beauté turque mangeuse de crêpes. C'est bon de nous savoir réunis.

À Florence

Boombo ! Je me souviens encore du clip tourné en diabéto. Tous ces fous rires me manquent. Bientôt, nous serons à nouveau réunis.

À Romain

Merci pour toutes ces soirées barbeuk jacouz cigare. Ton rond point dans ta maison m'a toujours impressionné.

A Florent et Laurette

Une très belle rencontre bien que la tendance de Florent à vouloir se déguiser en femme m'étonne encore. Merci à Audrey Tautou pour ton brin de folie.

À tous mes amis de la fac :

Jean-Luc, Alexandra (best rencontre de l'année ;-)), Marie la diva (je te kiffe !!!), Olivier, Marine, Delphine, Morgane, Alexandra, Joseph, Hugo (content de te connaître Mister Spritz), Diane (que l'on empêche de rêver, Diane la Rémoise que j'aimerais voir redescendre et tous les autres, Roman et Fany, Cyril, Micka, Sarah, Émilie, Julia, Giulia, Irina, Nathalie, Foin Foin, Mélanie, Vanessa, Céline, Sophie M (merci pour tes précieux conseils de P1), Julie G (merci pour ton soutien sur les bancs de P1). Merci à Jean-Phi et Sylvie.

Aux amis de l'internat :

Guillaume, Nicolas, Maria, Clémence, Amir, Barbara, Laure Huchon, Jean Christophe, Memet, Lise et l'incontournable lulu, Vali.

À tous mes amis internes en anesthésie-réanimation :

Merci au destin de vous avoir mis sur mon chemin. Marie j'adore ton caractère bien trempé et tous ces fous-rires avec Mehdi, Nathalie qui me fait encore rêver quand elle dit qu'elle fait de la moto nue, Ludo j'adore ton côté nature peinture qui me fait tellement rire. Merci au destin de vous avoir vous 3 mis sur mon chemin. J'espère que l'on continuera à se voir, en lorraine ou en PACA. Merci également à Anne-Lise (choupette), Macaire (schnouffy), Mathieu, Julien (birkidou), Paul le Niçois, Claire qui a été ma voisine (désolé pour le bruit des soirées ;-)), Kévin, Myriam (et sa petite famille), Benoît, Basile et tous les autres.

À la réanimation médicale de l'Hôpital Central :

Doc Marie pour ton brin de folie, la Reine du château (alias Cathy de la réa CDLR) pour qui je garderai un souvenir ému et toute l'équipe paramédicale de tonnerre. Encore une pensée pour le gel et l'interrupteur... et tous ces fous rires le jour comme la nuit.

À la réanimation J.M. PICARD :

Madame le Professeur Marie Reine LOSSER, merci pour votre écoute et votre disponibilité, le clan des Jean : Jean François, Jean Pierre et Jean Marc, mais aussi Pierre.

Au bloc LEPOIRE :

Nicolas et Marie, merci pour votre gentillesse et votre disponibilité. La fabuleuse équipe d'IADE, dont Catherine, Jean, Pascal, Valérie et tous les autres. Les gardes séniorsées nous ont permis de mieux nous connaître. Merci également à tous les anesthésistes et les chirurgiens.

À la réanimation neurochirurgicale :

Monsieur le Professeur Gérard AUDIBERT, je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée pendant ces cinq années. Mama Marcela, Ionel, Agnès et Antoine, et toute l'équipe paramédicale, je vous remercie pour votre gentillesse et votre disponibilité.

Au bloc de Pédiatrie de Brabois :

Monsieur le Professeur Claude MEISTELMAN, je vous remercie pour votre disponibilité, mais aussi pour votre implication dans le cursus des internes en anesthésie-réanimation. Bernard, Lucie, Noël, Lilica, Aurélien (un énorme merci pour les cours de stats), Élodie, Éva ; Aux formidables IADES et IBODES avec qui j'ai passé un de mes meilleurs semestres, dont Agnès (mon coup de cœur), Pascale, Gregory, Cécile, Rachou, Laurent, Nathalie et David.

À la maternité :

Merci à toute l'équipe médicale (avec un merci spécial pour Delphine pour tous tes bons conseils et ta gentillesse) et paramédicale (Sandrine en particulier). Merci également à Sylvie dont je garderai un souvenir ému de sa gentillesse et de sa souplesse. Merci à Jean-Louis et cette dernière garde agitée ensemble. Merci aussi aux obstétriciens dont Marie.

Au bloc de Metz :

Monsieur Poussel, Laure, et toute l'équipe médicale et paramédicale qui m'a vu débiter dans cette spécialité.

Au bloc d'Epinal :

Merci à Mohamed, à Zu, et les autres docs. Merci à cette équipe d'IADE et d'IBODE dont je me souviendrai très longtemps. Travailler avec vous aura été un véritable plaisir.

À tout le bloc de HP Metz :

Merci à Mr. Mariot, à Martine, à Olivier, à Annick, à Jean Pascal, à Jean Marc, à Régis, et tous les autres docs. Merci également à toute la fabuleuse équipe d'IADE dont Sandrine et d'IBODE.

A la clinique de traumatisme :

Monsieur le Professeur BOUAZIZ, je vous remercie pour votre accueil et votre soutien au cours de mon internat nancéien. Merci Monsieur Chastel pour ces 6 mois passés en votre compagnie. Merci également de m'avoir fait confiance pour le mémoire. Merci également à Mr. Meckler, Mme Burdin, Mme George, Mr. Gervais avec qui travailler a été un immense plaisir. Merci également à Stacy et tout l'équipe paramédicale de haut vol.

À toute l'équipe de la Réanimation Polyvalente Pasteur 2 à Nice :

Merci au Professeur ICHAI de m'avoir permis de venir dans ce service. Je n'aurai jamais pensé avoir un accueil si chaleureux en y descendant faire mon inter-CHU. J'y ai rencontré une équipe médicale de haut vol tant sur le plan personnel que professionnel : Corine, Hervé, Jean-Cri, Audrey, Seb. Mimi, travailler avec toi rime avec plaisir et avec ballets de cygnes. Tellement content que tu sois là pour mon inter-CHU. Félicitations pour la petite famille que tu formes avec Marion et Lucas (dont je t'aurais les secrets de fabrication). Claire (Chef Tong), merci pour ton accueil et ton soutien. J'ai adoré travailler avec toi et je suis très content de t'avoir connue, Sister. Je te souhaite très sincèrement un maximum de bonheur dans ta vie personnelle car tu le mérites. Merci à mes co-internes : Carole, Franck, Éric, Carole, Léonore et Louis-Antoine que je suis très content d'avoir connu. Merci à tous pour ces 6 mois merveilleux qui je l'espère ne sont que le début d'une longue aventure. Merci également à cette fabuleuse équipe paramédicale que je ne pourrai hélas citer en entier.

À tous les oubliés (volontairement ou involontairement), ne m'en tenez pas rigueur. Un grand merci !

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE : INTRODUCTION	18
1) Aspects historiques	19
2) Physiologie du métabolisme énergétique cérébral	20
a. Cycle glutamate - glutamine.....	20
b. Couplage des cycles du glutamate et du glucose.....	21
c. En situation d'hypoglycémie.....	25
3) Circonstances de survenue de l'hypoglycémie	26
4) Pronostic	26
5) Objectif de l'étude PEHR	27
DEUXIÈME PARTIE : ARTICLE.....	28
Introduction.....	32
Patients and methods	33
Study participants.....	33
Data collection.....	33
Statistical methods	34
Ethical considerations	34
Results	35
Conclusion.....	47
TROISIÈME PARTIE : CONCLUSION.....	51
Références bibliographiques des parties 1 et 3 :	56

PREMIÈRE PARTIE :

INTRODUCTION

Introduction

L'hypoglycémie est un trouble courant, notamment chez les patients diabétiques. Dans une étude de 2015, respectivement 85.3% et 43.6% des patients diabétiques de type 1 et 2 reportaient avoir déjà présenté un épisode hypoglycémique au cours de l'évolution de leur maladie diabétique (1). Son diagnostic repose sur une triade décrite par Whipple en 1952 regroupant une glycémie < 0.5 g/L, des symptômes compatibles avec l'hypoglycémie et la correction de ces symptômes après administration glucosée (2). Pour mieux comprendre les lésions cérébrales induites par l'hypoglycémie, il est nécessaire de mieux appréhender la physiologie métabolique du cerveau ainsi que les interrelations métaboliques entre la glie et les neurones, qui ne sont encore aujourd'hui que partiellement élucidées.

1) Aspects historiques

Avant la découverte de l'insuline en 1921, l'hypoglycémie était principalement décrite dans les carcinomes pancréatiques. Cependant, avec l'utilisation large de l'insuline comme traitement du diabète après la Seconde Guerre mondiale, l'incidence des hypoglycémies n'a cessé de croître.

La méconnaissance de ce trouble il y a encore quelques décades en a fait un traitement psychiatrique. En effet, en 1937, Manfred Sakel, médecin allemand, introduisait dans la littérature médicale anglaise l'hypoglycémie comme traitement des troubles psychiatriques, notamment de la schizophrénie (3). Après plusieurs expérimentations, la durée retenue de l'hypoglycémie « thérapeutique » était de 30 minutes. En 1939, Baker démontrait déjà la sévérité d'hypoglycémies prolongées (> 30 minutes) en passant d'un « coma provoqué

réversible » à un état végétatif persistant (4). Cette toxicité cérébrale liée à la durée de l'hypoglycémie a été par la suite confirmée par les avancées scientifiques et en 1984, Auer et al. démontraient que les hypoglycémies de courte durée (< 30 minutes) étaient responsables d'une nécrose neuronale mineure tandis que les hypoglycémies prolongées (> 60 minutes) se compliquaient de lésions responsables de tableaux de décortication (5).

2) Physiologie du métabolisme énergétique cérébral

Pendant de nombreuses années, les cellules macrogliales ont été considérées comme des éléments passifs assurant un support mécanique au réseau neuronal. Poussées par les progrès des techniques de fluorescence, des études récentes, précisant plus finement la complexité de la structure fonctionnelle du tissu cérébral, ont notamment permis de préciser le rôle des astrocytes dans le métabolisme cérébral (6–8).

