

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Dysglycémie et États de Mal Épileptiques Généralisés Convulsivants  
en Réanimation :  
Impact sur le Pronostic Fonctionnel à 3 Mois**

Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 2021 à 18 heures  
au Pôle Formation  
**par Remy KULA**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Philippe DERAMBURE**

**Asseseurs :**

**Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE**

**Monsieur le Professeur Arnaud DELVAL**

**Monsieur le Docteur Patrick GIRARDIE**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Romain TORTUYAUX**

---

# Avertissement

***« La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »***



# Table des matières

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
1. Les états de mal épileptiques.....	1
a. Définition et classification .....	1
b. Épidémiologie.....	4
c. Physiopathologie .....	6
2. Traitement de l'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé.....	8
a. Traitement des crises épileptiques .....	8
b. Conséquences extra-neurologiques de l'état de mal épileptique .....	10
c. Prise en charge des conséquences systémiques.....	13
3. Pronostic des états de mal épileptiques et hypothèse de travail.....	14
a. Facteurs pronostics des états de mal épileptiques.....	14
b. Dysglycémies et état de mal épileptique .....	17
c. Hypothèse de travail et objectifs.....	18
<b>ARTICLE: Dysglycemia and outcome of generalized convulsive status epilepticus in ICU .....</b>	<b>20</b>
Abstract.....	20
Introduction .....	21
Methods .....	23
Results.....	27
Discussion.....	30
References.....	33

Figures.....	36
Tables.....	40
Supplementary.....	43
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>44</b>
1. Principaux résultats.....	44
a. Évolution de la glycémie au cours des 72 premières heures de la prise en charge.....	44
b. Impact sur le pronostic fonctionnel des dysglycémies.....	45
2. Explications physiopathologiques .....	47
a. Métabolisme intracérébral du glucose.....	47
b. L'hyperglycémie chez les patients en réanimation .....	48
c. L'hyperglycémie au cours des autres pathologies neurologiques aiguës ..	49
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>51</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>53</b>
<b>ANNEXE 1 : Déclaration de la cohorte auprès du délégué à la protection des données du CHU de Lille .....</b>	<b>59</b>
<b>ANNEXE 2 : Avis favorable de la commission éthique de la société de réanimation en langue française .....</b>	<b>60</b>

## Table des figures

<b>Figure 1</b> : Cascade physiopathologique de l'état de mal épileptique, à différents niveaux d'échelle temporelle, d'après Betjemann et Lowenstein <sup>7</sup> .....	8
<b>Figure 2</b> : Algorithme de la prise en charge des états de mal épileptiques tonico-cloniques généralisés d'après les recommandations de 2018 de la société de réanimation de langue française et de la société française de médecine d'urgence <sup>16</sup> .....	10
<b>Figure 3</b> : Résumé des conséquences cérébrales et systémiques des états de mal épileptiques généralisés, d'après Sutter et al. <sup>25</sup> .....	12
<b>Figure 4</b> : Détail de l'epidemiology-based mortality score (EMSE), d'après Leitinger et al. <sup>39</sup> .....	16

## Table des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Définition temporelle des états de mal épileptiques selon leurs sémiologies électrocliniques, d'après la ligue internationale contre l'épilepsie <sup>2</sup> .....	2
<b>Tableau 2</b> : Classification des états de mal épileptiques, d'après la ligue internationale contre l'épilepsie <sup>2</sup> .....	3
<b>Tableau 3</b> : Fréquence et mortalité des étiologies des états de mal épileptiques, d'après Betjemann et Lowenstein <sup>7</sup> .....	5
<b>Tableau 4</b> : Détail du status epilepticus severity score (STESS), d'après Rossetti et al. <sup>37</sup> .	15

## Liste des abréviations

AMPA : acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique

ATP : adénosine triphosphate

BHE : barrière hémato-encéphalique

CHU : centre hospitalier universitaire

EEG : électroencéphalogramme

EME : état de mal épileptique

EMSE : epidemiology-based mortality score

GABA : acide  $\gamma$ -aminobutyrique

GOS : score selon l'échelle fonctionnelle de Glasgow (Glasgow outcome scale)

HSA : hémorragie sous-arachnoïdienne

ILAE : ligue internationale contre l'épilepsie (international league against epilepsy)

IVSE : intraveineuse à la seringue électrique

mRS : score selon l'échelle de Rankin modifiée (modified Rankin scale)

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

SFMU : société française de médecine d'urgence

SNC : système nerveux central

SRLF : société de réanimation de langue française

STESS : status epilepticus severity score

TAE : traitement antiépileptique



# INTRODUCTION

## 1. Les états de mal épileptiques

### *a. Définition et classification*

Une crise d'épilepsie est définie par la présence transitoire de symptômes, en lien avec une activité cérébrale excessive. Ces signes ont un début et une fin clairement définis. La récurrence de ces crises permet de caractériser la maladie épileptique<sup>1</sup>.

Un état de mal épileptique (EME) a initialement été défini par l'occurrence d'une crise d'épilepsie prolongée ou par l'absence de retour à une conscience normale entre 2 crises (absence de réponse aux ordres simples)<sup>2</sup>. Cette définition a été revue en 2015 par la ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE) afin de prendre en compte la diversité et la physiopathologie des EME<sup>2</sup>.

L'EME est désormais décrit comme étant un état résultant soit de l'échec des mécanismes permettant l'arrêt d'une crise, soit de l'initiation de mécanismes pouvant conduire à des crises anormalement prolongées, les deux mécanismes pouvant être associés. Le caractère prolongé d'une crise expose à un risque de séquelles fonctionnelles<sup>3</sup>. Deux temps ont ainsi été définis par l'ILAE : le temps  $t_1$ , correspondant au délai à partir duquel une crise est considérée comme anormalement prolongée et à même de ne pas s'arrêter spontanément et le temps  $t_2$ , évoquant le délai à partir duquel des séquelles fonctionnelles sont à craindre<sup>2</sup>. Ces temps  $t_1$  et  $t_2$  traduisent le fait qu'il n'existe pas un, mais des EME, définis selon leurs sémiologies électrocliniques, avec des degrés d'urgence différents. Ainsi, les temps  $t_1$  et  $t_2$  varient en fonction du type d'EME et sont présentés dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Définition temporelle des états de mal épileptiques selon leurs sémiologies électrocliniques, d'après la ligue internationale contre l'épilepsie<sup>2</sup>**

Abréviations : EME : état de mal épileptique

Type d'état de mal épileptique	Temps t <sub>1</sub>	Temps t <sub>2</sub>
EME tonico-clonique généralisé	5 minutes	30 minutes
EME focal avec altération de la conscience	10 minutes	> 60 minutes
EME absence	10 minutes	Inconnu

Cette nouvelle définition a guidé les recommandations en termes de traitement, en particulier le moment où il faut débiter des thérapeutiques (temps t<sub>1</sub>) et celui où il faut discuter de les intensifier (temps t<sub>2</sub>).

Sur le plan nosologique, l'ILAE propose une classification séparant les EME avec prédominance des symptômes moteurs des autres. Les différents types d'EME sont présentés dans le tableau 2.

## Tableau 2 : Classification des états de mal épileptiques, d'après la ligue internationale contre l'épilepsie<sup>2</sup>

Abréviations : EME : état de mal épileptique

<b>A : prédominance des symptômes moteurs</b>
A.1. EME convulsif <ul style="list-style-type: none"><li>A.1.a. EME convulsif généralisé</li><li>A.1.b. EME à début focal secondairement généralisé</li><li>A.1.c. Distinction impossible entre focal et généralisé</li></ul>
A.2. EME myoclonique <ul style="list-style-type: none"><li>A.2.a. Avec coma</li><li>A.2.b. Sans coma</li></ul>
A.3. EME focal moteur <ul style="list-style-type: none"><li>A.3.a. Crises focales motrices répétées</li><li>A.3.b. Épilepsie partielle continue</li><li>A.3.c. Avec crises versives</li><li>A.3.d. Avec crises oculocloniques</li><li>A.3.e. Avec parésie ictale</li></ul>
A.4. EME tonique
A.5. EME hyperkinétique
<b>B : absence de prédominance des symptômes moteurs</b>
B.1. EME non convulsif avec coma
B.2. EME non convulsif sans coma <ul style="list-style-type: none"><li>B.2.a. Généralisé<ul style="list-style-type: none"><li>B.2.a.a. Avec absences typiques</li><li>B.2.a.b. Avec absences atypiques</li><li>B.2.a.c. Avec absences myocloniques</li></ul></li><li>B.2.b. Focal<ul style="list-style-type: none"><li>B.2.b.a. Sans altération de la conscience (aura continue)</li><li>B.2.b.b. Aphasie</li><li>B.2.b.c. Avec altération de la conscience</li></ul></li><li>B.2.c. Distinction impossible entre focal et généralisé</li></ul>

## b. Épidémiologie

La prévalence de l'EME est estimée entre 10 et 40 pour 100 000 habitants<sup>4-6</sup>. Celle-ci est plus importante chez les afro-américains par rapport aux caucasiens et chez les hommes<sup>4-6</sup>. Sur le plan de l'âge de survenue, 2 pics d'incidence sont observés : chez le jeune enfant et chez l'adulte de 60 ans et plus<sup>4-6</sup>.

Dans près de la moitié des cas, le patient n'est pas connu pour être épileptique<sup>4</sup>. Dans environ deux tiers des cas, l'EME représente la première ou la deuxième crise non provoquée chez un patient épileptique<sup>7</sup>. La survenue d'un EME multiplie par 3 le risque de nouvelle crise par rapport à une crise ayant cédée spontanément<sup>4,5</sup>.

Les EME convulsifs représentent entre 37 et 70 % de tous les EME<sup>6</sup>. Pour ce qui est des EME généralisés tonico-cloniques, ceux-ci compteraient pour environ 30% de l'ensemble des EME<sup>8</sup>. Nous ne traiterons pas des EME non convulsivants et post-anoxiques, qui représentent des entités bien distinctes tant sur les plans physiopathologiques que thérapeutiques<sup>9,10</sup>.

Les étiologies des EME sont dépendantes de l'âge. Chez l'enfant, la cause principale d'EME est la fièvre, et ce dans plus de la moitié des cas<sup>5</sup>. Chez l'adulte, on distingue les étiologies aiguës pourvoyeuses d'EME *de novo*, des étiologies chroniques, rencontrées plus fréquemment chez les patients épileptiques connus<sup>7</sup>. Ces dernières sont présentées ci-dessous dans le tableau 3. Il est à noter que plusieurs causes peuvent être présentes chez un même patient.

**Tableau 3 : Fréquence et mortalité des étiologies des états de mal épileptiques, d'après Betjemann et Lowenstein<sup>7</sup>.**

Abréviations : SNC : système nerveux central ; TAE : traitement antiépileptique

	Fréquence (%)	Mortalité (%)
<b>Cause aiguë</b>		
Infarctus cérébral	25	33
Anomalies métaboliques	15	30
Hypoxie	13	53
Infection systémique	7	10
Anoxie cérébrale	5	71
Traumatisme	3	25
Surdosage médicamenteux	3	25
Infection du SNC	3	0
Hémorragie cérébrale	1	0
<b>Cause chronique</b>		
Sous-dosage en TAE	34	4
Conséquence d'une cause aiguë	25	14
Mésusage de l'alcool	13	20
Tumeur	7	30
Idiopathique	3	25

Chez l'adulte, la principale cause d'EME du patient épileptique connu est le sous-dosage en traitements antiépileptiques (TAE). Chez le patient non épileptique connu, l'infarctus cérébral est la principale étiologie, justifiant la recherche en urgence d'une lésion focale chez ces patients.

### *c. Physiopathologie*

La plupart des crises d'épilepsie s'arrêtent d'elles-mêmes<sup>7</sup>. La survenue d'un EME repose donc sur la défaillance des mécanismes physiologiques permettant la résolution des crises<sup>7</sup>. Cette défaillance peut survenir à la suite d'une excitation neuronale excessive ou par la perte des mécanismes inhibiteurs endogènes, conduisant une crise simple à se prolonger<sup>7</sup>. Ces derniers sont de plusieurs types et agissent à plusieurs niveaux.

Au niveau neuronal, il existe un courant de fuite potassique faisant suite à la dépolarisation membranaire, permettant un retour progressif au potentiel de repos<sup>11</sup>. De manière associée, l'augmentation de l'activité neuronale liée à la crise va entraîner une augmentation de la consommation énergétique en adénosine triphosphate (ATP)<sup>11</sup>. Lorsque l'utilisation d'ATP surpasse la production, on observe une ouverture des canaux potassiques, avec les conséquences suscitées<sup>11</sup>. Enfin, une réduction de la concentration des métabolites énergétiques intracellulaires comme le glucose peut réduire la durée de l'excitation neuronale<sup>11</sup>.

Au sein des réseaux neuronaux, la constitution de la crise dépend de la synchronisation et de l'amplification des décharges neuronales<sup>11</sup>. Parmi les mécanismes limitant ces phénomènes, ont été décrit la déplétion en glutamate, la modification des environnements intra- et extracellulaires et la sécrétion de neuromodulateurs inhibant l'activité neuronale tels que l'adénosine, les endocannabinoïdes et le neuropeptide Y<sup>11</sup>.