Chez l'homme, les cellules gliales constituent la population cellulaire cérébrale la plus importante avec un rapport d'environ 5 à 10 cellules gliales pour 1 neurone. Parmi ces cellules gliales, les astrocytes ont un rôle majeur car ils sont en contact à la fois avec les terminaisons synaptiques, mais également avec les cellules endothéliales des capillaires cérébraux (6). Cette particularité va permettre le couplage de l'activité neuronale et du métabolisme énergétique.

a. Cycle glutamate - glutamine

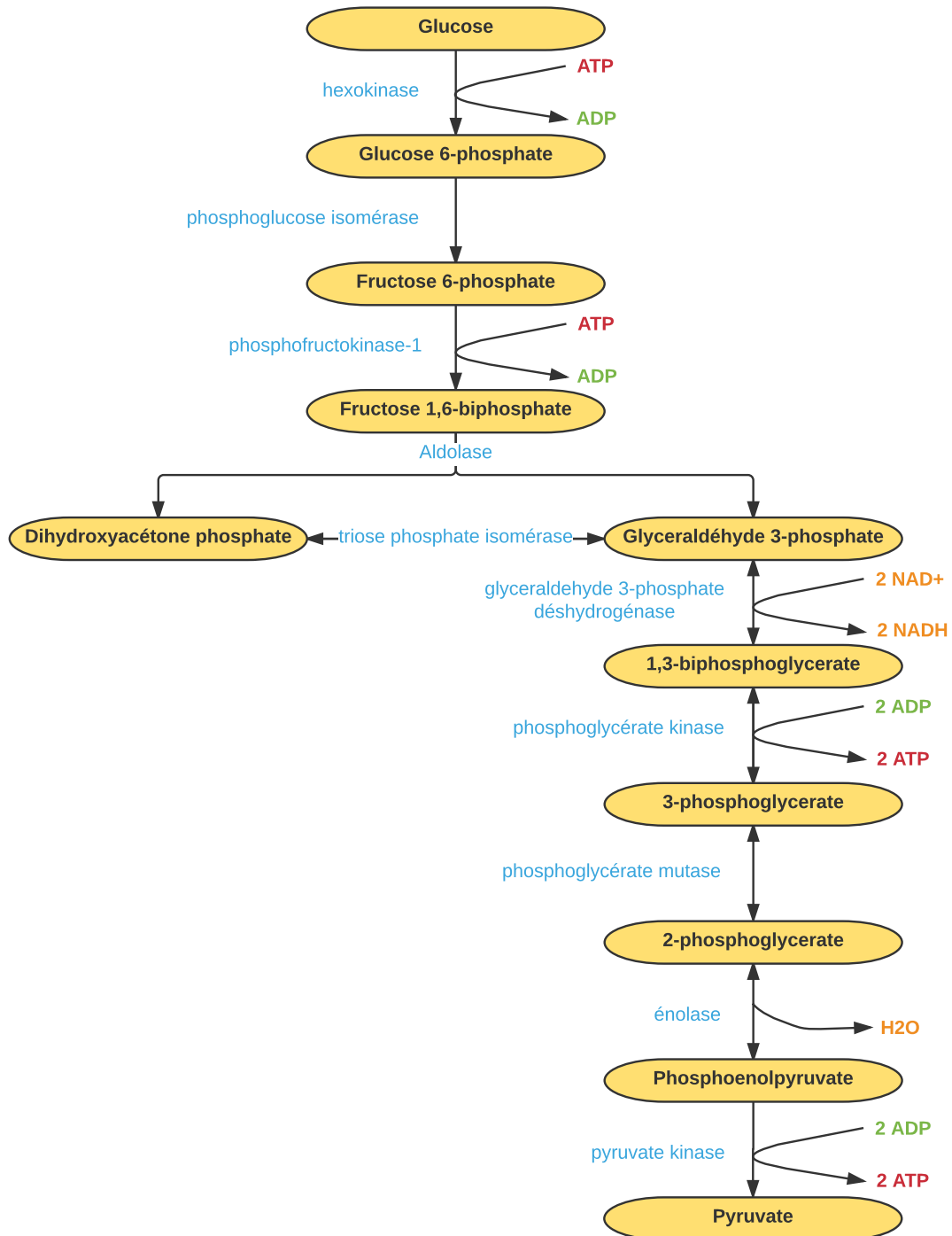
Chez l'homme, le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur et sa libération synaptique exerce un effet exciteur sur les neurones postsynaptiques via des récepteurs ionotropiques (9). Les concentrations extracellulaires de glutamate sont finement régulées,

principalement via sa recapture astrocytaire par un système de transporteurs d'acides aminés excitateurs (10,8) entraînant conjointement une entrée de sodium (11,12). Cette fine régulation est essentielle afin de prévenir les conséquences d'une excitation excessive (excitotoxicité) aboutissant à la mort neuronale. Une fois recapté par les astrocytes, le glutamate est aminé sous forme de glutamine par l'action de la glutamine synthétase, enzyme spécifique aux astrocytes (13). Les ions ammoniums nécessaires à cette réaction sont issus du sang, mais également de la production mitochondriale des neurones postynaptiques activés (14,15). Cette glutamine, relarguée et captée par les neurones, sera ensuite stockée sous forme de glutamate dans les vésicules présynaptiques après hydrolyse sous l'action d'une glutaminase phosphate dépendante spécifiques aux neurones (16). La synthèse de novo de glutamate par amination d'alpha-cétoglutarate permet la restauration du pool (17).

b. Couplage des cycles du glutamate et du glucose

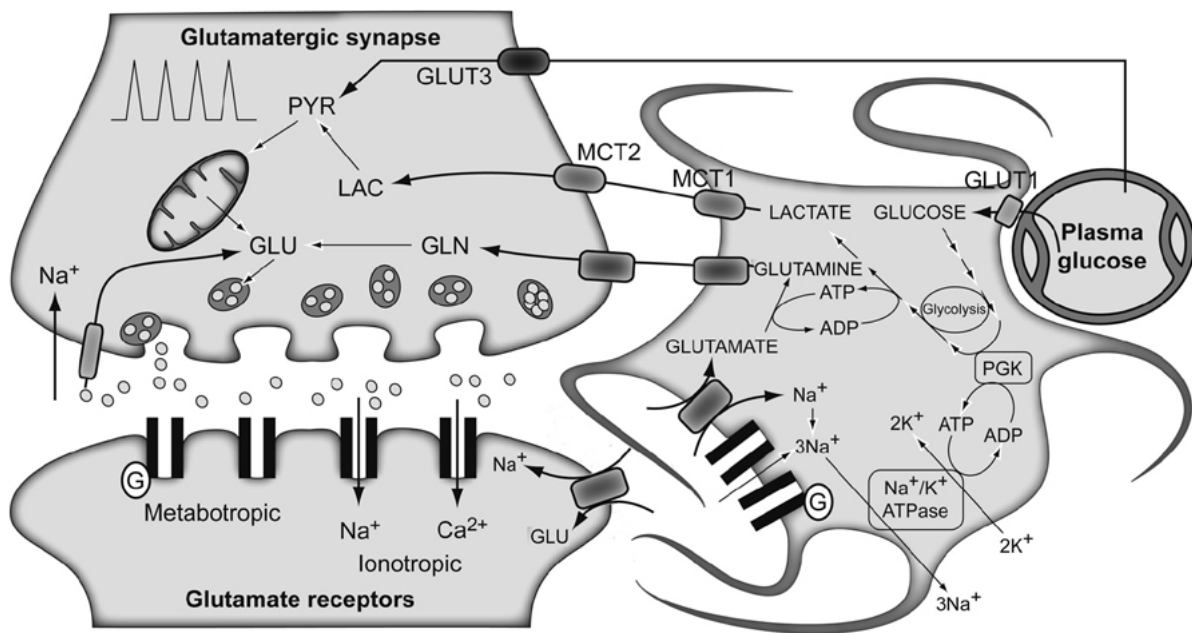
L'entrée de sodium simultanée à la recapture astrocytaire du glutamate active une pompe Na^+/K^+ ATPase dépendante afin d'extraire hors de la cellule cette surcharge en sodium (11,12). La source énergétique de cette pompe est issue de la glycolyse astrocytaire. La glycolyse, prenant lieu dans le cytosol, correspond à une suite de 6 réactions en chaîne aboutissant à la transformation d'une molécule de glucose en 2 molécules de pyruvate (figure 1).

Figure 1 : représentation schématique de la glycolyse au sein du cytosol (ou voie d' Embden-Meyerhof-Parnas)



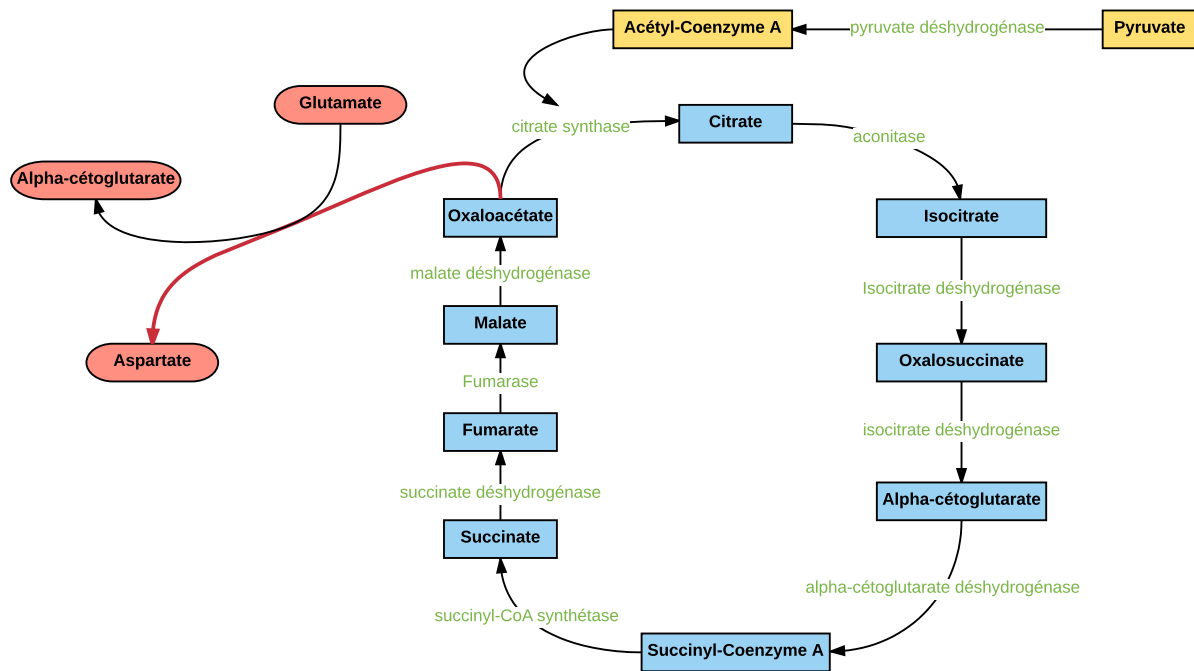
Comme montré sur la figure 2, l'entrée du glucose au niveau des « pieds astrocytaires » s'effectue essentiellement via le transporteur GLUT-1 (GLUcose Transporter de type 1) (18).

Figure 2 : représentation schématique du couplage astrocyte – neurone



D'emblée phosphorylé par l'hexokinase pour former du glucose-6-phosphate, celui-ci peut suivre 3 voies métaboliques distinctes au sein de l'astrocyte : la glycolyse, la voie des pentoses phosphates et la glycogénèse. La glycolyse constitue la voie métabolique privilégiée et aboutit à la formation de pyruvate (19,20). Ce pyruvate peut ensuite être soit métabolisé au niveau mitochondrial selon le cycle de Krebs (figure 3), soit transformé en lactate sous l'effet de la lactate déshydrogénase.

Figure 3 : représentation schématique simplifiée du cycle de Krebs au sein de la mitochondrie.



Bien que le métabolisme mitochondrial aérobie du pyruvate soit, de loin, énergétiquement plus rentable, le pyruvate sera préférentiellement transformé en lactate dans l'astrocyte. Ceci est lié à l'expression d'un profil génique spécifique impliquant plusieurs enzymes et transporteurs (19,21,22). Le rendement énergétique de cette réaction est faible produisant deux molécules d'adénosine triphosphate (ATP). Une de ces molécules d'ATP sera consommée lors de l'activation de la glutamine synthétase et la seconde par celle de la pompe Na^+/K^+ ATPase dépendante. Le lactate astrocytaire ainsi généré est relargué dans le milieu extracellulaire par l'intermédiaire du transporteur à MonoCarboxylate Transporter 1 (MCT-1), puis recapté au niveau neuronal (via le transporteur MCT-2) pour y être utilisé comme substrat énergétique après transformation en pyruvate et incorporation dans le cycle aérobie de Krebs (figure 3).

c. En situation d'hypoglycémie

L'hypoglycémie est responsable de nombreuses lésions encore insoupçonnées il y a quelques dizaines d'années. Ces lésions sont liées à un mécanisme de mort neuronale n'étant pas uniquement lié à un processus de « privation glucosée » neuronale.

La diminution de la quantité de glucose circulant va entraîner une diminution de la concentration glucosée cérébrale (23) et a fortiori de la glycolyse conduisant à une diminution de la quantité de pyruvate. L'accumulation d'oxaloacétate qui en découle est liée à la diminution de formation du citrate par manque en acétylcoenzyme A (figure 2). Cet excès d'oxaloacétate sera ainsi métabolisé en aspartate dont la concentration cellulaire va être multipliée par 4 (24,25). L'aspartate, acide aminé exciteur, sera alors relargué dans le milieu extracellulaire et la balance des acides aminés excitateurs et inhibiteurs se voit modifiée (26). Celle-ci s'oriente vers l'hyperexcitation expliquant la présence de crises convulsives parfois rencontrées dans certains tableaux d'hypoglycémies sévères, mais surtout la mort neuronale par excitotoxicité.

L'alcalose tissulaire profonde engendrée d'une part par le catabolisme des acides aminés présents en grande quantité et d'autre part par le déficit en lactate lié à la diminution de la glycolyse, explique également la mort neuronale. Le catabolisme des acides aminés va libérer de l'ammoniaque, base très puissante provoquant une hausse du pH aux alentours de 7.5 (pH normal à 7.3) (27).

Malgré tout, le métabolisme énergétique cérébral peut être réalisé par d'autres voies. Parmi celles-ci, on note la consommation de substrats endogènes (28) comme les protéines ou les acides gras, mais aussi la consommation de molécules exogènes encore circulantes dans le sang.

Ces éléments endogènes comprennent le glycérol, les corps cétoniques ou le lactate (29). Le lactate peut à lui seul substituer environ un quart de l'utilisation glucosée (30).

De plus, alors que le neurone ne possède pas de réserve énergétique, l'astrocyte possède une faible réserve en glycogène. Cependant, celui-ci, en conditions d'hypoglycémie sévère, va être très rapidement épuisé.

3) Circonstances de survenue de l'hypoglycémie

Avant la découverte de l'insuline, l'hypoglycémie était principalement observée dans les pathologies pancréatiques. Actuellement, elle est principalement objectivée au cours d'administration inadéquate de traitement antidiabétique (volontaires ou non) expliquant ainsi que la littérature concernant l'hypoglycémie soit quasi exclusivement constituée d'articles concernant les patients diabétiques.

Les circonstances de survenue sont cependant variées, allant de l'hypoglycémie inaugurale révélant un insulinome au surdosage insulinique, volontaire ou non.

4) Pronostic

Le pronostic des patients présentant une encéphalopathie hypoglycémique est mal connu. Dans la littérature, malgré une courte durée de suivi (quelques semaines ou même durée inconnue) la majeure partie des patients évoluait défavorablement (31,32). Parmi ces patients, la plus grande partie restait dans un état végétatif tandis que l'autre décédait rapidement. Cependant, en marge de ces sombres pronostics, il est fait état de plusieurs récupérations *ad integrum* en général rapides après des comas hypoglycémiques profonds associés à des lésions des

substances blanche et grise à l'IRM (31–33). De plus, l'évolution à long terme de ces patients est souvent complexe à évaluer en raison de mesures de limitation ou d'arrêt thérapeutiques dont la prévalence exacte est inconnue.

Certains facteurs de mauvaise évolution ont été suggérés tels que la profondeur ainsi que la durée de l'hypoglycémie, mais également la température corporelle (32). Plusieurs études se sont intéressées à l'apport de l'imagerie par résonance magnétique comme outil pronostique de ces états comateux (34–38), mais certains travaux préliminaires ont montré l'absence de corrélation entre la sévérité des lésions en imagerie et le pronostic de ces patients (31,34,35,39). En effet, dans la majeure partie de ces études de faible effectif, les lésions de la substance blanche semblent être de bon pronostic, car rapidement réversibles. En opposition, les lésions de la substance grise semblent être associées à un pronostic plus défavorable. Cependant, dans quelques études, les lésions de la substance blanche sont de mauvais pronostic démontrant la difficulté de considérer l'IRM comme un outil pronostique fiable. Enfin, dans d'autres travaux, ce n'est pas la localisation des lésions, mais l'étendue de celles-ci qui représente un facteur pronostique (35).

5) Objectif de l'étude PEHR

L'objectif de ce travail est d'étudier les causes, les conséquences initiales, le pronostic vital et fonctionnel à la sortie de réanimation, et à plus long terme (> 1 an) des patients ayant présenté une encéphalopathie hypoglycémique et hospitalisés en réanimation.

DEUXIÈME PARTIE :

ARTICLE

Functional outcome of prolonged hypoglycemic encephalopathy

Guillaume Barbara¹

Email: g.barbara06@gmail.com

Bruno Mégarbane²

Email: bruno.megarbane@lrb.aphp.fr

Laurent Argaud³

Email: laurent.argaud@chu-lyon.fr

Guillaume Louis⁴

Email: gus_louis@yahoo.fr

Nicolas Lerolle⁵

Email: nicolas.lerolle@univ-angers.fr

Francis Schneider⁶

Email: francis.schneider@chru-strasbourg.fr

Stéphane Gaudry⁷

Email: stephanegaudry@gmail.com

Nicolas Barbarot⁸

Email: nicolas.barbarot@ch-stbrieuc.fr

Angéline Jamet⁹

Email: angeline.jamet@chu-poitiers.fr>

Hervé Outin¹⁰

Email: outin@chi-poissy-st-germain.fr

Sébastien Gibot¹

Email: s.gibot@chru-nancy.fr

Pierre-Edouard Bollaert^{1*}

***Corresponding author; Email : pe.bollaert@chru-nancy.fr**

1 Service de Réanimation médicale, Hôpital Central, CHU de Nancy, France

2 Service de Réanimation Médicale et Toxicologique, CHU Lariboisière, Université Paris Diderot, INSERM U1144 Paris, France

3 Service de Réanimation Médicale, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

4 Service de Réanimation Polyvalente, CHR de Metz-Thionville, Metz, France

5 Service de Réanimation Médicale et de Médecine Hyperbare, CHU et Université d'Angers, Angers, France

6 Service de Réanimation Médicale, Hôpital de Strasbourg-Hautepierre, Université Louis Pasteur, Strasbourg, France

7 Service de Réanimation Médico-Chirurgicale, Hôpital Louis Mourier, Colombes, France; Univ Paris Diderot, UMRS 1123, Paris, France

8 Service de Réanimation Polyvalente, CH de St Brieuc, St Brieuc, France

9 Service de Réanimation Médicale, CHU de Poitiers, Poitiers, France

10 Service de Réanimation médico-chirurgicale, CHI de Poissy-Saint Germain en Laye, Poissy, France

ABSTRACT

Introduction

Little is known about the outcome of prolonged hypoglycemic encephalopathy. The objective of this study was to investigate causes, initial consequences, vital and functional long-term prognosis of patients admitted in an Intensive Care Unit (ICU) with prolonged neurological manifestations related to obvious hypoglycemia.

Methods

Retrospective study conducted in patients hospitalized from July 1, 2004, to July 1, 2014, in 9 polyvalent ICU. Patients were adults admitted to the ICU with a Glasgow Coma Score < 8 due to hypoglycemia and persistent consciousness disorders after normalizing blood glucose levels. Patients with possible other causes of consciousness disorders, previous cognitive disorders, hypothermia < 35°C or circulatory arrest within 24 hours after ICU admission, were excluded. Follow-up phone call was used to determine the functional outcome using modified Rankin Scale at one-year minimum (mRS) with mRS 0-3 defining good and mRS 4-6 poor outcomes.

Results

49 patients (27 male) were included. Median age was 55 years. Causes of hypoglycemia were various, mainly including insulin or oral antidiabetics abuse (65%) and neuroendocrine carcinoma (16%). Major part of patients (59%) were diabetics. The median length of ICU stay was 11 [5.5 – 17] days. Thirty-one (63%) patients had a poor outcome at one-year follow-up and twenty (41%) patients died in the ICU. Forty-five (92%) underwent brain imaging and 25 (56%) were normal. Twenty-two (45%) patients underwent therapeutic limitation, primarily due to no hope for improvement expected (86 %). On multivariate analysis, only low mRS prior to ICU admission (OR=2.6; 95% CI = 1.1 to 6.3; $P=.03$) and normal brain imaging (OR=7.1; 95% CI 1.1 to 44; $P=.03$) were significantly predictive of outcome. All patients (n=15) who stayed hypoglycemic 480 minutes or more evolved poorly.

Conclusion

Poor outcome was observed in about 60 % of this population of hypoglycemic encephalopathy. Some patients can recover satisfactorily over time though we did not identify any robust factor of good outcome.