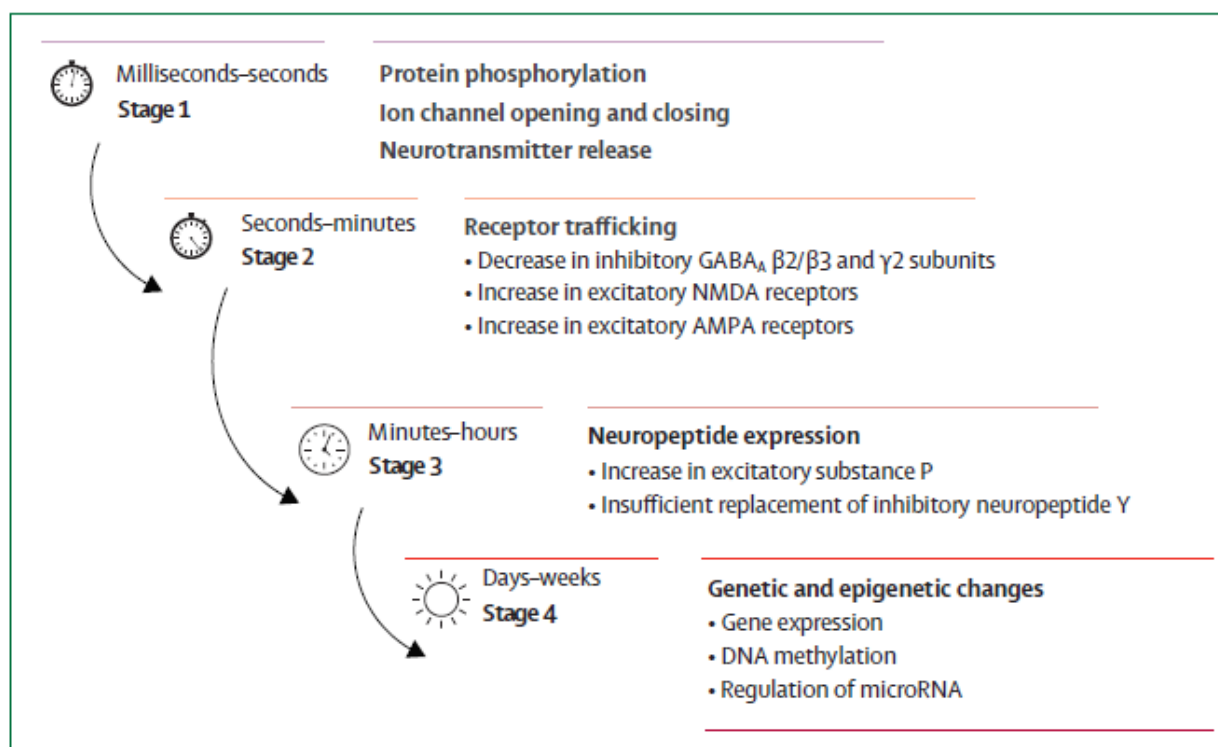
Cependant, les mécanismes que nous venons de décrire peuvent se retrouver dépassés, ce qui contribue à la survenue d'une crise épileptique et au défaut de sa résolution. En effet, dès les premières millisecondes suivant le début de la crise, plusieurs modifications sont observées, comme l'ouverture et la fermeture de canaux ioniques, la libération de neurotransmetteurs (en particulier de glutamate) et la phosphorylation de protéines<sup>12</sup>. Dans

les minutes suivant le début de la crise, des modifications surviennent dans la distribution des récepteurs aux neurotransmetteurs. On observe une internalisation du récepteur de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) A, entraînant une hyperpolarisation membranaire par entrée de  $\text{Cl}^{-13,14}$ . En parallèle, il existe une augmentation de l'expression des récepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA) et de l'acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA), excitateurs<sup>7,12,13</sup>. Ces modifications contribuent à un déséquilibre dans la balance inhibitrice (GABA-A) et excitatrice (AMPA, NMDA) au niveau membranaire, au profit d'un état exciteur.

Dans les minutes et les heures suivant le début de la crise, cet état d'hyperexcitabilité est d'une part maintenu par la sécrétion accrue de substance P, excitatrice. D'autre part, la diminution progressive de sécrétion du neuropeptide Y, inhibiteur, diminue la probabilité de résolution spontanée de la crise<sup>7,11,15</sup>.

Plus tardivement, plusieurs jours voire plusieurs semaines après la survenue de l'EME, des modifications génétiques et épigénétiques sont constatées<sup>7</sup>. Ces dernières pourraient avoir un rôle dans l'épileptogénèse<sup>7</sup>.

L'ensemble des modifications provoquées par la survenue d'un EME est résumé dans la figure 1. Ces données contribuent à l'idée de traiter tôt un EME afin d'éviter la survenue rapide d'une pérennisation de la crise et l'apparition d'une pharmacorésistance ( $t_1$ ), ainsi que de séquelles épileptiques et neurologiques au sens large ( $t_2$ ).



**Figure 1 : Cascade physiopathologique de l'état de mal épileptique, à différents niveaux d'échelle temporelle, d'après Betjemann et Lowenstein<sup>7</sup>**

Abréviations : AMPA : acide α-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique ; DNA : acide désoxyribonucléique (desoxyribonucleic acid) ; GABA : acide γ-aminobutyrique ; NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique ; RNA : acide ribonucléique (ribonucleic acid)

## 2. Traitement de l'état de mal épileptique tonico-clonique généralisé

### a. *Traitement des crises épileptiques*

La prise en charge des EME a fait l'objet de recommandations formalisées d'experts par la société de réanimation de langue française (SRLF) et la société française de médecine d'urgence (SFMU) en 2018<sup>16</sup>. Ces dernières se basent sur les recommandations européennes et américaines qui préconisent une gradation du traitement en fonction de la réponse thérapeutique<sup>17–19</sup>.

L'indication du traitement d'une crise tonico-clonique généralisée est posée après une durée de convulsions supérieure à 5 minutes. Cette durée correspond au temps  $t_1$  défini par l'ILAE<sup>2</sup>. Le traitement de première ligne repose sur l'administration d'une benzodiazépine,



qui peut être répétée en cas de persistance des convulsions à 5 minutes<sup>16</sup>.

En cas de persistance des convulsions à 5 minutes de la deuxième administration de benzodiazépine, le passage à un traitement de deuxième ligne est indiqué. Dans les EME tonico-cloniques généralisés, il est préconisé d'utiliser un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne correspondant à un TAE de longue durée d'action : phosphénytoïne, valproate de sodium, phénobarbital et lévétiracétam<sup>16</sup>. L'efficacité de ces traitements est d'environ 50%, sans différences en termes d'efficacité ou d'effets indésirables<sup>20</sup>.

En cas de persistance des convulsions après 30 minutes, on parle d'EME réfractaire. La 3<sup>ème</sup> ligne consiste en l'administration d'une sédation par propofol ou midazolam et éventuellement par du thiopental<sup>16</sup>. La gestion de cette sédation peut être aidée par l'électroencéphalogramme (EEG). À l'heure actuelle, il n'existe pas de données solides permettant de guider la profondeur (arrêt des crises versus burst-suppression) ou la durée de la sédation (24 heures définies de manière empirique). La persistance de crises malgré un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne bien conduit pendant 24 heures définit un EME super-réfractaire<sup>16</sup>. L'algorithme issu de ces recommandations françaises est présenté dans la figure 2.

Le traitement d'un EME est avant tout le traitement de son étiologie. Tout EME résistant au traitement (super-réfractaire) doit faire remettre en cause le diagnostic et se diriger vers des causes plus rares comme dysimmunitaires<sup>21</sup>.

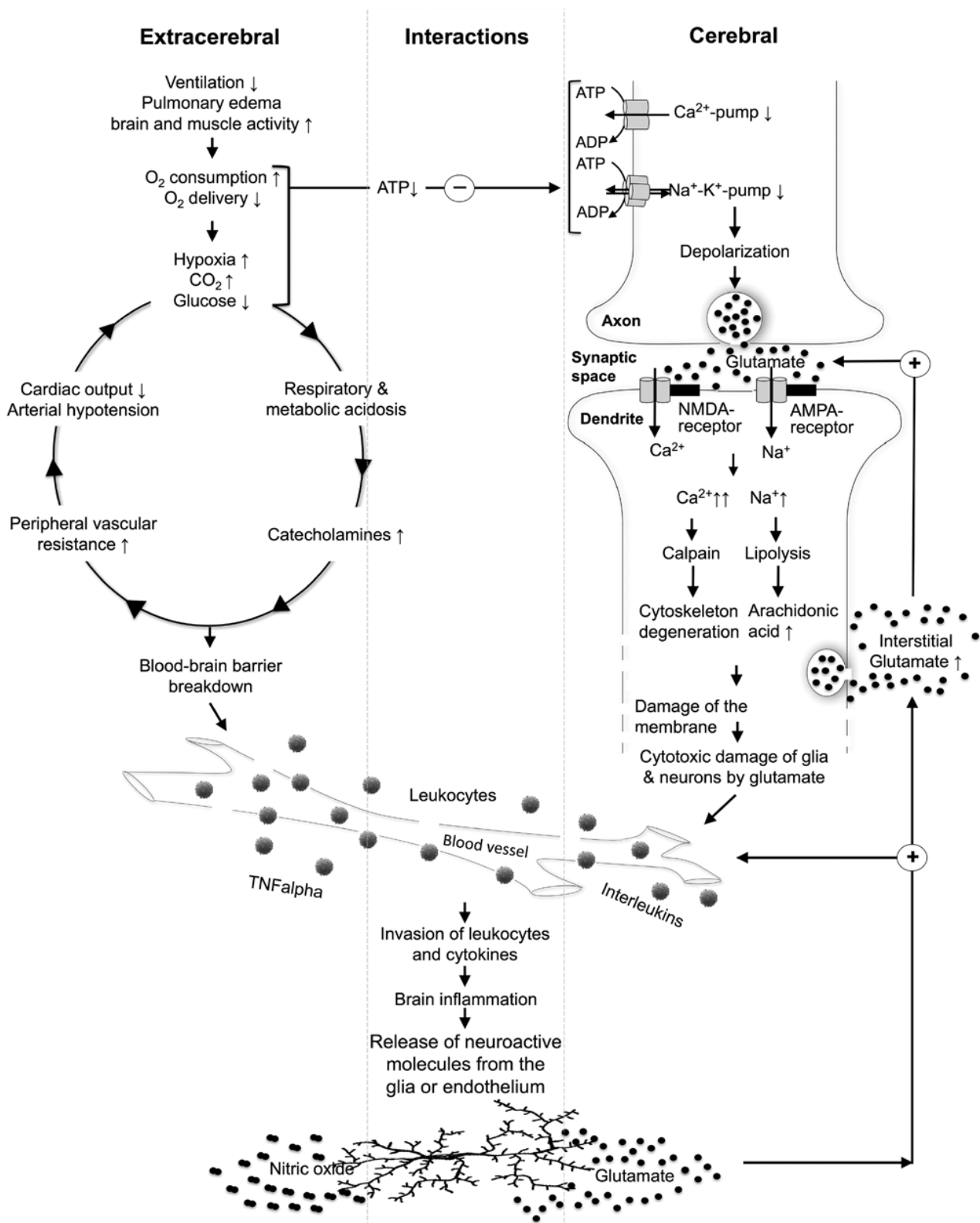


à une libération de glucose hépatique<sup>22,23</sup>. L'augmentation de la demande énergétique va par ailleurs entraîner une augmentation de la part du métabolisme anaérobie, ayant pour conséquence une augmentation de la lactatémie associée à une acidose<sup>22</sup>. L'augmentation de l'activité musculaire entraîne une rhabdomyolyse, pouvant provoquer une insuffisance rénale aiguë, une hyperthermie et des troubles hydroélectrolytiques<sup>22</sup>.

Ces mécanismes compensateurs sont progressivement dépassés après 20 à 40 minutes de crise. Des défaillances cardiovasculaires et des arythmies ont été documentées<sup>13,22</sup>. Ces recherches sur les modèles animaux ont vu leurs résultats partiellement confirmés dans les études humaines<sup>13,22-24</sup>.

Chez l'Homme, la complication systémique la plus fréquente au cours d'un EME convulsif est la défaillance respiratoire<sup>25</sup>. Son origine est plurifactorielle. Elle peut en effet être liée aux crises comme aux thérapeutiques par benzodiazépines<sup>25</sup>. La survenue d'une défaillance respiratoire aggrave l'état d'hypoxie cérébrale et de ce fait provoque la mort neuronale, qui survient environ 30 à 60 minutes après le début de l'EME<sup>25</sup>.