Introduction

Hypoglycemia is a common disorder, especially observed in diabetic patients. Neurological manifestations of hypoglycemia are wide and non-specific including confusion, seizures, focal neurological deficits, stupor and sometimes coma¹⁻³. Neurological deficits are usually fully reversible and non-life-threatening in case of short duration hypoglycemia⁴. Although currently ill-defined, the hypoglycemic encephalopathy, which occurs during deep and/or prolonged hypoglycemia, is a sustained comatose state. Seizures and other neurological deficits may also be observed. The short and long term evolution of hypoglycemic encephalopathy, from full recovery to persistent vegetative state, remains yet poorly understood^{1,2,5}. Several studies tried to identify prognosis factors but were limited by small sample size and/or short follow-up period^{1,2}. The hypoglycemic encephalopathy has been demonstrated to induce early lesions of the internal capsule that are secondarily spreading at the white matter^{6,7}. Their prognostic value is debated due to the variability of the lesions⁷ and the absence of correlation between severity of imaging lesions and patient prognosis^{1,6-8}. The objective of this multicenter study was to study causes, initial consequences, and the vital and functional long term prognosis of patients admitted to the ICU with prolonged neurological manifestations related to obvious hypoglycemia.

Patients and methods

Study participants

We evaluated the data of patients admitted and treated in the ICU from July 1, 2004 to July 1, 2014 for prolonged hypoglycemic encephalopathy. Fifteen French adult ICUs were invited to participate in the study in September 2012. At each participating ICU, one investigator from the medical staff was responsible for identifying the patients, collecting their data, and contacting them for follow-up news at least one year after the ICU admission. The diagnosis of prolonged hypoglycemic encephalopathy was considered in all patients > 18 years old admitted in the ICU with 1) a Glasgow Coma Score lower than 8 on presentation, 2) hypoglycemic etiology of coma confirmed or highly likely with at least one measurement of blood glucose concentration < 0.5 g/l on presentation, and 3) persistent consciousness disorders after normalizing blood glucose levels defined as persistent Glasgow Coma Score lower than 8 at least up to 24 hours after ICU admission. Patients with possible other causes of consciousness disorders, previous cognitive disorders, hypothermia < 35°C or circulatory arrest within 24 hours after ICU admission, or refusal to use their data were excluded.

Data collection

General data included comorbidities, medical history, clinical findings, prehospital and admission blood glucose levels, acute physiological score (SAPS II), need for and duration of mechanical ventilation, results of electroencephalogram (EEG), brain imaging, evoked potentials if any, main complications and length of ICU stay, decisions to withhold or withdraw care. Morbidity and mortality on ICU discharge were also recorded. The degree of disability was estimated with the modified Rankin Scale (mRS) before hospitalization, at ICU discharge,

and, if available, at least one year after ICU discharge⁹. The functional outcome was dichotomized into good (mRS 0 to 3) and poor (mRS 4 to 6). To obtain these data, local investigators had to contact the patient after sending previous information and consent form.

Statistical methods

Descriptive results of continuous variables were expressed as mean and standard deviation or as median and interquartile range, depending on the normality of their distribution. Variables were tested for their association with prognosis by using Pearson's chi-squared test for categorical data and Mann-Whitney *U* test for numerical data. A multiple stepwise logistic regression model was established with any covariate with univariate significance of *P* value less than 0.10 eligible for inclusion in the model. The model was then further calibrated through Hosmer-Lemeshow testing.

Ethical considerations

The study was approved by the Ethics Committee of the French Language Society of Critical Care Medicine. According to French law on non-interventional and retrospective studies, patients received information about the study and non-opposition to their participation in the study was sought.

Results

Among the 15 ICUs invited to participate, one reported that no patients fulfilled the inclusion criteria; nine admitted in the study period at least one patient that fulfilled the inclusion criteria and five provided no information. Seventy-three patients were eligible and a total of 49 patients were finally included (Figure 1). Their main characteristics are displayed in Table 1.

Figure 1: Flow-chart

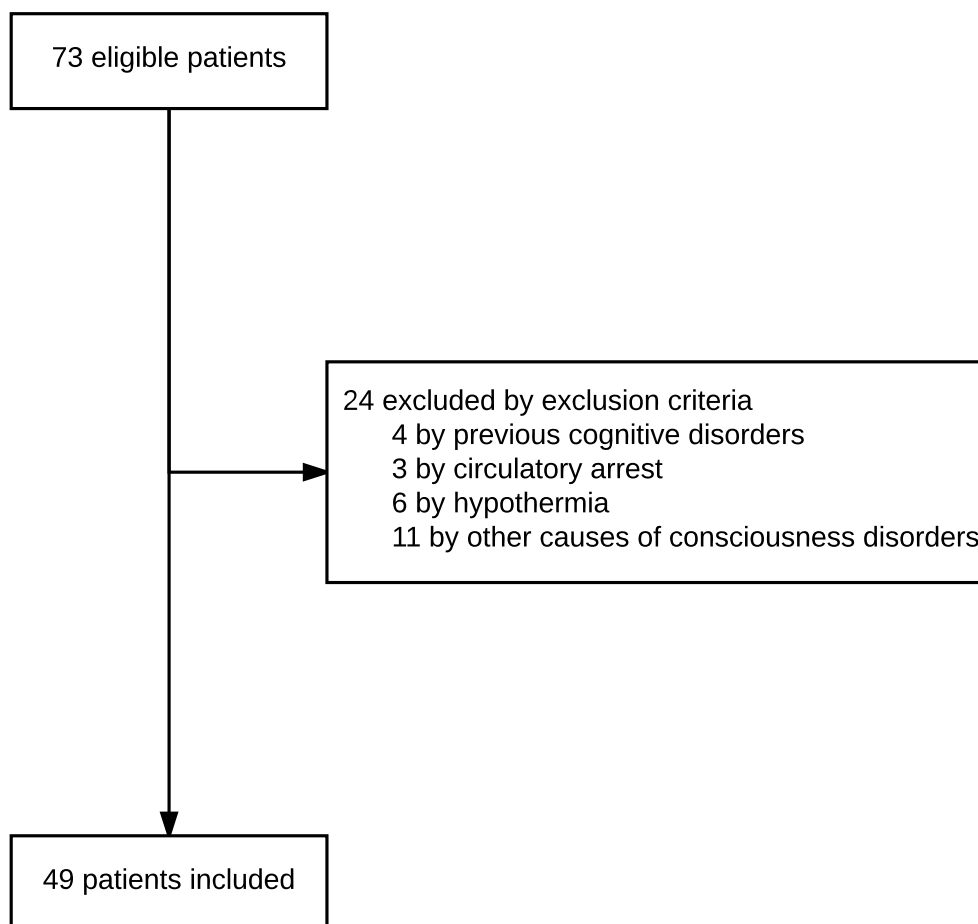


Table 1: Baseline characteristics and outcome of hypoglycemic encephalopathy patients.

	All (n=49)	Good outcome (mRS≤3) (n=18)	Poor outcome (mRS>3) (n=31)	p value
Male	27 (55)	9 (50)	18 (58)	0.28
Age, years	55 [44 – 70]	52 [39 – 64]	56 [45 – 71]	0.11
Chronic alcohol abuse	17 (35)	5 (28)	12 (39)	0.23
Diabetes	29 (59)	8 (44)	21 (68)	0.01
SAPS II	55 [49 – 60]	54 [44 – 61]	55 [50 – 60]	0.75
Current mRS prior to ICU admission	1 [0 – 2]	0 [0 – 1]	1 [0 – 2]	0.03
Etiology				
Insulin and/or oral antidiabetics	32 (65)	12 (67)	20 (65)	
Neuroendocrine carcinoma	8 (16)	2 (11)	6 (19)	
Alcohol abuse	2 (4)	1 (6)	1 (3)	0.89
Adrenal insufficiency	1(2)	1 (6)	0 (0)	
Unknown	6 (12)	2 (11)	4 (13)	
Initial glycemia, g/l	0.21 ± 0.02	0.22 ± 0.03	0.20 ± 0.02	0.51
Glycemia on ICU admission, g/L	1.01 ± 0.58	1.05 ± 0.16	1.50 ± 0.44	0.45
GCS				
Initial	4 ± 1	4.2 ± 0.2	3.9 ± 0.3	0.45
After glycemia normalization	5 ± 1	4.8 ± 0.4	4.8 ± 0.2	0.89
Seizures,	8 (16)	6 (33)	2 (6)	<0.001
Temperature, °C				
Initial	36.6 ± 0.2	36.7 ± 0.3	36.7 ± 0.1	0.91
Highest during first 24 hours	37.9 ± 0.8	37.7 ± 0.2	38.0 ± 0.2	0.36
Initial arterial pH	7.38 ± 0.08	7.36 ± 0.03	7.40 ± 0.01	0.23
Initial lactate level, mmol/L	2.54 ± 0.67	3.23 ± 0.36	2.1 ± 0.35	0.17
Time to final glycemia normalization, min	180 [60 – 705]	480 [120 – 720]	180 [67 – 630]	0.78
Mechanical ventilation	46 (94)	16 (89)	30 (97)	0.55
Length of mechanical ventilation, days	7 [3 – 12]	4.5 [2 – 8]	8 [6 – 13]	0.08
Normal EEG (n=34)	1(3)	1 (10)	0 (0)	0.37
Normal brain imaging (n=45)	25 (55)	13 (72)	12 (44)	0.009
Acquired ICU complications				
Pneumonia	25 (51)	8 (44)	17 (55)	0.28
Septic shock	8 (16)	3 (17)	5(16)	0.78
ICU length of stay, days	11 [5.5 – 17]	8 [4 – 14]	11 [7 – 17]	0.57

Values are n (%), mean ± SD or median [IQR]

GCS: Glasgow coma score

SAPS II: Simplified Acute Physiological Score (version II)

Forty-one patients (84%) were hospitalized in the ICU within the first 24 hours after the presumed onset of hypoglycemia and the eight remaining patients between 24 and 48 hours. Insulin (n=26), oral antidiabetics (n=5) or both (n=1) were the cause of hypoglycemia in two-thirds of cases. Among the 46 patients who underwent mechanical ventilation, 10 (22%) were not sedated. The most frequent type of sedation was a combination of midazolam and sufentanyl for 14 patients (39%). Among other patients, 9 (25%) were sedated by propofol, 7 (19%) by the association of midazolam and fentanyl and 6 (17%) by midazolam only. Upon ICU admission, 27 patients (55%) were still hypoglycemic (glycemia <0.9 g/L).

Forty-five patients (92%) underwent brain imaging, 20 and 25 of them using MRI and CT scan respectively. Most brain imaging (n=24, 53%) were performed on ICU admission with a median of 0 day [0 – 5.5] (table 2). Imaging was considered as normal in 25 patients (56%). However, normal brain CT scans were significantly more frequent than normal MRIs ($P<.001$). In the 20 patients with abnormal imaging, lesions were bilateral in 16 of them. The most frequent abnormalities were located in the cortex (17%), the basal ganglia (15%) and the white matter (15%).

Table 2: Type and results of imaging.

	All (n=49)	Good outcome (mRS≤3) (n=18)	Poor outcome (mRS>3) (n=31)	p value
CT-scan	25	10	15	0.15
<i>Localization or type of lesions</i>				
No lesion		10	13	0.5
Unilateral		0	1	1.0
Bilateral		0	1	1.0
Cortex		0	0	1.0
Basal ganglia		0	0	1.0
White matter		0	0	1.0
Ischemia		0	1	1.0
Edema		0	1	1.0
MRI	20	5	15	0.15
<i>Localization or type of lesions</i>				
No lesion		1	1	0.45
Unilateral		1	2	0.55
Bilateral		3	12	0.55
Cortex		2	7	1.0
Basal ganglia		2	6	1.0
White matter		2	6	1.0
Ischemia		1	4	1.0
Edema		0	2	1.0
No imaging	4	3	1	0.15

Data expressed in numbers

CT : computed tomography

MRI : magnetic resonance imaging

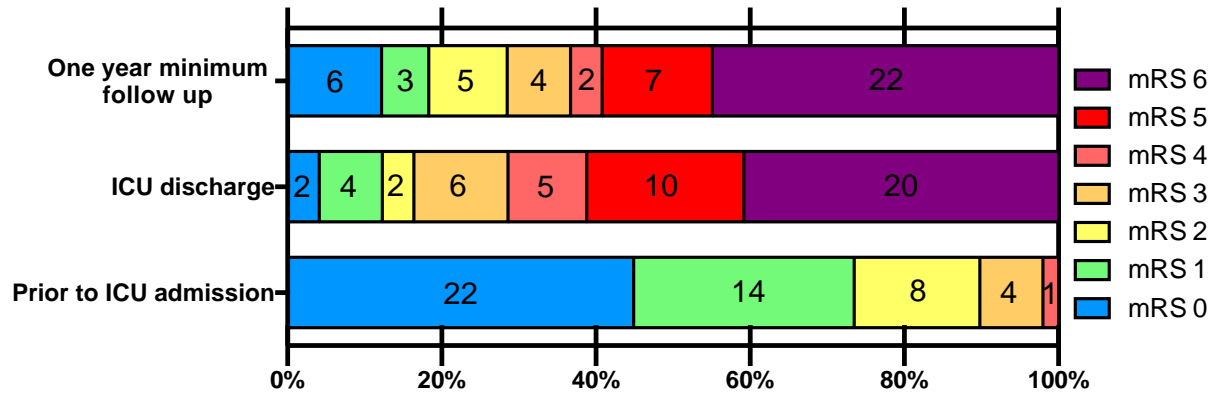
EEG was performed in 34 patients (69%). Only one patient displayed a normal exam. The most frequently reported abnormality was a slowed brain electrical activity (62% in the good outcome group and 89% in the poor outcome group, $P=.41$).

Care withholding was decided for 11 patients (22%) after a median ICU stay of 7 days [6 – 13] and care withdrawing was secondarily decided for 2 of them (18%). Among the remaining patients, care withdrawing decision was taken primarily for 11 patients (22%) after a median ICU stay of 11 days [6 – 15]. No case of therapeutic limitation was observed in the patients who reached a good outcome. Motivations included no hope for improvement (86%), expected limited quality of life (36%), expected limited autonomy (27%), heaviness of comorbidities and medical history (23%), severity of ICU complications (14%) and family request (9%). Six patients (27%) who underwent care withholding, including 2 ultimate care withdrawal survived to ICU discharge with a final poor outcome (mRS=5).

Twenty patients (41%) died during ICU hospitalization at a median time of 10 days [7 – 16] after admission, in relation to therapeutic limitations (n=13, 65 %), respiratory distress (n=3, 15 %), a sudden cardiac arrest (n=2, 10 %), and a brain death (n=2, 10 %). Twenty-nine (59%) surviving patients were followed after ICU discharge with a median follow-up of 1016 days [394 – 3032].

As shown in figure 2, there was a marked decline in functional status between admission and ICU discharge with a median increase in mRS of 4 [2 – 5]. At one-year follow up, 18 patients (37%) displayed a good outcome with a median decrease in mRS of -1.5 [-2 – 0] as compared with ICU discharge. Among survivors with poor outcome at ICU discharge (n=15), one died 10 months later and six improved their outcome at one-year follow-up with a median decrease in mRS of -2 [-2.5 – -1.75] including five patients who finally reached the good outcome group. Among the patients with good outcome at ICU discharge, one died, seven further improved their outcome at one year with a median decrease in mRS of -2 [-2.0 – -1.0], whereas one patient deteriorated while remaining in the good outcome group (from mRS 1 to 2).

Figure 2: Distributions of modified Rankin Scale (mRS) prior to ICU admission, at ICU discharge and at one-year follow-up.

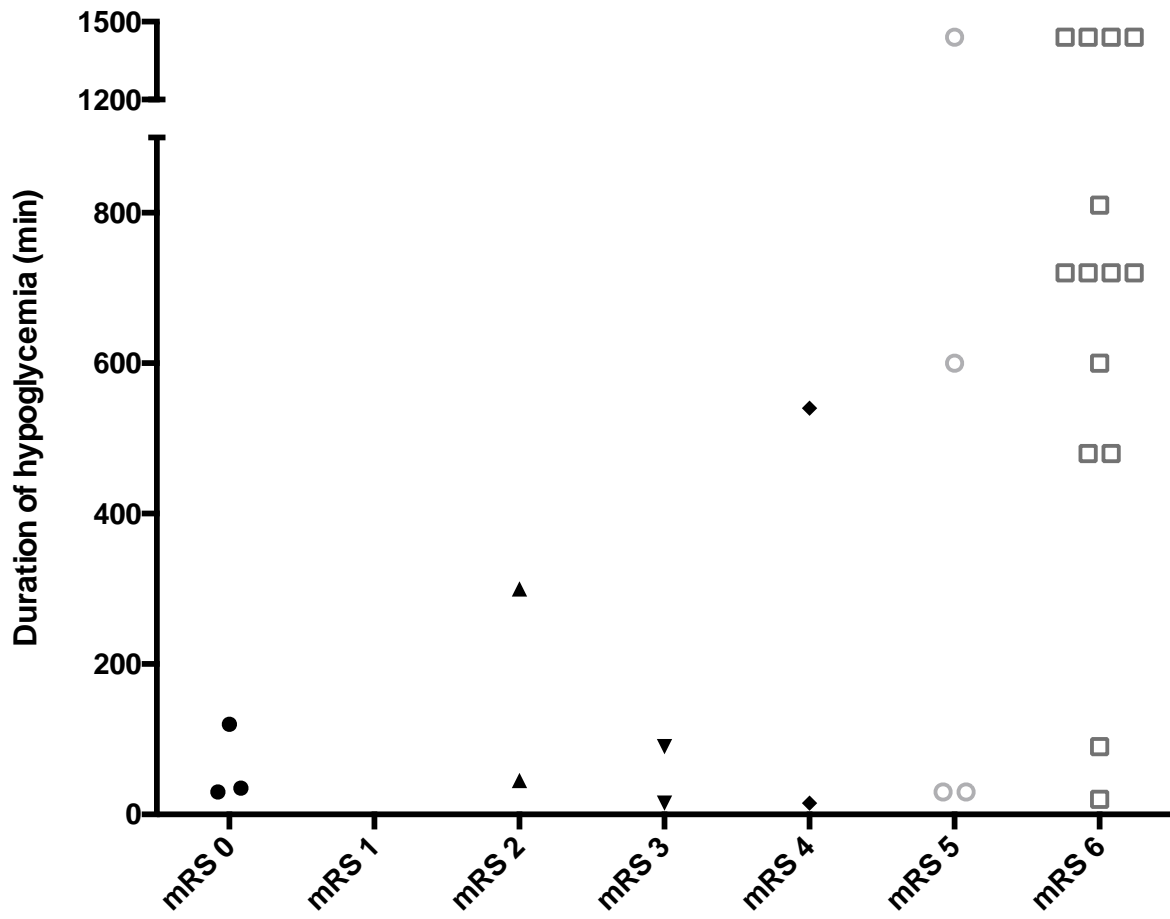


Values are expressed in n

Univariate analysis (Table 1) showed that diabetes, low mRS prior to ICU admission, short duration of hypoglycemia, onset of seizures, and a normal brain imaging were associated with a better one-year outcome. Topography of the lesions did not display any prognostic value.

On multivariate analysis, only low mRS prior to ICU admission (OR=2.6; 95% CI 1.1 to 6.3; $P=.03$) and normal brain imaging (OR=7.1; 95% CI 1.1 to 44; $P=.03$) remained significantly predictive of outcome. The duration of hypoglycemia was not entered in the statistical analysis since values were unknown in 22 patients. However, as displayed in figure 3, all patients who remained hypoglycemic 480 minutes or more evolved poorly while only five out of 12 patients with exposition time to hypoglycemia below 300 minutes had a good outcome ($P<.006$).

Figure 3: Modified Rankin Scale (mRS) at one-year follow-up according length of hypoglycemia. Data were lacking for 22 patients.



Discussion

In this multicenter study, we identified 49 patients hospitalized in several ICUs for a prolonged hypoglycemic encephalopathy over 10 years. Overall prognosis was poor, since 20 patients (41%) died in the ICU and 31 patients (63%) displayed a poor outcome at one-year follow up. Noteworthy, six patients who were discharged from hospital with poor functional status improved their mRS at one-year follow-up, including five who reached the good outcome group. Seeking to identify predictive variables of long-term outcome useful in daily practice, we found that low mRS prior to ICU admission and absence of abnormalities on first brain imaging were significantly, although not strongly, predictive of good outcome. Finally, the outcome of all patients with a long hypoglycemic duration was poor.

Available published data on prognosticators in prolonged hypoglycemic encephalopathy are based on cases series with a limited number of patients. To our knowledge, this study has the largest population of prolonged hypoglycemic encephalopathy requiring ICU hospitalization. Ikeda *et al.* published a retrospective study of 165 patients to find predictors of one-week good outcome in hypoglycemic encephalopathy². They included also patients with “hypoglycemic consciousness disturbance” which regained consciousness immediately after glucose administration while our population was only constituted of severe patients requiring ICU because of a persistent coma over 24 hours. Furthermore, one-week follow-up was probably too short to fully evaluate this pathology. The retrospective study by Witsch *et al.*¹ included 15 patients from three centers with similar overall population’s characteristics regarding age, sex ratio, initial blood glucose levels, clinical severity and etiology than ours. Six of them died, two were lost to follow-up, five had a long-term good outcome and two had a poor outcome. These

outcomes are consistent with the findings of the present study. However, the series was too small to identify predictive factors of the final outcome.