Sur le plan métabolique, la survenue de l'EME va entraîner une activation du système nerveux autonome sympathique, entraînant une libération de catécholamines ayant entre autres pour conséquences la survenue d'une hyperglycémie<sup>26,27</sup>. Cette hyperglycémie entraîne un pic de sécrétion d'insuline ayant pour conséquence une hypoglycémie secondaire<sup>23</sup>. La libération de catécholamines entraîne également une tachycardie et une hypertension artérielle. À l'extrême, cette hyperactivation sympathique peut entraîner une cardiopathie de stress (appelée « Takotsubo ») et des arythmies<sup>25,28</sup>. Les traitements utilisés au cours des EME peuvent participer à la dégradation de la fonction cardiaque et de l'hémodynamique<sup>25</sup>. L'ensemble des conséquences systémiques des EME tonico-cloniques généralisés sont présentées dans la figure 3.



**Figure 3 : Résumé des conséquences cérébrales et systémiques des états de mal épileptiques généralisés, d'après Sutter et al.<sup>25</sup>**

**Abréviations :** ADP : adénosine diphosphate ; AMPA : acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique ; ATP : adénosine triphosphate ; NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique ; TNF $\alpha$  : facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ )

Les lésions cérébrales observées en anatomopathologie après un EME sont d'origines multifactorielles et en lien avec les conséquences systémiques. Les mécanismes impliqués sont l'hypoxie cérébrale *per critique*, l'hyperthermie, l'hypotension, l'hypoglycémie, l'hyperglycémie et l'acidose<sup>13,29</sup>. La sclérose hippocampique est la lésion la plus anciennement connue<sup>13</sup>. Par ailleurs, certaines études ont décrit l'apparition d'une atrophie corticale à l'imagerie par résonance magnétique après un EME chez des patients ne présentant pas de troubles de la trophicité corticale antérieurs<sup>12</sup>.

### *c. Prise en charge des conséquences systémiques*

Nous avons pu voir que la survenue d'un EME entraîne de nombreuses conséquences extra-neurologiques. Leur prise en charge relève également de recommandations d'experts et correspond à une prise en charge non spécifique dite symptomatique<sup>18</sup> :

- La protection des voies aériennes supérieures, le maintien d'une oxygénation avec un objectif de saturation supérieur à 95%, avec le recours si besoin à une intubation<sup>16-18</sup> ;
- Le maintien d'une hémodynamique stable avec un objectif de pression artérielle moyenne supérieur à 70 mm Hg, si besoin à l'aide de vasopresseurs<sup>17,18</sup> ;
- La correction des désordres métaboliques<sup>17,18</sup>. Pour ce qui est spécifiquement de la glycémie, les recommandations d'experts préconisent une mesure de la glycémie à l'admission. Il n'y a pas de recommandations spécifiques à l'EME concernant un objectif glycémique. Aussi, les experts fixent cet objectif de 1,4 à 1,8 g/L, par analogie aux autres situations d'agression cérébrale aiguë<sup>16</sup>.

### 3. Pronostic des états de mal épileptiques et hypothèse de travail

#### *a. Facteurs pronostics des états de mal épileptiques*

Les EME sont une affection ayant une mortalité à court terme variant dans les études entre 7 et 39 %<sup>30</sup>. La méta-analyse de Lv *et al.* retrouve une mortalité globale de 14,9%<sup>31</sup>. Les principaux facteurs prédictifs de la mortalité des EME en réanimation retrouvés dans la littérature sont :

- L'âge, en partie lié à une moins bonne résistance aux conséquences systémiques et aux effets secondaires des traitements de l'EME, telles que les complications de décubitus ou les pneumopathies d'inhalation. De plus, la prévalence des étiologies associées à une mortalité plus importante, comme les accidents vasculaires cérébraux ou les tumeurs, augmente avec l'âge<sup>3,30-33</sup> ;
- L'étiologie des EME, les causes aiguës étant associées à une mortalité plus importante, au contraire des causes métaboliques et de l'inobservance médicamenteuse. Parmi celles-ci, les EME post-anoxiques sont ceux ayant le pronostic le plus péjoratif<sup>3,33,34</sup> ;
- Le handicap pré-existant, traduisant la présence de comorbidités générales sous-jacentes<sup>32,35</sup> ;
- La durée de l'EME, avec une durée de crise supérieure à 1 heure prédictive d'une moins bonne réponse au traitement, d'une mortalité plus importante et d'un pronostic fonctionnel plus sévère chez les survivants<sup>3,36</sup>. Cependant, il est à noter que le caractère réfractaire de l'EME n'est pas associé à une mortalité plus importante dans toutes les études<sup>34</sup> ;
- Un score de Glasgow à l'admission faible, pouvant refléter l'étiologie sous-jacente, en particulier l'anoxie<sup>33,34,36</sup> ;

Afin de prédire le risque de mortalité, plusieurs scores ont été développés.

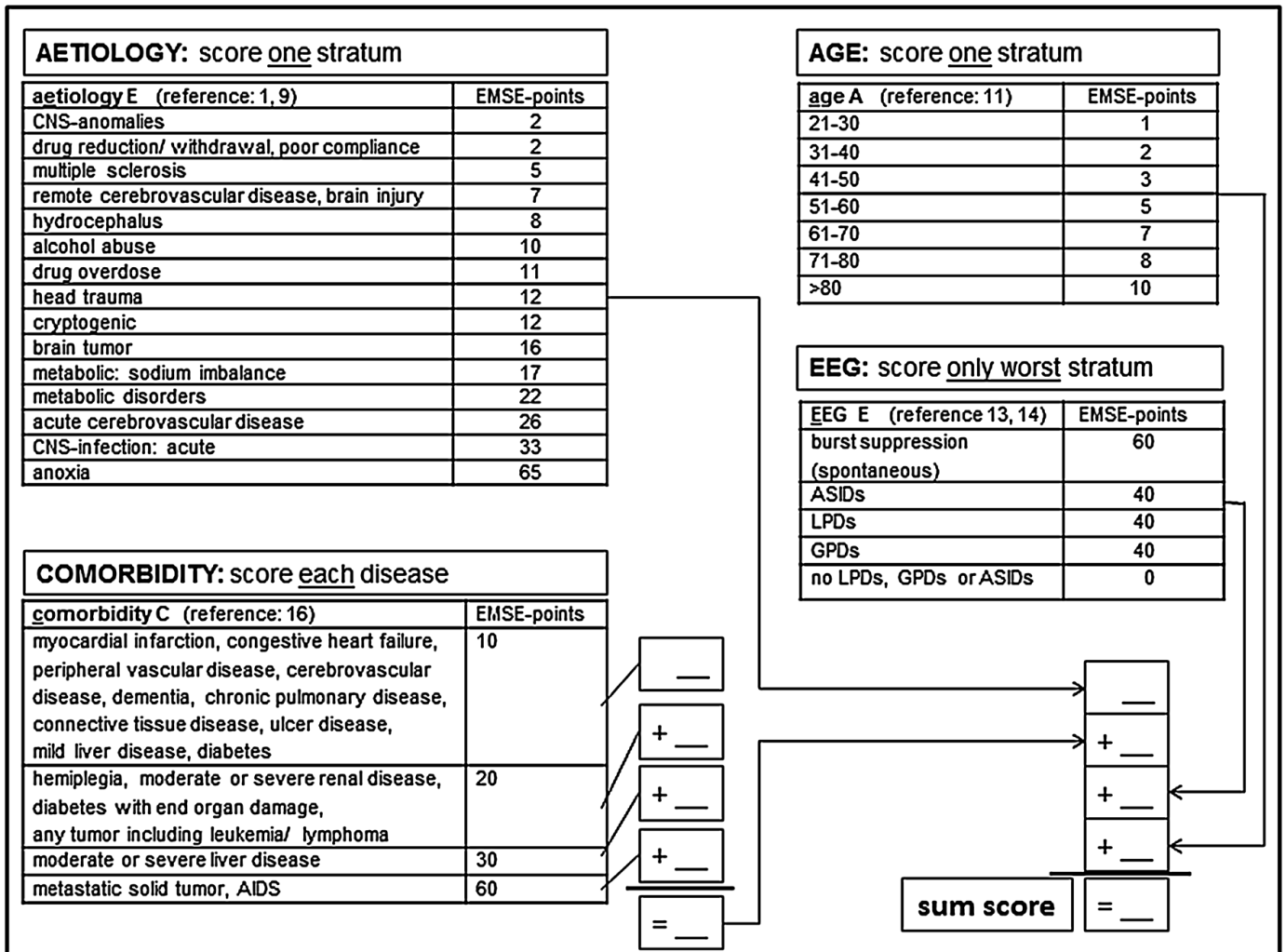
Le *status epilepticus severity score* (STESS) est présenté dans le **Tableau 2** tableau 4<sup>32</sup>. Il prend en compte l'état de conscience à l'admission, le type de crise présenté par le patient, l'âge et l'antécédent d'épilepsie. Un score STESS supérieur ou égal à 3 est prédictif d'un risque de décès plus important avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 60%<sup>32</sup>. Pour un score supérieur ou égal à 4, la sensibilité et la spécificité sont d'environ 70%<sup>37,38</sup>.

**Tableau 4 : Détail du status epilepticus severity score (STESS), d'après Rossetti et al.<sup>37</sup>**

Abréviations : EME : état de mal épileptique

	<b>Caractéristiques</b>	<b>Score</b>
<b>Conscience</b>	Normale/Somnolence/Confusion	0
	État stuporeux/Coma	1
<b>Type de crise le plus grave</b>	Partielle simple/partielle complexe/Absence/Myoclonie	0
	Convulsive généralisée	1
	EME non convulsif	2
<b>Âge</b>	< 65 ans	0
	≥ 65 ans	1
<b>Antécédent de crise d'épilepsie</b>	Oui	0
	Non	1
<b>Total</b>		0-6

L'*epidemiology-based mortality score* (EMSE) est plus complexe d'utilisation. Il prend en compte l'étiologie de l'EME, les comorbidités du patient et les données de l'EEG. Un score EMSE supérieur ou égal à 79 est prédictif d'une mortalité avec une sensibilité et une spécificité proches de 70%<sup>38,39</sup>.



**Figure 4 : Détail de l'épidemiology-based mortality score (EMSE), d'après Leitinger et al.<sup>39</sup>**

Abréviations : AIDS : syndrome d'immunodéficience acquise (acquired immunodeficiency syndrome); ASIDs : décharges paroxystiques post état de mal épileptique (after status epilepticus ictal discharges); CNS : système nerveux central (central nervous system) ; EEG : électroencéphalogramme ; GPDs : décharges périodiques généralisées (generalized periodic discharges) ; LPDs : décharges périodiques latéralisées (lateral periodic discharges)

Ces scores mettent en évidence que les 2 déterminants du pronostic des EME sont l'âge du patient et l'étiologie de son EME.

Pour ce qui est du pronostic fonctionnel, les facteurs associés à un devenir défavorable à 3 mois sont l'âge, la durée de l'EME, la présence d'une lésion cérébrale et le caractère réfractaire de l'EME<sup>40</sup>.



### b. Dysglycémies et état de mal épileptique

Nous avons vu précédemment que les études sur les modèles animaux ont démontré l'existence d'une hyperglycémie initiale secondaire à une décharge de catécholamines<sup>23</sup>. Cette hyperglycémie pourrait répondre à un besoin énergétique accru des neurones au cours de la crise<sup>41</sup>. Cependant, cette hyperglycémie peut aussi avoir des effets délétères, surtout si elle est prolongée<sup>42</sup>.

En effet, la susceptibilité aux crises tonico-cloniques généralisées induites *in vitro* au cours des études sur les modèles animaux est positivement corrélée avec la glycémie. De plus, l'enregistrement d'activités épileptiformes croît et décroît de manière similaire avec la glycémie. Ainsi, une glycémie élevée pourrait avoir des effets proconvulsivants<sup>43</sup>.

En 2006, Santiago *et al.* compare les glycémies de rats d'âges différents au cours d'EME induits expérimentalement à la pilocarpine<sup>44</sup>. Les rats les plus âgés présentaient les glycémies les plus élevées, suggérant une corrélation entre l'hyperglycémie et l'âge. Par ailleurs, l'induction d'une hyperglycémie ponctuelle durant la phase précoce de l'EME aurait un effet protecteur sur les neurones de l'hippocampe.

En 2009, Huang *et al.* compare les lésions hippocampiques d'un EME induit chez des rats non-diabétiques et chez des rats avec un diabète induit expérimentalement à la streptozocine<sup>45</sup>. Il démontre que les rats diabétiques et de ce fait avec une glycémie basale plus élevée, présentent une susceptibilité accrue aux crises, une mortalité plus importante après un EME, des tests comportementaux plus perturbés et une perte neuronale hippocampique accrue par rapport aux rats non-diabétiques.

En 2012, Schauwecker démontre que le contrôle glycémique au cours d'EME expérimentalement induits chez des souris pourrait éviter la mort neuronale au niveau des hippocampes<sup>46</sup>. De plus, l'hyperglycémie favorise l'extension des dommages neuronaux

induits par l'EME. Ainsi, l'auteure émet l'hypothèse qu'une dysrégulation glycémique pourrait être un facteur contribuant à la susceptibilité à la mort de neuronale au cours des EME. Cette dysrégulation pourrait représenter une cible thérapeutique importante. L'hypoglycémie induite par l'insuline au cours d'un EME aggravait les lésions neuronales, déjà provoquées par l'EME en lui-même<sup>46</sup>.

En 2013, Maheandiran *et al.* crée un modèle de diabète de type I chez le rat afin d'étudier les manifestations épileptiques et les conséquences anatomopathologiques des hypoglycémies<sup>47</sup>. La chute de la glycémie dans les premières heures après une administration aiguë d'insuline était prédictive de la survenue de crises d'épilepsies. L'administration de glucose au cours des crises d'épilepsie permettait une réduction de la mortalité. Cependant, il n'a pas été retrouvé de lésions cérébrales significatives, ce que les auteurs justifient par le fait que les glycémies n'ont pas été maintenues à un niveau assez bas pour engendrer ces lésions.

En conclusion, sur les modèles animaux, l'hyperglycémie prolongée a probablement une action pro-convulsivante, en lien avec les lésions induites. Cependant, il pourrait exister un effet bénéfique, initial, transitoire, possiblement en lien avec le métabolisme énergétique.

Au-delà du contexte d'EME, les hypoglycémies profondes sont également un facteur de risque de mort neuronale<sup>48</sup>.

### *c. Hypothèse de travail et objectifs*

Dans ce travail rétrospectif monocentrique, nous avons utilisé la cohorte de patients majeurs consécutifs, présentant un EME, admis en médecine intensive et réanimation au centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille entre janvier 2013 et octobre 2020 inclus.

Cette cohorte a été déclarée auprès du délégué à la protection des données du CHU de Lille (référence DEC19-432), dans le cadre de la méthodologie de référence MR-004 (Annexe 1). Ce travail a bénéficié d'un avis favorable de la commission éthique de la société de réanimation de langue française (SRLF; CE SRLF 21-38) (Annexe 2).

Nous nous sommes plus spécifiquement intéressés aux EME tonico-cloniques généralisés, représentant la forme la plus sévère d'EME nécessitant une intubation. Les objectifs de ce travail sont de :

- Décrire le contrôle glycémique de ces patients durant les 72 premières heures de leur prise en charge.
- Rechercher la proportion d'hypoglycémies et d'hyperglycémies durant cette période.
- Définir la survenue d'une hyperglycémie initiale et rechercher la survenue d'une hyperglycémie plus tardive.
- Étudier l'impact de ces hyperglycémies sur le pronostic fonctionnel à 3 mois.

Notre hypothèse est que l'hyperglycémie initiale n'est pas associée à un mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois contrairement à la survenue d'une hyperglycémie secondaire.

Ce travail est reproduit sous forme d'article à la suite.

# ARTICLE: Dysglycemia and outcome of generalized convulsive status epilepticus in ICU

## Abstract

**Objective:** To describe the evolution of blood glucose (BG) levels during the first 72 hours of a generalized convulsive status epilepticus (GCSE) and to explore the association between dysglycemia and functional outcome at 3 months.

**Methods:** We conducted a monocentric retrospective study between January 2013 and October 2020, in the Lille University Hospital intensive care unit. Included patients had > 18 years of age and presented a GCSE requiring mechanical ventilation. BG levels and the need of continuous insulin infusion were recorded each 3 hours. We defined the poor functional outcome by a modified Rankin scale (mRS) >1 and different from pre-SE mRS score at 3 months.

**Results:** We included 192 consecutive patients (126 men, 66%; 35 diabetics, 18%; median age 56 years). We initially observed a transient hyperglycemia with an average BG level of 166 mg/dL ( $\pm 0.84$ ), followed by a nadir at 12 hours 122 mg/dL ( $\pm 0.41$ ) and a normalization of glycemia, using a continuous insulin infusion in 80 (42%) patients. Late hyperglycemia was defined as the need of continuous insulin infusion beyond the 36th after ICU admission and concerned 60 (31%) patients. 54 (30%) patients had a poor functional outcome at 3 months. Hyperglycemia at admission was associated with a lower risk of poor functional outcome (odds ratio (OR) 0.43; 95% confidence interval (CI) 0.19-0.98;  $p=0.043$ ). Late hyperglycemia was not an independent predictor of poor functional outcome (OR 1.46; 95% CI 0.66-3.23;  $p=0.351$ ) but was observed in more severe patients.

**Conclusion:** Our study found that hyperglycemia is not only observed at ICU admission, but it is also a frequent condition later during ICU care in GCSE requiring mechanical ventilation. Hyperglycemia at admission might be a factor associated with a better functional outcome at 3 months. Hyperglycemia during ICU stay was not associated with outcome, rather with the severity of patients. Further studies are needed to confirm these findings.

## Introduction

Status epilepticus (SE) is a life-threatening condition, defined by an abnormal continuation of seizure, with significant mortality and morbidity rates<sup>1,2</sup>. Generalized convulsive SE (GCSE) is the worst type of SE and may lead to neurological injury, requiring an early seizure cessation<sup>3</sup>. Several international recommendations have been published about GCSE management and recommend the use of benzodiazepine, followed by antiepileptic drugs<sup>4-6</sup>. In case of persistence of seizures, intravenous anesthetic drugs are the third-line treatment<sup>4-6</sup>. Up to three quarters of patients require mechanical ventilation, not due to SE cessation, but rather to post-ictal coma or respiratory failure<sup>7,8</sup>.

GCSE has also many systemic repercussions, such as respiratory failure, cardiac dysfunction, dysglycemia, hyperthermia or metabolic disturbances like metabolic acidosis<sup>9</sup>. Blood glucose (BG) level variations have been well studied on animal models<sup>10,11</sup>. These studies have shown hyperglycemia at the GCSE onset, explained by an autonomic nervous system activation and hepatic gluconeogenesis<sup>10</sup>. This hyperglycemia is quickly followed by a hypoglycemia, due to a reactional insulin secretion<sup>10</sup>. Few data are available to guide the management of glycemia during SE.

Several predictors of poor outcome of a GCSE have been described. Among them, age, SE etiology, admission Glasgow coma scale (GCS) score, morbidity before admission and SE duration are the most often identified predictors<sup>12-16</sup>. The association of dysglycemia and poor outcome is poorly studied<sup>17,18</sup>. In animal models, prolonged hyperglycemia had an impact on brain damages and on seizure duration<sup>19,20</sup>. In other way, glucose administration during the early phase of a SE seems to have a protective effect on mortality<sup>21</sup>.

In this study, our hypothesis is hyperglycemia could be a frequent event and associated with poor outcome. The first objective was to study the evolution of BG level and its management during the first 72 hours after the admission of patient presenting a GCSE

requiring mechanical ventilation in intensive care unit (ICU). The secondary objective was to determine an association between dysglycemia and a poor functional outcome at 3 months.

## Methods

### Patients

From January 2013 to October 2020, we retrospectively screened all patients older than 18 years of age who were admitted with a diagnosis of SE to the medical ICU of Lille University Hospital. Patients were screened to confirm the diagnosis of SE, meaning no other possible diagnosis could be considered, and the absence of exclusion criteria.

### Inclusion and exclusion criteria

Included patients had GCSE, defined as 5 or more minutes of continuous clinical seizure activity or two seizures without a return to baseline in the interval<sup>3</sup>; and received mechanical ventilation, whether its indication.

Exclusion criteria were psychogenic nonepileptic seizures, myoclonic SE, gas embolism, imminent death, and do-not-resuscitate orders. Post anoxic SE were excluded due to the heterogeneity of their management<sup>22</sup>. Patients refusing participation or referred from other hospitals were not included.

### Data collection

For each patient, demographics, medical history including epilepsy, previous SE, diabetes, and brain injury history were recorded. Prior antidiabetics, insulin therapy or corticosteroids were also reported. Chronic alcohol consumption was defined by a weekly alcohol consumption of more than 300 grams<sup>23</sup>. Severity at admission was defined using Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) with exclusion of age studied separately<sup>24</sup>. Specific SE severity was assessed with the Status epilepticus severity score (STESS)<sup>13</sup>.

SE characteristics were defined and SE etiology was classified using the international league against epilepsy (ILAE) classification: acute, remote, progressive and unknown<sup>3</sup>. Refractory status epilepticus was declared if the initial treatment failure included at least one

benzodiazepine (i.e., clonazepam) and one intravenous long-duration antiepileptic drug (AED) (i.e., fos/phenytoin, levetiracetam, valproic acid or phenobarbital) prior to intubation and treatment with either monotherapy or combination therapy of propofol, midazolam, pentobarbital or ketamine<sup>25</sup>. Uncontrolled SE was defined as the persistence or recurrence of seizure activity during sedation or within 24h after withdrawal<sup>26</sup>.

BG levels were assessed every 3 hours by a capillary finger test. Accu-Chek® Guide (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) were used. We defined euglycemic range with cut-off values including 160 mg/dL (8.8 mmol/L) for hyperglycemia and 70 mg/dL (3.85 mmol/L) for hypoglycemia<sup>27</sup>. For each cut-off value, prevalence of hypoglycemia and hyperglycemia were searched. Average BG levels by 3 hours periods were also calculated. The need of a continuous intravenous insulin infusion was recorded for each patient every 3 hours. To define late hyperglycemia, in opposite of admission hyperglycemia, we analyzed specifically the delay of initiation of insulin infusion. Insulin infusion therapy was initiated for BG levels above 160 mg/dL (8.8 mmol/L), as defined in unit's protocol. In daily practice in ICU, BG levels are maintained in euglycemic range<sup>28</sup>. We expected that the need of an insulin infusion to stay within this range showed a late hyperglycemia. The administration of corticosteroids and artificial enteral nutrition were also recorded.

## **Outcomes**

Our primary outcome was the BG level and the use of insulin infusion each 3 hours during the first 72 hours after admission in ICU.

Our secondary outcome was the functional outcome at 3 months. Morbidity was evaluated by modified Rankin Scale (mRS) score during a face-to-face visit or by a telephone interview with the patient, or relatives, or the general practitioner<sup>29</sup>. A poor functional outcome was defined as mRS score >1 and different from pre-SE mRS score.



## **Statistical analysis**

Categorical variables were expressed as numbers and percentages and were compared with the use of ordinal  $\chi^2$  test or Fischer's exact test, as appropriate. A Shapiro-Wilk test was used to evaluate each continuous variable for normality. Continuous variables were expressed as medians and interquartile ranges (IQR). They were compared with the use of Student's T-test, Welch or Mann-Whitney test, as appropriate. To compare the frequency of the introduction of insulin infusion between patients with good and poor outcomes, Kaplan-Meier curves were drawn and compared with a log-rank test. Insulin infusion introduction was considered as a time-dependent variable.

Logistic multivariable analysis was performed for poor functional outcome at 3 months. To avoid overfitting, only variables with p-values under 0.10 in the bivariate analysis were considered for inclusion in the final model. Multicollinearity was assessed using variance inflation factor with a cut-off at 4. Clinical relevance of variable was evaluated. A stepwise approach was performed, based on the value of Akaike's information criteria. The fitness was evaluated by Negelkerke's  $R^2$ . Variables included in this model was defined with a previous study (Tortuyaux R *et al.*, unpublished data).

All tests were two-sided, and the statistical significance was defined by p-values under 0.05. Statistical analyses were performed with SPSS version 22 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) and R statistical software, version 3.6.0 for multivariable analysis<sup>30</sup>.

## **Data availability statement**

The authors have full access to all data and have the right to publish any and all data, separate and apart from the guidance of any sponsor.

## **Standard Protocol Approvals, Registrations, and Patient Consent**

According to French law, this database was declared at the institutional data protection board (reference DEC19-432) and the study was approved by our local ethics committee (reference CE SRLF 21-38). This study has therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

## Results

### Study population

From January 2013 to October 2020, 740 consecutive patients were screened for eligibility. A total of 192 patients with GCSE requiring intubation were included in the analysis. The flowchart is presented in figure 1. Among them 11 patients had a second episode of GCSE and each was enrolled twice.

Median age was 56 (44-68) and 126 (66%) patients were males. 89 (46%) patients had previous epilepsy and 31 (16%) had a history of SE. A daily consumption of alcohol was found in 71 (37%) patients. A large majority of SE onset was out-of-hospital (140 patients; 73%). 65 (34%) patients had a SE related to an acute brain injury, including two patients presenting deep hypoglycemia. Etiologic categories and etiologies are described in Table . 47 (24%) patients had a refractory SE (RSE). The median STESS was 3 (2-4).

A total of 35 (18%) patients had a history of diabetes, with 22 patients (12%) treated with oral antidiabetics and 15 (8%) with insulin. Only 6 patients (3%) had corticosteroids (table 1).

### Outcomes

#### *Blood glucose levels during the first 72 hours*

At ICU admission, 75 (39%) patients presented a hyperglycemia, with a mean BG level at 166 mg/dL (standard deviation (SD)  $\pm 0.84$ ). Its mean duration was 8 hours (SD  $\pm 8.4$ ). Among them, the glycemic correction was spontaneous in 81%. One patient (0.5%) presented a hypoglycemia at admission. Concerning the 2 patients with a SE related to a hypoglycemia, only one presented a hyperglycemia at admission due to pre-hospital intravenous glucose administration. Then, a nadir occurred around 12 hours after ICU admission, with a mean BG level at 122 mg/dL (SD  $\pm 0.41$ ). Finally, mean BG level increased

gradually to reach a baseline value between 130 mg/dL and 140 mg/dL around 36 hours after ICU admission, with no variation (figure 2). This range of glycemia was maintained using continuous insulin infusion in 80 (42%) patients (figure 3). Proportion of patients with continuous insulin infusion was slightly higher beyond 30 hours after admission.