As already known, hypoglycemic encephalopathy is more common in diabetic patients and diabetes was associated with poor outcome in univariate, but no longer in multivariate analysis. These data are consistent with findings of previous studies^{1,2,7,8}. They may be explained by a defective glucose counter-regulation in type-1 diabetic patients caused by frequent hypoglycemic episodes called “hypoglycemia-associated autonomic failure”. Symptoms due to the lack of glucose appear later and predispose to hypoglycemic encephalopathy¹⁰.

Duration of hypoglycemia was a significant predictor of outcome in univariate analysis, but was not included in the multivariate analysis due to several missing data. For many patients, time between hypoglycemia onset and first glucose administration was impossible to precisely assess. This length was only available in 27 patients (55%). Interestingly, a prolonged hypoglycemia was significantly associated with poor outcome, so that in our study, all patients who underwent hypoglycemia equal or more than 480 minutes had a poor outcome at one-year follow-up (n=15). Furthermore, most of them (n=12, 80%) were dead at one-year follow-up, all but one died during ICU stay (figure 2). In the paper by Ikeda *et al.*², a similar relationship was observed with a cut-off time for no good prognosis about 48 h of hypoglycemia, which is longer than in the present study. These differences may be explained by both different good outcome criteria and very earlier outcome assessment than in the present study. Nevertheless, both studies strongly suggest that duration of hypoglycemia should be a major determinant of outcome.

Occurrence of seizures, most of them being observed early, was identified as a factor of good prognosis in univariate analysis. This issue has not been studied in the previous main hypoglycemic encephalopathy series^{1,2}. Our findings are not consistent with the results of a recent rodent hypoglycemic model study showing that seizures and especially their frequency were associated with increased mortality¹¹. Interestingly, a retrospective study about 425 patients with subarachnoid hemorrhage found that patients who presented early-onset seizures had a final good outcome, despite initial poor mRS¹². Whatever the explanation of our findings, early onset seizures should not be considered at least as adding more clinical severity in prolonged hypoglycemic encephalopathy.

Brain imaging has been evaluated as a prognosis tool^{6-8,13-16}. In 2006, Yanagawa *et al.* published a case explaining how MRI had been useful to predict awakening and sequelae of their patient who underwent hypoglycemic encephalopathy¹³. In 2012, Johkura *et al.* prospectively studied early diffusion MRI as predictor of short-term outcome in 36 patients with hypoglycemic encephalopathy⁶. Absence of lesions on the first early diffusion MRI was associated with good outcome. Conversely, Witsch *et al.* did not find any prognostic value in imaging but this retrospective study recruited 15 patients, of them only three had MRI¹. In the present study, lesion localization at first imaging (including MRI and CT-scan) was not predictive of outcome but normal early imaging which was mostly observed in brain CT-scans was considered as a factor of good outcome.

In contrast to Ikeda *et al.*², the initial serum glucose concentration, the body temperature during hypoglycemia and the blood lactate concentration were not related to the final patient outcome in our study. This discrepancy may be explained by several reasons. Ikeda *et al.*² defined good and poor outcomes groups using Glasgow Outcome Scale (GOS) and poor outcome included

patients with GOS from 1 to 4. Thereby, patients with moderate disability but independent in daily living were considered as poor outcome patients, while they would have been included in our good outcome group. Furthermore, even if Ikeda *et al.* included 165 patients, lactate measurement was available in only 19 patients².

Care withholding was decided in 45% of our patients (n = 22) and all of them further displayed a poor outcome. Decision was taken in 7 patients (32%) within one week after ICU admission, with a minimal time of 2 days (n=1). No published data are currently available on therapeutic limitation in hypoglycemic encephalopathy. Decisions of therapeutic limitation were clearly based on the clinical severity of neurological insult and the expected absence of significant improvement with time. Similar reasoning is usual in hypoxic encephalopathy. However, mechanisms of brain damage are different^{17,18}, so that clinical prognostic tools used for decades in hypoxic encephalopathy have yet to be validated in hypoglycemic encephalopathy. Noteworthy, 6 patients (27%) who underwent care withholding, including two who ultimately underwent care withdrawal, survived on ICU discharge. However, their one-year outcome was very poor (mRS=5 for all of them), suggesting that therapeutic limitations were not inconsistent. On the other hand, the expected time for clinical improvement seems to be long as five patients discharged from the ICU with mRS > 3 improved enough to be in the good outcome group one year later. Together, these findings suggest that decisions to withhold or withdraw care should not be taken soon after ICU admission.

Our retrospective study has several limitations. Several data such as duration of hypoglycemia were missing. Selection biases cannot be excluded regarding the non-responding invited ICU centers. Furthermore, initial glycemia was mostly assessed (94%) using capillary glucometers that are less reliable than lab measurements using blood venous samples. Our population was

small due to the scarcity of this disease and a larger population would have allowed a more robust multivariate analysis. But, to the best of our knowledge, this is the largest available multicenter series of prolonged hypoglycemic encephalopathy with an evaluation at least one-year after ICU discharge.

Conclusion

This multicenter study confirms that prolonged hypoglycemic encephalopathy is a severe condition leading to a poor long-term outcome. While a long duration of hypoglycemia seemed to be associated with one-year poor prognosis, we did not identify any robust factor of good outcome. However, some patients with severe impairment at ICU discharge may improve later, suggesting that therapeutic limitation should not be decided early. Finally, the present findings offer prognostic hypotheses with regard to duration of hypoglycemia and brain imaging that deserve further confirmation in larger prospective studies.

References

1. Witsch J, Neugebauer H, Flechsenhar J, Jüttler E. Hypoglycemic encephalopathy: a case series and literature review on outcome determination. *J Neurol.* 2012;259(10):2172-2181. doi:10.1007/s00415-012-6480-z.
2. Ikeda T, Takahashi T, Sato A, et al. Predictors of outcome in hypoglycemic encephalopathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;101(2):159-163. doi:10.1016/j.diabres.2013.05.007.
3. Cryer PE. Mechanisms of sympathoadrenal failure and hypoglycemia in diabetes. *J Clin Invest.* 2006;116(6):1470-1473. doi:10.1172/JCI28735.
4. Group IHS. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(8):1583-1591. doi:10.2337/dc15-0279.
5. Yokoi S, Yasui K, Hasegawa Y, Kasai T, Inagaki A, Sobue G. A case of hypoglycemic coma with good outcome despite sustained unconsciousness and widespread leukoencephalopathy. *Rinshō Shinkeigaku Clin Neurol.* 2013;53(9):724-727.
6. Johkura K, Nakae Y, Kudo Y, Yoshida TN, Kuroiwa Y. Early Diffusion MR Imaging Findings and Short-Term Outcome in Comatose Patients with Hypoglycemia. *Am J Neuroradiol.* 2012;33(5):904-909. doi:10.3174/ajnr.A2903.
7. Ma J-H, Kim Y-J, Yoo W-J, et al. MR imaging of hypoglycemic encephalopathy: lesion distribution and prognosis prediction by diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology.* 2009;51(10):641-649. doi:10.1007/s00234-009-0544-5.
8. Kang EG, Jeon SJ, Choi SS, Song CJ, Yu IK. Diffusion MR Imaging of Hypoglycemic Encephalopathy. *Am J Neuroradiol.* 2010;31(3):559-564. doi:10.3174/ajnr.A1856.

9. Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke*. 1988;19(12):1497-1500. doi:10.1161/01.STR.19.12.1497.
10. Terpstra M, Moheet A, Kumar A, Eberly LE, Seaquist E, Öz G. Changes in Human Brain Glutamate Concentration during Hypoglycemia: Insights into Cerebral Adaptations in Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Type 1 Diabetes. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(5):876-882. doi:10.1038/jcbfm.2014.32.
11. Maheandiran M, Mylvaganam S, Wu C, et al. Severe hypoglycemia in a juvenile diabetic rat model: presence and severity of seizures are associated with mortality. *PloS One*. 2013;8(12):e83168. doi:10.1371/journal.pone.0083168.
12. Fung C, Balmer M, Murek M, et al. Impact of early-onset seizures on grading and outcome in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2015;122(2):408-413. doi:10.3171/2014.10.JNS14163.
13. Yanagawa Y, Isoi N, Tokumaru AM, Sakamoto T, Okada Y. Diffusion-weighted MRI predicts prognosis in severe hypoglycemic encephalopathy. *J Clin Neurosci*. 2006;13(6):696-699. doi:10.1016/j.jocn.2005.02.027.
14. Lo L, Tan CHA, Umapathi T, Lim CC. Diffusion-Weighted MR Imaging in Early Diagnosis and Prognosis of Hypoglycemia. *Am J Neuroradiol*. 2006;27(6):1222-1224.
15. Chan R, Erbay S, Oljeski S, Thaler D, Bhadelia R. Case report: hypoglycemia and diffusion-weighted imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 2003;27(3):420-423.
16. Ohshita T, Imamura E, Nomura E, Wakabayashi S, Kajikawa H, Matsumoto M. Hypoglycemia with focal neurological signs as stroke mimic: Clinical and

neuroradiological characteristics. *J Neurol Sci.* 2015;353(1-2):98-101.
doi:10.1016/j.jns.2015.04.015.

17. Auer RN, Hugh J, Cosgrove E, Curry B. Neuropathologic findings in three cases of profound hypoglycemia. *Clin Neuropathol.* 1989;8(2):63-68.

18. Auer RN. Progress review: hypoglycemic brain damage. *Stroke.* 1986;17(4):699-708.
doi:10.1161/01.STR.17.4.699.

TROISIÈME PARTIE :

CONCLUSION

Conclusion

Notre étude multicentrique rétro-prospective permet de confirmer la gravité de l'encéphalopathie hypoglycémique. La majorité des patients inclus évoluaient défavorablement à 1 an et 20 patients décédaient au cours de leur hospitalisation en réanimation. Sur ce point, nos données sont conformes à celles de la littérature (31,32).

Une des grandes problématiques de l'encéphalopathie hypoglycémique réside dans sa faible fréquence de survenue. Alors que les épisodes d'hypoglycémies brèves ou peu profondes sont fréquents, surtout chez les patients diabétiques, l'encéphalopathie hypoglycémique pourrait être assimilée à une maladie rare. Afin de pouvoir inclure les 49 patients de notre étude, nous avons effectué un recueil rétrospectif échelonné sur 10 ans dans 9 réanimations françaises. Nous avons décidé de retenir des critères d'inclusion et d'exclusion très stricts au risque de réduire drastiquement notre effectif afin d'éviter au maximum les biais de confusion. Malgré cela, nous avons le plus important effectif d'encéphalopathies hypoglycémiques sévères nécessitant une prise en charge en réanimation (31). Il est évident qu'un effectif plus large permettrait d'apporter plus de poids aux conclusions retrouvées dans notre étude. Cela nécessiterait un travail avec un nombre de centres plus important tant il nous paraît compliqué d'élargir la période de recueil à plus de dix années.