Hypoglycemia occurred in 39 (20%) patients, whereas hyperglycemia was observed in 136 (71%) patients. Details are provided in table 3.

#### *Definition of late hyperglycemia in our study*

BG levels were not enough sensible to explore dysglycemia in ICU. As shown in our study, BG levels were maintained in a constant range and hyperglycemia was corrected using continuous insulin infusion. The initiation of continuous insulin infusion was a more relevant parameter.

We found no significant association between a poor functional outcome at 3 months and the need of continuous insulin infusion during the first 36 hours ( $p=0.837$ ). In contrast, there was a significant association between the introduction beyond 36<sup>th</sup> hour and a poor functional outcome ( $p=0.017$ ). Kaplan-Meier curves are displayed in figure 4 (Log-rank test;  $p=0.014$ ). We defined late hyperglycemia as the need of continuous insulin infusion between 36-72h.

#### *Association between hyperglycemia and functional outcome at 3 months*

Then, we chose to test the association between functional outcome at 3 months and hyperglycemia at admission and late hyperglycemia. 13 (7%) patients were lost to follow-up at 3 months. 54 (28%) patients had a poor functional outcome at 3 months. In bivariate analysis, hyperglycemia at admission was not associated with functional outcome ( $p=0.298$ ), in opposite to the need of continuous insulin infusion during 36-72h period ( $p=0.017$ ).

Complete data is provided in table 4 in supplementary.

In multivariable analysis, hyperglycemia at admission was associated with a lower risk of poor functional outcome at 3 months (odds ratio (OR) 0.43; 95% confidence interval (CI) 0.19-0.98;  $p=0.043$ ). Concerning late hyperglycemia, we did not find an association with poor functional outcome at 3 months (OR 1.46; 95% CI 0.66-3.23;  $p=0.351$ ). The multivariable analysis was presented in figure 5.

We found that late hyperglycemia was associated with functional outcome at 3 months in bivariate but not in multivariable analysis. We next sought to identify how patients who presented a late hyperglycemia differed from others. In bivariate analysis, patients with a late hyperglycemia tended to be older, with a higher SAPS II. Mechanical ventilation duration and ICU stay were longer than others. As their ICU stay was prolonged, they were also more likely to receive an enteral nutrition. 3-month mortality rate was also significantly higher (table 1).

## Discussion

In our study, we found that hyperglycemia at ICU admission was a frequent situation in patients presenting GCSE. Moreover, hyperglycemia occurred not only at ICU admission, but also later during ICU stay. BG level was stabilized after 36 hours of ICU care, which may be explained by the introduction of a continuous insulin infusion in half of patients and not only in diabetic patients. Hyperglycemia at admission was associated with a lower risk of poor functional outcome at 3 months in the multivariable analysis. The need of insulin infusion between 36h and 72h was not associated with functional outcome but rather with the severity of patients, staying longer in ICU and having higher mortality rates. Hypoglycemia was a rare condition in comparison with hyperglycemia. In our knowledge, it is the first study in GCSE patients studying the evolution of BG levels and its impact on functional outcome at 3 months.

In relation to previous studies performed in ICU, our cohort shares similar demographic characteristics and mortality rate as previous ICU cohorts studying functional outcomes<sup>8</sup>. Utilization of continuous insulin infusion were not reported. Concerning the occurrence of hypoglycemia, the NICE-SUGAR study recorded severe hypoglycemia (defined by a BG level  $\leq 40$  mg/dL) in 0.5% of patients undergoing conventional glucose control<sup>28</sup>. The SHINE trial showed severe hypoglycemia (also defined by a BG level  $\leq 40$  mg/dL) in 3.2% of patients in the conventional therapy group<sup>31</sup>. Thus, deep hypoglycemia prevalence in our study was similar to other cohorts with patients receiving a conventional continuous insulin therapy.

In opposition to our study, admission hyperglycemia was found to have a pejorative impact on functional outcome in 2 previous cohorts. Rathakrishnan *et al.* reported the fact that admission hyperglycemia was associated with poor functional outcome at discharge<sup>17</sup>. However, hyperglycemia cut-off was different from our study (127 mg/dL, 7 mmol/L). More recently, Fontaine *et al.* found admission hyperglycemia to be associated with a poor

functional outcome at 3 months<sup>18</sup>. Hyperglycemia cut-off was set at 178 mg/dL (9.8 mmol/L). Nevertheless, this association was not significant in the multivariate analysis. This study was a post-hoc analysis of the HYBERNATUS trial and functional outcome was evaluated with the Glasgow outcome scale<sup>32</sup>.

To explain the positive impact of hyperglycemia at admission, we hypothesize that the energetic benefit of hyperglycemia in acute phase of SE could explain the better outcome. SE increases neuronal energetic consumption and hyperglycemia at admission could be an answer to the lack of energetic substrate for brain cells<sup>33,34</sup>. Santiago *et al.* found that rats submitted to SE with an induced hyperglycemia presented less cell death rates in hippocamps than rats with no induced hyperglycemia<sup>35</sup>. Likewise, Schauwecker demonstrated that glucose administration provided protection against neuronal cell death in mice<sup>20</sup>. However, a prolonged hyperglycemia could have severe consequences in terms of brain injury<sup>36</sup>. Hyperglycemia is a frequent condition in critically ill patients<sup>37</sup>. In critically ill patients, insulin resistance is the major pathophysiological explanation of this hyperglycemia<sup>37</sup>. This insulin resistance results from multiple mechanisms. Firstly, there is an inability to suppress central hepatic glucose production<sup>37</sup>. Then, peripheral insulin resistance is explained by defects in post-receptor insulin signaling and by downregulation of glucose transporters<sup>37</sup>. SE might favor this condition due to autonomic nervous system activation<sup>10</sup>. This acute admission hyperglycemia seems to be an adaptative metabolic answer in critically ill patients<sup>38</sup>. Indeed, NICE-SUGAR study, which attempted to demonstrate the benefits of a tight glycaemic control, found out that a more intensive insulin infusion therapy was associated with higher mortality rates<sup>28</sup>. Observational studies have shown that patients with stress hyperglycemia are at higher risk of poor outcome<sup>39</sup>. Indeed, hyperglycemia can be neurotoxic<sup>36</sup>. In case of high glucose levels in interstitial fluids, glucose

is not metabolized through the classic glycolysis pathway, but through pathways which lead to the secretion of neurotoxic products<sup>36</sup>. We did not find an association between late hyperglycemia and outcome, probably due to the efficient control of BG levels, using continuous insulin infusion.

Thus, admission hyperglycemia could be an adaptive answer, which could be temporally respected, whereas late hyperglycemia might be a severity marker in critically ill patients.

The strengths of our study rely on a large and homogenous cohort of consecutive GCSE with a similar ICU therapeutic management, although few data are missing. At 3 months, 13 (7%) patients were lost to follow-up. We did not suffer from lack of data regarding insulin therapy, as all information were reported in ICU software. Moreover, the use of mRS in order to assess functional outcome could be more accurate than Glasgow outcome scale<sup>40</sup>. The limitations of our study are its retrospective and monocentric design. Finally, measuring BG levels with capillary finger tests is not as precise as a venous glycemias<sup>41</sup>.

In conclusion, our study highlights that hyperglycemia is not only observed at ICU admission, but it is also a frequent condition later during ICU care in GCSE requiring mechanical ventilation. Hyperglycemia at admission might be a factor associated with a better functional outcome at 3 months. Hyperglycemia during ICU stay was not associated with outcome, rather with the severity of patients. Further studies are needed to confirm these findings.



## References

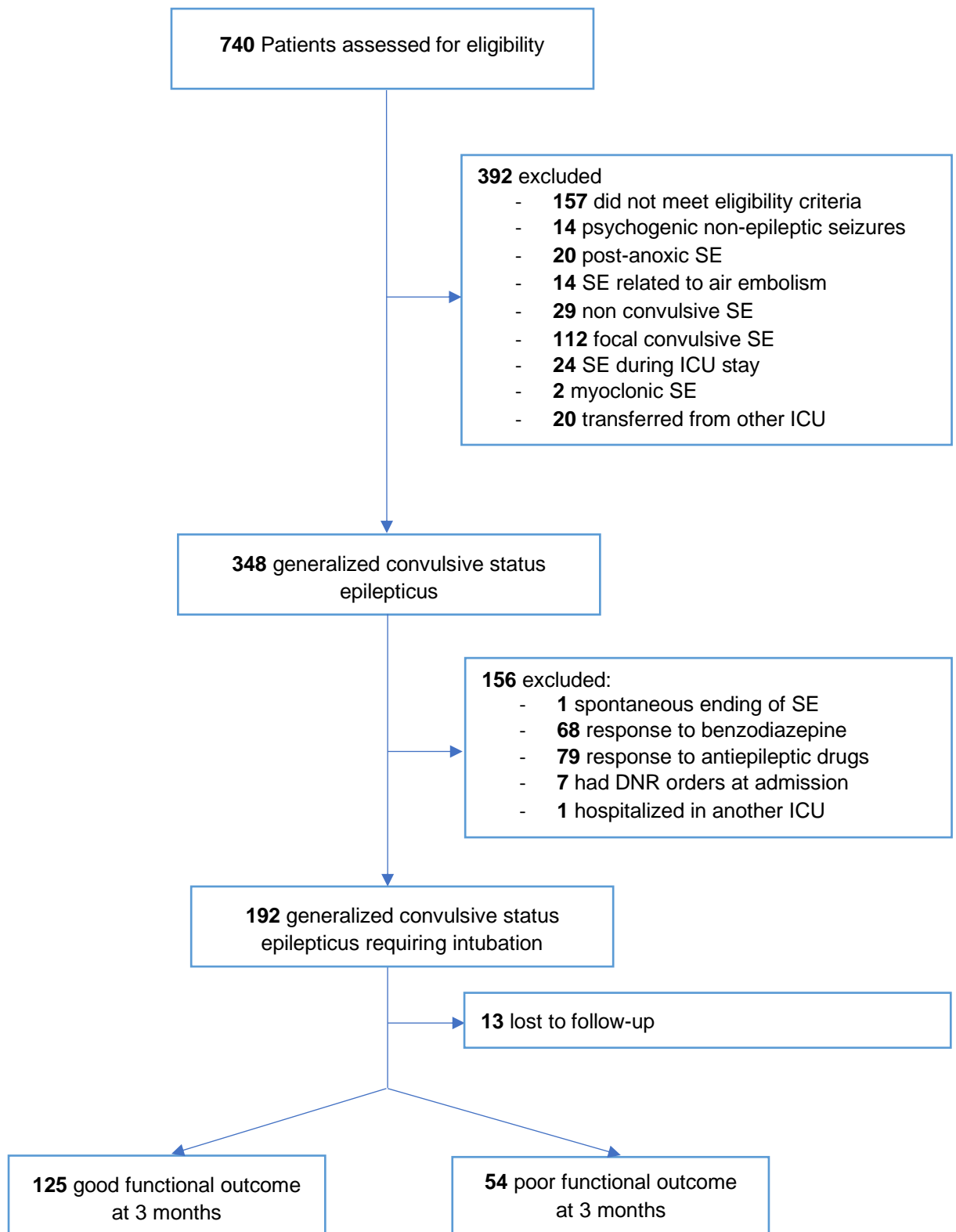
1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475–482.
2. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. 2015;14:615–624.
3. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56:1515–1523.
4. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016;16:48–61.
5. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17:3–23.
6. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*. 2010;17:348–355.
7. Legriél S, Mourvillier B, Bele N, et al. Outcomes in 140 critically ill patients with status epilepticus. *Intensive Care Med*. 2008;34:476–480.
8. Legriél S, Azoulay E, Resche-Rigon M, et al. Functional outcome after convulsive status epilepticus. *Crit Care Med*. 2010;38:2295–2303.
9. Sutter R, Dittrich T, Semmlack S, Rüegg S, Marsch S, Kaplan PW. Acute Systemic Complications of Convulsive Status Epilepticus-A Systematic Review. *Crit Care Med*. 2018;46:138–145.
10. Meldrum BS, Horton RW, Bloom SR, Butler J, Keenan J. Endocrine Factors and Glucose Metabolism During Prolonged Seizures in Baboons. *Epilepsia*. 1979;20:527–533.
11. Meldrum BS, Horton RW. Physiology of status epilepticus in primates. *Arch Neurol*. 1973;28:1–9.
12. González-Cuevas M, Santamarina E, Toledo M, et al. A new clinical score for the prognosis of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*. 2016;23:1534–1540.
13. Rossetti AO, Hurwitz S, Logroscino G, Bromfield EB. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:611–615.
14. Tatlidil I, Ture HS, Akhan G. Factors affecting mortality of refractory status epilepticus. *Acta Neurol Scand*. 2020;141:123–131.
15. Ciurans J, Grau-López L, Jiménez M, Fumanal A, Misis M, Becerra JL. Refractory status epilepticus: Impact of baseline comorbidity and usefulness of STESS and EMSE

- scoring systems in predicting mortality and functional outcome. *Seizure*. 2018;56:98–103.
16. Sutter R, Kaplan PW, Rüegg S. Outcome predictors for status epilepticus--what really counts. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:525–534.
  17. Rathakrishnan R, Sidik NP, Huak CY, Wilder-Smith EP. Generalised convulsive status epilepticus in Singapore: Clinical outcomes and potential prognostic markers. *Seizure*. 2009;18:202–205.
  18. Fontaine C, Lemiale V, Resche-Rigon M, et al. Association of systemic secondary brain insults and outcome in patients with convulsive status epilepticus: A post hoc study of a randomized controlled trial. *Neurology*. 2020;95:e2529–e2541.
  19. Huang C-W, Cheng J-T, Tsai J-J, Wu S-N, Huang C-C. Diabetic hyperglycemia aggravates seizures and status epilepticus-induced hippocampal damage. *Neurotox Res*. 2009;15:71–81.
  20. Schauwecker PE. The effects of glycemic control on seizures and seizure-induced excitotoxic cell death. *BMC Neurosci*. 2012;13:94.
  21. 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:e83168.
  22. Reynolds AS, Claassen J. Treatment of Seizures and Postanoxic Status Epilepticus. *Semin Neurol*. 2017;37:33–39.
  23. Casolla B, Dequatre-Ponchelle N, Rossi C, Hénon H, Leys D, Cordonnier C. Heavy alcohol intake and intracerebral hemorrhage: characteristics and effect on outcome. *Neurology*. 2012;79:1109–1115.
  24. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270:2957–2963.
  25. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol*. 2011;10:922–930.
  26. Ferlisi M, Hocker S, Grade M, et al. Preliminary results of the global audit of treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2015;49:318–324.
  27. Polito A, Polito A, Bouchereau E, et al. Dysglycemia and Neurologic Outcome in Mechanically Ventilated Patients With Guillain-Barré Syndrome. *Crit Care Med*. 2019;47:e227–e233.
  28. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283–1297.
  29. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. American Heart

Association; 1988;19:604–607.

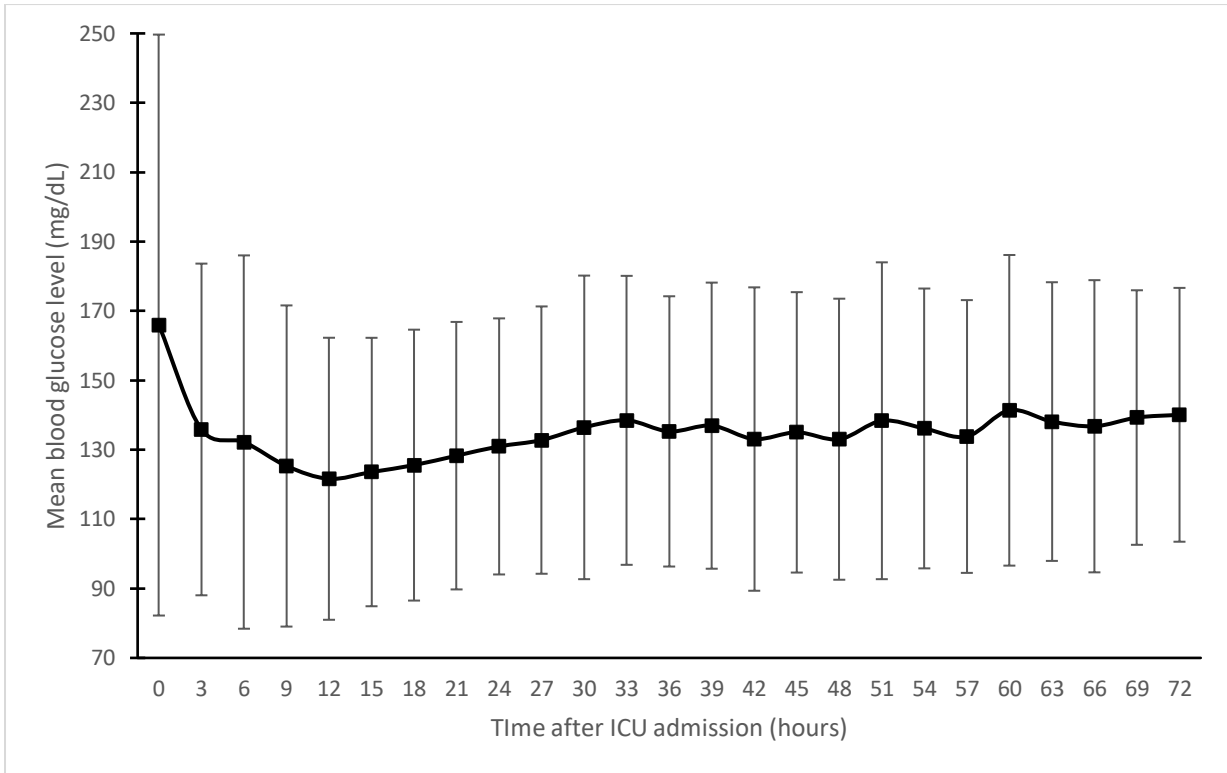
30. R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Found. Stat. Comput. Vienna, Austria.
31. Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, et al. Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke: The SHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322:326–335.
32. Legriel S, Lemiale V, Schenck M, et al. Hypothermia for Neuroprotection in Convulsive Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 2016;375:2457–2467.
33. da Silva Fernandes MJ, Dubé C, Boyet S, Marescaux C, Nehlig A. Correlation between Hypermetabolism and Neuronal Damage during Status Epilepticus Induced by Lithium and Pilocarpine in Immature and Adult Rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. SAGE Publications Ltd STM; 1999;19:195–209.
34. Languren G, Montiel T, Julio-Amilpas A, Massieu L. Neuronal damage and cognitive impairment associated with hypoglycemia: An integrated view. *Neurochem Int*. 2013;63:331–343.
35. Santiago JFC, Carvalho FF, Perosa SR, et al. Effect of glycemic state in rats submitted to status epilepticus during development. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64:233–239.
36. Tomlinson DR, Gardiner NJ. Glucose neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:36–45.
37. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J-C. Stress hyperglycaemia. *Lancet Lond Engl*. 2009;373:1798–1807.
38. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care Lond Engl*. 2013;17:305.
39. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med*. 2008;36:2249–2255.
40. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006;5:603–612.
41. Colagiuri S, Sandbaek A, Carstensen B, et al. Comparability of venous and capillary glucose measurements in blood. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2003;20:953–956.

# Figures



**Figure 1. Flowchart.**

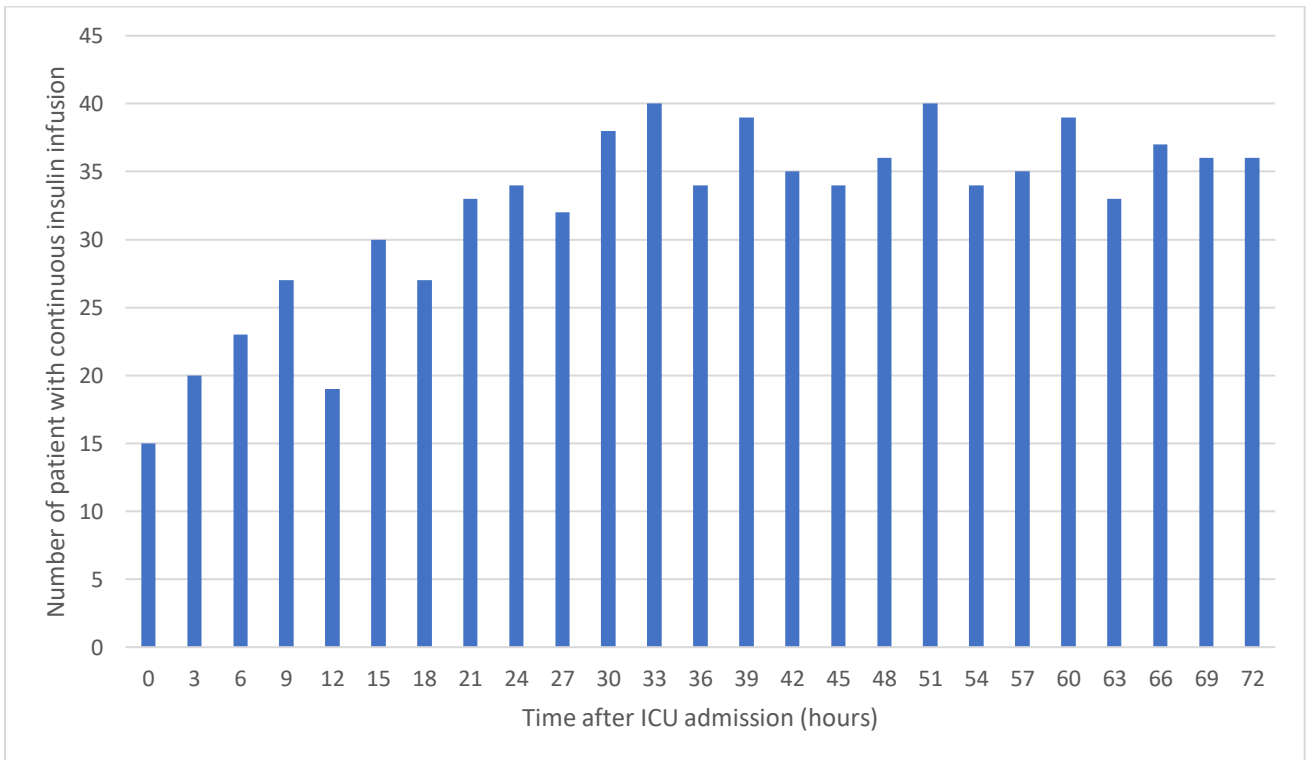
Abbreviations: DNR = do not resuscitate; ICU = intensive care unit; SE = status epilepticus.



**Figure 2. Mean blood glucose levels during the 72 first hours of ICU stay.**

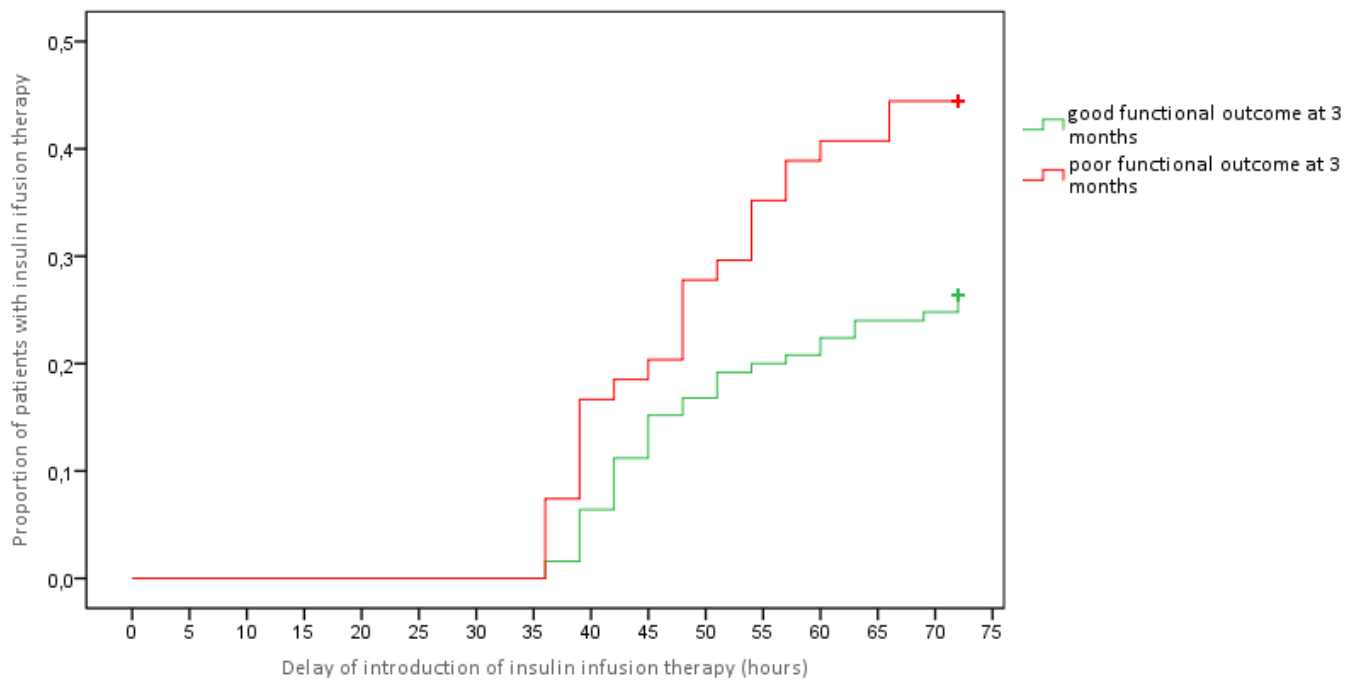
Bars represent standard deviations

Abbreviation: ICU = intensive care unit.