La littérature concernant les encéphalopathies hypoglycémiques prolongées nécessitant une prise en charge en réanimation est quasi inexistante. La littérature existante, essentiellement asiatique, est principalement constituée de « case report » ou de séries de cas (31,33–35,37–39). Le peu d'autres travaux est limité par un faible effectif et/ou par une durée de suivi réduite (une semaine) (31,32). Dans notre travail, nous avons identifié plusieurs cas d'améliorations

survenant après la sortie de réanimation, permettant à plusieurs patients de rejoindre le groupe « bon pronostic » à un an. Ainsi, une durée de suivi d'une semaine ne nous paraît absolument pas adaptée à cette pathologie.

Ikeda et al. (32) intégrait dans son travail une population de 165 patients, mais celle-ci était constituée de nombreux cas de « troubles de conscience hypoglycémiques » récupérant immédiatement dès l'administration de glucose. Ces cas doivent, à notre avis, être totalement dissociés des cas d'encéphalopathies hypoglycémiques sévères compte tenu d'une évolution, à court et long terme, radicalement différente.

C'est dans ce contexte scientifique peu développé que notre étude se situe. Il est alors aisément compréhensible que le pronostic de ces patients soit à ce jour encore mal connu, a fortiori à long terme.

Parmi les résultats significatifs de notre étude, une longue durée d'hypoglycémie semble être très fortement associée à un mauvais pronostic à 1 an. Ce résultat est grevé par de nombreuses données manquantes expliquées par plusieurs paramètres. Premièrement, les données concernant l'hypoglycémie ont été récoltées rétrospectivement et dans des centres différents. Il s'agit d'un risque inhérent au travail rétrospectif. Deuxièmement, la durée de l'hypoglycémie est une donnée très difficile à obtenir de manière fiable. Nous avons décidé d'exclure de l'analyse plusieurs données non vérifiables et nous avons pris le parti de ne pas attribuer, comme cela est fait dans certains travaux de la littérature (31), des durées d'hypoglycémies approximatives pour les patients dont l'heure et la date de survenue de l'hypoglycémie n'étaient pas certaines (31). Une étude prospective à plus grand effectif permettrait probablement de conforter plus significativement notre résultat.

Les facteurs prédictifs de bon pronostic retrouvés dans notre étude tels que la normalité de la première imagerie cérébrale réalisée ou encore un score de Rankin modifié bas avant admission en réanimation peuvent être utiles en pratique quotidienne afin d'éclairer le clinicien sur les chances de récupération de ses patients. Bien qu'il ne s'agisse pas de facteurs pronostiques puissants, ils peuvent trouver leur utilité dans ce contexte scientifique maigre.

L'apport de l'imagerie par résonance magnétique comme outil pronostique des encéphalopathies hypoglycémiques fait l'objet d'une grande partie de la littérature existante (34–38), mais certains travaux préliminaires ont permis de conclure au fait que la sévérité des lésions à l'imagerie n'entachait en rien le pronostic des patients (31,34,35,39). La totalité de ces études a donc permis de démontrer la difficulté de considérer l'IRM comme outil pronostique fiable compte tenu de la variabilité des atteintes retrouvées dans les différents travaux. Nos résultats vont également dans ce sens, mais une étude à large effectif centrée sur l'imagerie permettrait peut-être d'identifier des facteurs pronostics. Cependant, l'absence d'anomalie sur la première imagerie cérébrale réalisée semble être de bon pronostic.

La limitation thérapeutique apparaît dans notre étude comme étant le facteur pronostic majeur des patients présentant une encéphalopathie hypoglycémique et il n'existe actuellement pas d'autres données publiées abordant ce sujet. Cela n'est évidemment pas une décision incohérente compte tenu du mauvais pronostic global de ces patients. Cependant, dans notre étude, plusieurs limitations ont été prises dans un délai très rapide, inférieur à une semaine avec un minimum de 2 jours suivant l'admission en réanimation. Ceci nous semble être moins raisonnable compte tenu des cas, retrouvés dans notre travail, d'amélioration suivant la sortie de réanimation suggérant une longue durée d'évolution de la pathologie.

Plusieurs éléments limitent notre travail. Bien que peu nombreuses dans notre étude, les données manquantes constituent un biais inhérent aux études rétrospectives. Plusieurs réanimations françaises n'ont pas répondu à nos nombreuses relances ne permettant pas d'exclure un biais de sélection. Cependant, nous pouvons être amenés à penser que ces centres non répondeurs ne disposaient probablement pas de cas respectant nos critères d'inclusion, ou alors en très petite quantité compte tenu de la relative rareté de la maladie.

Un biais de mesure est possible. Notre étude se base essentiellement sur la glycémie à la prise en charge médicalisée (Service Mobile d'Urgence et de Réanimation le plus souvent) et ces glycémies ont été obtenues pour leur plus grande majorité à l'aide d'appareils à glycémie capillaire. Cette méthode n'est pas dénuée d'inconvénients, mais constitue à l'heure actuelle la principale méthode utilisée en préhospitalier. Les seules glycémies, artérielles ou veineuses, retrouvées dans notre étude ont été obtenues chez des patients dont la première mesure glycémique a été faite en laboratoire au milieu hospitalier, notamment parce que l'hypoglycémie n'était pas le premier diagnostic envisagé. Au regard de la littérature, il s'agit également de la méthode utilisée par tous les autres auteurs. Nos résultats concernant la glycémie peuvent donc facilement être confrontés à ceux des précédents travaux.

À notre connaissance, notre travail comporte la plus grande population d'encéphalopathies hypoglycémiques sévères nécessitant une prise en charge en réanimation. La durée de suivi des patients est une des plus importantes de la littérature avec un minimum de 1 an pour tous les patients survivant à la réanimation. Les résultats de notre étude offrent des hypothèses pronostiques, notamment concernant la durée de l'hypoglycémie ainsi que l'imagerie cérébrale, et constitue de réelles pistes pour des explorations supplémentaires, notamment au cours de travaux prospectifs à larges effectifs.

Références bibliographiques des parties 1 et 3 :

1. Cariou B, Fontaine P, Eschwege E, Lièvre M, Gouet D, Huet D, et al. Frequency and predictors of confirmed hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus patients in a real-life setting: results from the DIALOG study. *Diabetes Metab.* 2015 Apr;41(2):116–25.
2. Whipple AO. Islet Cell Tumours of Pancreas. *Can Med Assoc J.* 1952 Apr;66(4):334–42.
3. Sakel M. The methodical use of hypoglycemia in the treatment of psychoses. 1937. *Am J Psychiatry.* 1994 Jun;151(6 Suppl):240–7.
4. Baker AB. Cerebral damage in hypoglycemia. *Am J Psychiatry.* 1939 Jul 1;96(1):109–27.
5. Auer RN, Olsson Y, Siesjö BK. Hypoglycemic brain injury in the rat. Correlation of density of brain damage with the EEG isoelectric time: a quantitative study. *Diabetes.* 1984 Nov;33(11):1090–8.
6. Haydon PG. GLIA: listening and talking to the synapse. *Nat Rev Neurosci.* 2001 Mar;2(3):185–93.
7. Bélanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab.* 2011 Dec 7;14(6):724–38.
8. Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 Oct 25;91(22):10625–9.

9. Fonnum F. Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain. *J Neurochem.* 1984 Jan;42(1):1–11.
10. Bergles DE, Jahr CE. Glial contribution to glutamate uptake at Schaffer collateral-commissural synapses in the hippocampus. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1998 Oct 1;18(19):7709–16.
11. Danbolt NC, Chaudhry FA, Dehnes Y, Lehre KP, Levy LM, Ullensvang K, et al. Properties and localization of glutamate transporters. *Prog Brain Res.* 1998;116:23–43.
12. Anderson CM, Swanson RA. Astrocyte glutamate transport: review of properties, regulation, and physiological functions. *Glia.* 2000 Oct;32(1):1–14.
13. Norenberg MD, Martinez-Hernandez A. Fine structural localization of glutamine synthetase in astrocytes of rat brain. *Brain Res.* 1979 Feb 2;161(2):303–10.
14. Tsacopoulos M. Metabolic signaling between neurons and glial cells: a short review. *J Physiol Paris.* 2002 Jun;96(3–4):283–8.
15. Marcaggi P, Coles JA. Ammonium in nervous tissue: transport across cell membranes, fluxes from neurons to glial cells, and role in signalling. *Prog Neurobiol.* 2001 Jun;64(2):157–83.
16. Kvamme E, Roberg B, Torgner IA. Phosphate-activated glutaminase and mitochondrial glutamine transport in the brain. *Neurochem Res.* 2000 Oct;25(9–10):1407–19.
17. Yudkoff M, Nissim I, Daikhin Y, Lin ZP, Nelson D, Pleasure D, et al. Brain glutamate metabolism: neuronal-astroglial relationships. *Dev Neurosci.* 1993;15(3–5):343–50.

18. Had-Aissouni L, Ré D-B, Nieoullon A, Kerkerian-Le Goff L. Importance of astrocytic inactivation of synaptically released glutamate for cell survival in the central nervous system--are astrocytes vulnerable to low intracellular glutamate concentrations? *J Physiol Paris*. 2002 Jun;96(3-4):317-22.
19. Itoh Y, Esaki T, Shimoji K, Cook M, Law MJ, Kaufman E, et al. Dichloroacetate effects on glucose and lactate oxidation by neurons and astroglia in vitro and on glucose utilization by brain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Apr 15;100(8):4879-84.
20. Herrero-Mendez A, Almeida A, Fernández E, Maestre C, Moncada S, Bolaños JP. The bioenergetic and antioxidant status of neurons is controlled by continuous degradation of a key glycolytic enzyme by APC/C-Cdh1. *Nat Cell Biol*. 2009 Jun;11(6):747-52.
21. Bouzier-Sore A-K, Voisin P, Bouchaud V, Bezancon E, Franconi J-M, Pellerin L. Competition between glucose and lactate as oxidative energy substrates in both neurons and astrocytes: a comparative NMR study. *Eur J Neurosci*. 2006 Sep;24(6):1687-94.
22. Lovatt D, Sonnewald U, Waagepetersen HS, Schousboe A, He W, Lin JH-C, et al. The transcriptome and metabolic gene signature of protoplasmic astrocytes in the adult murine cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2007 Nov 7;27(45):12255-66.
23. Abdul-Rahman A, Siesjö BK. Local cerebral glucose consumption during insulin-induced hypoglycemia, and in the recovery period following glucose administration. *Acta Physiol Scand*. 1980 Oct;110(2):149-59.
24. Agardh CD, Folbergrová J, Siesjö BK. Cerebral metabolic changes in profound, insulin-induced hypoglycemia, and in the recovery period following glucose administration. *J Neurochem*. 1978 Nov;31(5):1135-42.