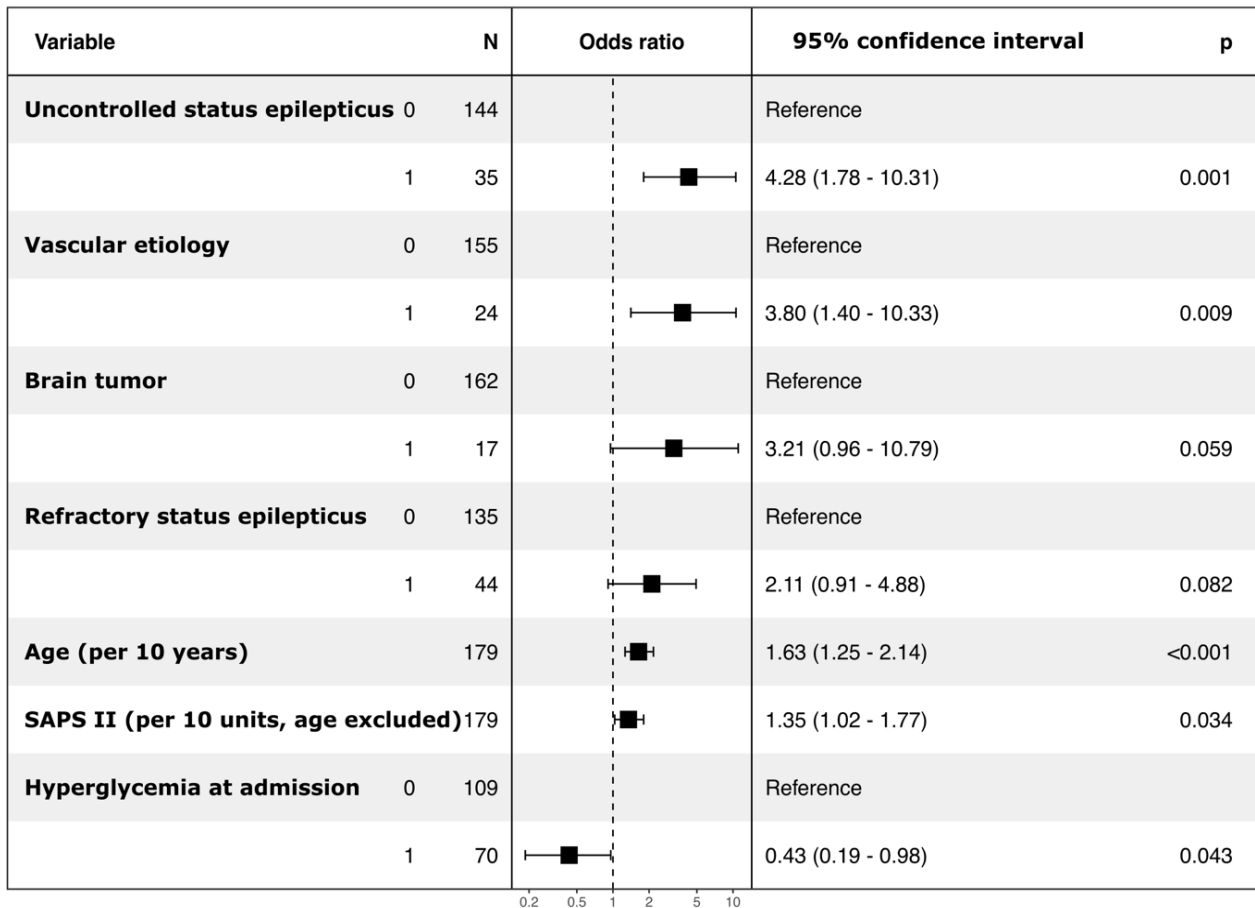


**Figure 3. Insulin infusion prevalence during the 72 first hours of ICU stay.**

Abbreviation: ICU = intensive care unit.



**Figure 4. Kaplan-Meier survival curves for good and poor functional outcomes at 3 months.** Poor functional outcome at 3 months was defined as a modified Rankin scale (mRS) >1 and superior to pre-SE mRS score. Each step on these curves represents the introduction of an insulin infusion therapy beyond the 36<sup>th</sup> hour of care. Introductions before this cut-off were not included, excepted if infusion continued after 36<sup>th</sup> hour of care without disruption. Log rank test: p=0.014



**Figure 5. Multivariable analysis for poor functional outcome at 3 months.**

Poor functional outcome at 3 months was defined as modified Rankin scale (mRS) score >1 and superior to pre-status epilepticus (SE) mRS score. Data was missing for 13 patients (6.7%).

Variable excluded due to multicollinearity: international league against epilepsy's progressive etiology.

Variables excluded by stepwise approach: remote symptomatic; unknown onset time; focal onset; previous SE. The fitness was evaluated by Nagelkerke's  $R^2$ . ( $R^2 = 0.338$ ).

The SAPS II (age excluded) ranges from 0 to 145, with higher scores indicating greater severity of illness.

Abbreviations: mRS = modified Rankin scale; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II.

## Tables

**Table 1. Characteristics of overall cohort and comparison between patients presenting or not a late hyperglycemia.**

Late hyperglycemia was defined as the need of a continuous insulin infusion beyond the 36<sup>th</sup> hour of ICU admission. Categorical variables were expressed as number (percentage) and compared by a  $\chi^2$  test or a Fischer's exact test when specified with \*. Continuous variables were expressed as median (inter-quartile range) and compared with Student's t-test or Mann-Whitney test, as appropriate.

†, SE duration was unknown for 28 patients; ‡, missing values concerning 8 patients for lactate arterial blood level; §, for patients without early withdrawal of sedative agents, defined as a cessation of iv anesthetic drugs at the time of admission or within 4h following admission (n=158); ¶, 13 patients lost to follow-up at 3 months.

Abbreviations: CRP = C-reactive protein; ICU = intensive care unit; mRS = modified Rankin scale; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II; SE = status epilepticus; STESS = Status epilepticus severity score.

<b>Characteristics</b>	<b>Overall cohort (n=192)</b>	<b>No late hyperglycemia (n=132)</b>	<b>Late hyperglycemia (n=60)</b>	<b>p value</b>
<b>Demographics</b>				
Age	56 (44-68)	51 (42-62)	66 (56-74)	<0.001
Male sex	126 (65.6)	92 (69.7)	34 (56.7)	0.078
<b>Medical history</b>				
History of epilepsy	89 (46.4)	66 (50.0)	23 (38.3)	0.133
Cerebral injury	105 (54.7)	74 (56.1)	31 (51.7)	0.571
Previous SE	31 (16.1)	25 (18.9)	6 (10.0)	0.119
History of diabetes	35 (18.2)	9 (6.8)	26 (43.3)	<0.001
Chronic alcohol consumption	71 (37.0)	42 (31.8)	29 (48.3)	0.028
<b>Home medications</b>				
Oral antidiabetics	22 (11.5)	5 (3.8)	17 (28.3)	<0.001
Insulin therapy	15 (7.8)	4 (3.0)	11 (18.3)	0.001*
Corticosteroids	6 (3.1)	3 (2.3)	3 (5.0)	0.379*
<b>SE characteristics</b>				
Out-of-hospital onset	140 (72.9)	97 (73.5)	43 (71.7)	0.793
SE duration above 60 min†	64 (33.3)	47 (35.6)	17 (28.3)	0.590
Uncontrolled SE	35 (18.2)	20 (15.2)	15 (25.0)	0.101
Refractory SE	47 (24.5)	34 (25.8)	13 (21.7)	0.541
STESS	3 (2-4)	2 (2-3)	4 (3-5)	<0.001
<b>Characteristics at admission</b>				
Glasgow coma scale score	3 (3-6)	3 (3-6)	3 (3-5)	0.179
Lactate arterial blood level (mmol/L)‡	2.2 (1.2-4.2)	2.0 (1.1-4.2)	2.2 (1.5-4.7)	0.383
<b>ICU stay characteristics</b>				
SAPS II (age excluded)	47.0 (37.0-55.0)	45.0 (34.3-53.0)	51.0 (40.0-60.0)	0.016
Enteral nutrition	120 (62.5)	73 (55.3)	47 (78.3)	0.002
Corticosteroids	20 (10.4)	13 (9.8)	7 (11.7)	0.744
Sedation duration (hours)§	29 (14-69)	30 (17-67)	40 (17-96)	0.237
Intubation duration (days)	1.9 (0.8-5)	1.6 (0.6-4.1)	3.7 (1.7-10.3)	<0.001
Length of ICU stay (days)	5.0 (1.6-9.8)	4.4 (2.2-7.3)	7.1 (4.4-16.4)	<0.001
<b>Outcome at 3 months¶</b>				
mRS score	2 (1-4)	2 (1-3)	3 (1-4)	0.038
Poor functional outcome	54 (30.2)	30 (24.6)	24 (42.1)	0.017
Mortality	21 (11.7)	10 (8.2)	11 (19.3)	0.032



**Table 2. Description of etiology in overall cohort.**

Classification was defined according to the etiologic categories of status epilepticus as defined by the 2015 report of the international league against epilepsy task force on classification of status epilepticus<sup>3</sup>.

Categorical variables were expressed as number (percentage)

Abbreviation: CNS = central nervous system.

<i>Classification</i>	<i>Etiology</i>	<i>Number of patients (%)</i>
<b>Acute</b> 65 (33.8)	Alcohol	20 (10.4)
	Ischemic stroke	10 (5.2)
	Metabolic (e.g. dysnatremia, dysglycemia)	9 (4.7)
	Hemorrhagic stroke	7 (3.6)
	Posterior reversible encephalopathy syndrome	6 (3.1)
	CNS infection	5 (2.6)
	Trauma	4 (2.1)
	Cerebral venous thrombosis	2 (1.0)
	Drug withdrawal or intoxication	1 (0.5)
	Heat stroke	1 (0.5)
<b>Remote symptomatic</b> 92 (47.9)	Post-stroke	39 (20.3)
	Cryptogenic or idiopathic epilepsy	28 (14.6)
	Brain traumatic injury	15 (7.8)
	CNS infection	5 (2.6)
	Brain tumor	2 (1.0)
	Alcohol	2 (1.0)
	Drug intoxication	1 (0.5)
<b>Progressive</b> 21 (10.9)	Brain tumor	19 (9.9)
	Neurodegenerative disorder	2 (1.1)
<b>Unknown</b> 14 (7.8)		14 (7.3)

**Table 3. Dysglycemia during the first 72 hours of intensive care unit stay.**  
 Categorical variables were expressed as number (percentage).

	<i>Cut-off (mg/dL)</i>	<i>Number of episodes</i>	<i>Overall cohort</i>
<i>Hypoglycemia</i>	40	5	3 (1.6)
	70	68	39 (20.3)
<i>Hyperglycemia</i>	160	761	136 (70.8)
	200	282	76 (39.6)

## Supplementary

**Table 4. Baseline characteristics of patients according to the functional outcome at 3 months.**

Poor functional outcome was defined as mRS score >1 and superior to pre-SE mRS score. Data was missing for 13 patients (6.7%). Acute, remote, progressive symptomatic and unknown are defined according to the etiologic categories of SE as defined by the 2015 report of the International League against Epilepsy Task Force on Classification of Status Epilepticus<sup>3</sup>. Categorical variables were expressed as number (percentage) and compared by a  $\chi^2$  test or Fisher's exact test when specified by \*. Continuous variables were expressed as median (inter-quartile range) and t-test was performed (Welch or Wilcoxon tests, as appropriate).

Missing values: †, 1; ‡, 4; §, 5; ¶, 10.

Abbreviations: mRS = modified Rankin scale; GOS = Glasgow outcome scale; SAPS II = simplified acute physiology score; STESS = status epilepticus severity score; CPK = creatinine phosphokinase; SE = status epilepticus.