25. Norberg K, Siesjö BK. Oxidative metabolism of the cerebral cortex of the rat in severe insulin-induced hypoglycaemia. *J Neurochem.* 1976 Feb;26(2):345–52.
26. Sandberg M, Nyström B, Hamberger A. Metabolically derived aspartate--elevated extracellular levels in vivo in Iodoacetate poisoning. *J Neurosci Res.* 1985;13(4):489–95.
27. Pelligrino D, Siesjö BK. Regulation of extra- and intracellular pH in the brain in severe hypoglycemia. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 1981;1(1):85–96.
28. Agardh CD, Chapman AG, Nilsson B, Siesjö BK. Endogenous substrates utilized by rat brain in severe insulin-induced hypoglycemia. *J Neurochem.* 1981 Feb;36(2):490–500.
29. McILWAIN H. Glucose level, metabolism, and response to electrical impulses in cerebral tissues from man and laboratory animals. *Biochem J.* 1953 Nov;55(4):618–24.
30. Nemoto EM, Hoff JT, Severinghaus JW. Lactate uptake and metabolism by brain during hyperlactatemia and hypoglycemia. *Stroke J Cereb Circ.* 1974 Feb;5(1):48–53.
31. Witsch J, Neugebauer H, Flechsenhar J, Jüttler E. Hypoglycemic encephalopathy: a case series and literature review on outcome determination. *J Neurol.* 2012 Oct 1;259(10):2172–81.
32. Ikeda T, Takahashi T, Sato A, Tanaka H, Igarashi S, Fujita N, et al. Predictors of outcome in hypoglycemic encephalopathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013 Aug;101(2):159–63.
33. Yokoi S, Yasui K, Hasegawa Y, Kasai T, Inagaki A, Sobue G. A case of hypoglycemic coma with good outcome despite sustained unconsciousness and widespread leukoencephalopathy. *Rinshō Shinkeigaku Clin Neurol.* 2013;53(9):724–7.

34. Johkura K, Nakae Y, Kudo Y, Yoshida TN, Kuroiwa Y. Early Diffusion MR Imaging Findings and Short-Term Outcome in Comatose Patients with Hypoglycemia. *Am J Neuroradiol*. 2012 May 1;33(5):904–9.
35. Ma J-H, Kim Y-J, Yoo W-J, Ihn Y-K, Kim J-Y, Song H-H, et al. MR imaging of hypoglycemic encephalopathy: lesion distribution and prognosis prediction by diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology*. 2009 Oct 1;51(10):641–9.
36. Lo L, Tan CHA, Umapathi T, Lim CC. Diffusion-Weighted MR Imaging in Early Diagnosis and Prognosis of Hypoglycemia. *Am J Neuroradiol*. 2006 Jun 1;27(6):1222–4.
37. Yanagawa Y, Isoi N, Tokumaru AM, Sakamoto T, Okada Y. Diffusion-weighted MRI predicts prognosis in severe hypoglycemic encephalopathy. *J Clin Neurosci*. 2006 Jul;13(6):696–9.
38. Saji N, Ichiyama T, Tadano M, Shimizu H, Kawarai T, Kita Y, et al. Elderly case of prolonged hypoglycemic coma presenting with reversible magnetic resonance imaging changes. *Geriatr Gerontol Int*. 2010;10(4):331–3.
39. Kang EG, Jeon SJ, Choi SS, Song CJ, Yu IK. Diffusion MR Imaging of Hypoglycemic Encephalopathy. *Am J Neuroradiol*. 2010 Mar 1;31(3):559–64.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

THÈSE pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

DES Médecine Générale
DES Médecine Spécialisée

Présentée par : Mr Guillaume BARBARA
Né(e) le 13/01/1986 à NICE
Département : 06 Pays : FRANCE

SUJET DE LA THÈSE : (obligatoirement dactylographié ou collé)

Pronostic des encéphalopathies hypoglycémiques prolongées de réanimation

Date de soutenance : 7 octobre 2016

JURY PROPOSÉ : Président: Mr le Professeur Pierre Edouard BOLLAERT
Juges: Mr le Professeur Olivier ZIEGLER
: Mr le Professeur Sébastien GIBOT
: Mme le Docteur Aurélie CRAVOISY (1)

Afin d'envoyer des convocations à chacun des membres du jury, veuillez préciser l'adresse mail exacte des docteurs et professeurs hors université de Lorraine

(1)
(2)

VU

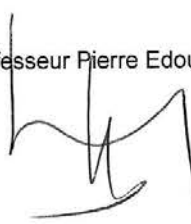
Pour ACCORD

NANCY, le 19 septembre 2016
Le Président de Thèse

NANCY, le
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Pierre Edouard BOLLAERT

Professeur Marc BRAUN



AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le

Le Président de l'Université de Lorraine

Professeur Pierre MUTZENHARDT



CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE

**POLE URGENCES & REANIMATION MEDICALE
SERVICE DE REANIMATION MEDICALE**



Pr Pierre-Edouard BOLLAERT
Chef de service
Secrétariat : 33 (0)3 83 85 14 94
E-mail : e.gauthier@chu-nancy.fr

**RAPPORT DE THESE CONCERNANT
Mr Guillaume BARBARA**

Le travail de thèse de doctorat en Médecine de Mr Guillaume BARBARA est intitulé : « Pronostic des encéphalopathies hypoglycémiques prolongées de réanimation ».

Il est justifié par le fait que ces formes graves d'hypoglycémie qui conduisent à l'admission en réanimation sont rares et méconnues. En particulier, leurs facteurs pronostiques n'ont jamais été véritablement étudiés.

Il s'agit d'une thèse article, une étude rétrospective ayant concerné 9 services de réanimation français sur une période de 10 ans. Les critères d'inclusion étaient l'existence d'une hypoglycémie dument prouvée avec coma (score de Glasgow inférieur à 8 et des troubles de la conscience persistants après la normalisation de la glycémie). Les patients ayant d'autres causes possibles de troubles de la conscience, des désordres cognitifs préalable, une hypothermie < 35°C ou un arrêt circulatoire dans les 24 heures suivant l'admission en réanimation étaient exclus. L'étude se faisait sur dossier, à l'exception d'un suivi à un an minimum consistant à évaluer, par entretien téléphonique avec le patient, son entourage ou le médecin traitant, leur autonomie à l'aide du score modifié de Rankin. Une mauvaise évolution était définie par un score de Rankin allant de 4 à 6, alors que les valeurs de 0 à 3 étaient qualifiées de bonne évolution. Quarante-neuf patients ont été inclus, avec un âge médian de 55 ans. Les causes principales d'hypoglycémie étaient les intoxications volontaires ou non par médicaments antidiabétiques incluant principalement l'insuline. Vingt patients sont morts en réanimation et à un an, 63 % des patients étaient considérés comme ayant une évolution défavorable. Vingt-deux patients ont fait l'objet d'une limitation ou d'un arrêt thérapeutique dont la motivation principale était l'absence d'amélioration clinique attendue. En analyse multivariée, un score de Rankin bas à l'état stable avant admission et une imagerie cérébrale normale étaient associées de façon significative à une bonne évolution. Tous les patients ayant subi une hypoglycémie supérieure à 480 minutes ont évolué de manière défavorable. Il devait être noté que certains patients sortant de réanimation avec un score de Rankin modifié élevé pouvait encore s'améliorer considérablement dans le suivi.

Il s'agit d'un travail original, rédigé sous forme d'article soumis à une revue internationale (JAMA Neurology). Il est précédé d'une introduction en langue française assez prolongée concernant les mécanismes de l'hypoglycémie et les données connues sur leur pronostic, notamment en matière d'imagerie.

Au total, ce travail important et collaboratif mérite l'imprimatur.

Professeur Pierre Edouard BOLLAERT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction :

Peu de choses sont connues sur le pronostic des encéphalopathies hypoglycémiques prolongées. L'objectif de cette étude était d'investiguer les causes, les conséquences, le pronostic vital et fonctionnel à long terme des patients admis en réanimation pour des manifestations neurologiques prolongées liées à l'hypoglycémie.

Matériel et méthodes :

Cette étude rétrospective a été conduite chez des patients hospitalisés du 1^{er} juillet 2004 au 1^{er} juillet 2014 dans 9 réanimations polyvalentes françaises. Les patients étaient des adultes admis en réanimation avec un score de Glasgow < 8 lié à l'hypoglycémie et présentant des troubles de la conscience persistants après normalisation de la glycémie. Les patients pour lesquels une autre cause de trouble de conscience était possible, comme des troubles cognitifs préalables, une hypothermie < 35°C ou un arrêt cardio-respiratoire dans les 24 heures suivant l'admission en réanimation, étaient exclus. Le suivi à 1 an minimum se faisait par appel téléphonique afin de déterminer le statut fonctionnel en utilisant le score de Rankin modifié (mRS) réparti en bon (mRS 0 à 3) et mauvais pronostic (mRS 4 à 6).

Résultats :

49 patients (27 hommes) étaient inclus. L'âge médian était de 55 ans. Les causes d'hypoglycémie étaient variées, avec pour causes principales l'intoxication par insuline ou traitement antidiabétique oral (65%) et les carcinomes neuroendocrines (16%). La majeure partie des patients (59%) étaient diabétiques. La durée de séjour médiane en réanimation était de 11 [5,5 -17] jours. Trente et un (63%) patients avaient un mauvais pronostic à un an de suivi et 20 (41%) patients mouraient en réanimation. Quarante-cinq (92%) bénéficiaient d'une imagerie cérébrale et 25 (56%) d'entre elles étaient normales. Des mesures de limitation thérapeutique ont été prises d'emblée pour 22 (45%) patients principalement liées à une absence d'espoir d'amélioration (86%). En analyse multivariée, seuls un mRS bas avant admission en réanimation (OR=2,6 ; 95% IC = 1,1 – 6,3 ; P=0,03) et une imagerie cérébrale normale (OR=7,1 ; 95% IC = 1,1 – 44 ; P=0,03) étaient significativement prédictifs d'un bon pronostic. Tous les patients (n=15) étant restés hypoglycémiques au moins 480 minutes ont évolué péjorativement.

Conclusion :

Un mauvais pronostic a été observé chez environ 60% de notre population d'encéphalopathie hypoglycémique. Quelques patients ont évolué favorablement avec le temps bien que nous n'ayons pas identifié de facteurs robustes de bon pronostic.

TITRE EN ANGLAIS

Functional outcome of prolonged hypoglycemic encephalopathy

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2016

MOTS CLES : ENCÉPHALOPATHIE HYPOGLYCÉMIQUE, PROLONGÉE, PRONOSTIC, FONCTIONNELLE, RÉANIMATION.

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY Cedex