<b>Characteristics</b>	<b>Poor functional outcome (n=54)</b>	<b>Good functional outcome (n=125)</b>	<b>p value</b>
<b>Demographics</b>			
Age	63 (52-75)	53 (43-66)	<0.01
Male sex	36 (66.7)	80 (64.0)	0.73
mRS score 0-1	27 (50.0)	75 (60.0)	0.21
GOS score 5	24 (44.4)	66 (52.8)	0.30
SAPS II (age excluded)	49 (39-59)	45 (34-53)	0.02
<b>Medical history</b>			
History of epilepsy	21 (38.9)	62 (49.6)	0.19
Cerebral injury	26 (48.1)	72 (57.6)	0.24
Previous SE	3 (5.6)	27 (21.6)	<0.001
Chronic alcohol consumption	20 (37.0)	44 (35.2)	0.81
<b>SE characteristics</b>			
Out-of-hospital onset	39 (72.2)	92 (73.6)	0.85
Unknown onset time	12 (22.2)	15 (12.0)	0.08
Focal onset	21 (38.9)	30 (24.0)	0.04
Continuous seizure†	17 (31.5)	41 (32.8)	0.92
Focal neurologic signs	9 (16.7)	22 (17.6)	0.88
Refractory SE	18 (33.3)	26 (20.8)	0.07
STESS	3 (2-5)	3 (2-3)	0.14
<b>Clinical characteristics</b>			
Glasgow coma scale score	3 (3-6)	3 (3-6)	0.86
Core temperature (°C)	36.9 (36.2-37.9)	36.9 (36.3-37.4)	0.18
Persistent seizure at admission	13 (24.1)	19 (15.2)	0.15
<b>Biological characteristics</b>			
Leukocyte count (10 <sup>9</sup> /L)‡	10.4 (8.1-16.6)	12.2 (9.8-16.9)	0.06
Lactate arterial blood level (mmol/L)§	1.9 (1.3-3.5)	2.2 (1.1-5.0)	0.50
CPK blood level (IU/L)¶	179 (68-379)	179 (101-305)	0.12
<b>Etiologic categories</b>			
Acute symptomatic	23 (42.6)	38 (30.4)	0.11
Remote symptomatic	18 (33.3)	67 (53.6)	0.01
Remote (no previous epilepsy)	1 (1.9)	10 (8.0)	0.18*
Acute on remote	13 (24.1)	42 (33.6)	0.20
Unknown on remote	4 (7.4)	15 (12.0)	0.36
Progress symptomatic	10 (18.5)	9 (7.2)	0.02
Unknown	3 (5.6)	11 (8.8)	0.56*
<b>Main etiologies</b>			
Vascular	13 (24.1)	11 (8.8)	<0.01
Toxic	7 (13.0)	20 (16.0)	0.60
Brain tumor	9 (16.7)	8 (6.4)	0.03
<b>Uncontrolled SE</b>	20 (37.0)	15 (12.0)	<0.01

# DISCUSSION

## 1. Principaux résultats

### *a. Évolution de la glycémie au cours des 72 premières heures de la prise en charge*

À l'admission, nous avons observé une glycémie moyenne de 1,67 g/L, correspondant à une hyperglycémie initiale, ce qui a pu être observé dans les études sur les modèles animaux<sup>23</sup>.

Par la suite, la glycémie moyenne a diminué jusqu'à un nadir, à 1,22 g/L, atteint aux environs de la 12<sup>ème</sup> heure après l'admission. De même, chez l'animal, il a été observé une hypoglycémie secondaire au pic d'insuline généré par l'hyperglycémie initiale<sup>23</sup>.

Plus tardivement, la glycémie moyenne a augmenté jusqu'à se stabiliser entre 1,3 g/L et 1,4 g/L aux alentours de la 30<sup>ème</sup> heure. Cette cible était conforme aux recommandations en réanimation et au protocole du service, et passait possiblement par l'administration d'insuline en intraveineuse à la seringue électrique (IVSE)<sup>49</sup>. Cette donnée explique le fait de ne pas analyser la glycémie pour explorer l'hyperglycémie secondaire, mais plutôt de tenir compte de la nécessité d'une insulinothérapie.

Sur le plan qualitatif, à l'admission, l'hyperglycémie supérieure à 1,6 g/L était une situation fréquente, observée chez 38% des patients. Par la suite, les hyperglycémies restaient fréquentes. Les hypoglycémies étaient un événement plus rare par rapport aux hyperglycémies, et cela même chez patients traités par une insulinothérapie en continue.

Ainsi, l'hyperglycémie observée à l'admission lors des EME tonico-cloniques généralisés était fréquente mais pouvait aussi se rencontrer plus tardivement au cours de la prise en charge. Ceci pouvait expliquer la prévalence importante des patients traités par insuline, et cela même en l'absence d'un diabète sous-jacent.

Concernant la survenue d'hypoglycémies profondes inférieures à 0,4 g/L, 3 (1,6%)

patients ont présenté au moins un épisode au cours de la prise en charge. En moyenne, chaque patient présentait 0,03 épisodes d'hypoglycémie profonde au cours du séjour. Au cours de l'étude NICE-SUGAR, 0,5% des patients sous insulinothérapie conventionnelle ont présenté des hypoglycémies profondes (définies par une glycémie inférieure à 0,4 g/L)<sup>49</sup>. Pour ce qui est de l'étude SHINE, 3,2% des patients sous insulinothérapie conventionnelle ont présenté des hypoglycémies profondes (définies selon les mêmes critères que précédemment)<sup>50</sup>. Ainsi, nous avons pu observer une prévalence des hypoglycémies profondes similaires à celle de cohortes incluant des patients sous insulinothérapie conventionnelle.

#### *b. Impact sur le pronostic fonctionnel des dysglycémies*

Nous avons étudié l'association entre les dysglycémies et le pronostic fonctionnel à 3 mois. Les dysglycémies correspondaient à l'hyperglycémie initiale et l'hyperglycémie secondaire, définie par l'introduction d'insuline IVSE entre 36 et 72h de prise en charge. L'analyse multivariée démontrait que l'hyperglycémie à l'admission était un facteur protecteur d'un pronostic fonctionnel défavorable. Cette hyperglycémie était de résolution spontanée dans 81% des cas.

Cette observation semble confirmer ce qui a pu être observé au cours de certaines études pré-cliniques, à savoir que l'hyperglycémie dans un contexte d'EME pouvait limiter la mort neuronale au sein des hippocampes<sup>44</sup>. En effet, l'hyperglycémie pourrait avoir un effet bénéfique durant la phase précoce d'un EME afin de répondre à une augmentation de la demande métabolique des neurones excités et éviter les dommages neuronaux provoqués par l'insuffisance d'apport énergétique<sup>51,52</sup>. Sa survenue transitoire pourrait éviter la survenue de lésions cérébrales en lien avec une hyperglycémie prolongée<sup>42</sup>.

Dans les études humaines, en 2009, une étude singapourienne rétrospective

monocentrique s'était intéressée aux facteurs prédictifs d'une évolution défavorable d'un EME tonico-clonique généralisé à la sortie de l'hospitalisation. L'hyperglycémie à l'admission, définie par une glycémie supérieure à 1,27 g/L, était prédictive de manière significative en analyse multivariée<sup>53</sup>.

Dans une étude thaïlandaise en 2015, chez des patients ne relevant pas de la réanimation, l'hyperglycémie à l'admission s'était révélée être un facteur de non-contrôle de l'EME. Cependant, les auteurs n'avaient pas précisé le seuil d'hyperglycémie et les critères de non contrôle de l'EME n'étaient pas clairement définis<sup>54</sup>.

Plus récemment, une étude française ancillaire de l'étude HYBERNATUS a recherché l'impact des facteurs d'agression cérébrale secondaire d'origine systémique sur le pronostic fonctionnel<sup>55,56</sup>. Un mauvais devenir sur le plan fonctionnel était défini par un score Glasgow Outcome Scale (GOS) strictement inférieur à 5. La glycémie à l'admission était analysée à la fois sous les angles quantitatif et qualitatif. Les seuils d'hypoglycémie et d'hyperglycémie étaient respectivement de 0,5 g/L et de 1,78 g/L. Seule l'hyperglycémie à l'admission était prédictive uniquement en analyse univariée d'une mauvaise évolution fonctionnelle<sup>56</sup>.

Concernant la survenue d'une hyperglycémie secondaire, la distinction entre bon et mauvais pronostic fonctionnel semblait se faire au cours du deuxième jour de prise en charge. En effet, les patients ayant eu besoin d'une insulinothérapie IVSE à partir de la 36<sup>ème</sup> heure de prise en charge présentent plus souvent un devenir fonctionnel défavorable en analyse bivariée. Cependant, la survenue de cette hyperglycémie secondaire n'est pas associée à un pronostic défavorable en analyse multivariée. Il est à noter toutefois que les patients présentant cette condition étaient plus âgés, présentaient des scores de gravités clinico-biologiques plus élevés et avaient un taux de mortalité à 3 mois plus important. Ainsi, la survenue d'une dysrégulation glycémique à partir de la 36<sup>ème</sup> heure de prise en charge

semblait être un marqueur de sévérité global et non un facteur pronostic indépendant.

Au total, les données de la littérature sont pauvres concernant la valeur pronostique de l'hyperglycémie dans le cadre des états de mal épileptiques. Les quelques données publiées traduisent l'hétérogénéité des populations étudiées (EME généralisés ou non ; prise en charge en réanimation ou non) et des définitions des seuils de dysglycémie. Ces études s'intéressaient principalement à l'hyperglycémie à l'admission et non au cours de la prise en charge. Nos résultats apportent des informations sur l'évolution de la glycémie au cours des 72 premières heures de l'EME, avec un possible impact pronostique favorable de l'hyperglycémie initiale. L'hyperglycémie secondaire serait plutôt un marqueur de sévérité de l'agression systémique qu'un facteur indépendant de mauvais pronostic fonctionnel à 3 mois.

## 2. Explications physiopathologiques

### *a. Métabolisme intracérébral du glucose*

Bien qu'il ne représente qu'une faible part de la masse corporelle totale, le cerveau représente près de 20% des besoins énergétiques de l'ensemble de l'organisme<sup>57</sup>. L'utilisation du glucose représente plus de 90% du métabolisme oxydatif cérébral, avec une capacité de stockage du glucose très limitée, ne représentant que quelques minutes<sup>58</sup>. Ceci fait que le métabolisme énergétique du cerveau est dépendant d'un apport continu en glucose<sup>58</sup>. Ce dernier est transporté à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) pour entrer dans le liquide céphalo-rachidien, *via* des transporteurs du glucose ou *via* les capillaires périventriculaires, moins perméables que le reste de la BHE. Par la suite, le passage à travers la membrane cellulaire se fait grâce à 2 types de récepteurs : GLUT et SGLT<sup>59</sup>. Une fois dans la cellule, le glucose est métabolisé en suivant la voie classique de la

glycolyse<sup>42</sup>.

### *b. L'hyperglycémie chez les patients en réanimation*

Quel que soit le motif d'admission, l'hyperglycémie au cours d'une hospitalisation en réanimation est fréquente, même en l'absence de diabète<sup>60</sup>.

Sur le plan physiopathologique, la survenue de cette hyperglycémie dite « de stress » est médiée par l'axe hypothalamo-hypophysaire et le système nerveux autonome sympathique<sup>61</sup>. De plus, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires participe également à la genèse de cette hyperglycémie<sup>61</sup>. On observe une augmentation de la néoglucogénèse, de la glycolyse et dans une moindre mesure, une augmentation du degré d'insulinorésistance<sup>61</sup>. Le degré de la réponse métabolique semble être lié à la gravité clinique du patient<sup>61</sup>.

Les patients présentant une hyperglycémie de stress en réanimation sembleraient présenter un pronostic défavorable au cours de plus études observationnelles<sup>62</sup>. Egi *et al.* retrouve une association significative et indépendante entre l'hyperglycémie de stress et la mortalité chez les patients non-diabétiques en réanimation<sup>63</sup>. Cette association n'était pas retrouvée chez les patients diabétiques<sup>63</sup>. Des résultats similaires ont été retrouvés dans le contexte de chirurgies non cardiaques, avec un taux de complications post-opératoires et une durée d'hospitalisation plus importants chez les patients non-diabétiques ayant eu une glycémie moyenne supérieure à 1,80 g/L<sup>64</sup>. Enfin, Whitcomb *et al.* présentait des conclusions semblables, avec une hyperglycémie de stress associée de manière indépendante à une mortalité plus importante, uniquement chez les patients non-diabétiques<sup>65</sup>. Cependant, le protocole considérait la glycémie à l'admission comme la glycémie la plus élevée le premier



jour d'hospitalisation, et non la première mesure de glycémie à l'admission<sup>65</sup>.

Suite à ces résultats, plusieurs études comme l'étude NICE-SUGAR se sont attachées à rechercher un bénéfice sur la mortalité d'une insulinothérapie stricte<sup>49</sup>. Paradoxalement, les patients traités par une insulinothérapie intensive présentaient une mortalité plus importante que ceux traités par une insulinothérapie plus conventionnelle<sup>49</sup>. Ces données suggeraient le fait que l'hyperglycémie de stress pourrait avoir un rôle physiologique et serait plus un marqueur de sévérité<sup>61</sup>. Marik *et al.* émettait l'hypothèse que l'hyperglycémie durant la phase précoce d'une pathologie relevant de la réanimation protégerait les cellules des dommages de l'ischémie et de l'hypoxie<sup>61</sup>.

#### *c. L'hyperglycémie au cours des autres pathologies neurologiques aiguës*

Au cours des ischémies cérébrales, la survenue d'une hyperglycémie à la phase aiguë est fréquente. Elle est observée chez près de 40% des patients<sup>66</sup>. Sur le plan pronostique, elle a été associée à une durée d'hospitalisation plus longue, ainsi qu'à une augmentation du risque de la mortalité à 30 jours, 1 an et 6 ans<sup>66</sup>. Ces conséquences pourraient être expliquées par une plus importante progression du volume de tissu cérébral nécrosé et davantage de transformations hémorragiques<sup>67-70</sup>.

Ainsi, le traitement de l'hyperglycémie a été l'objet d'essais randomisés. La première étude a été publiée en 2009, cependant l'essai a dû être interrompu précocement du fait d'un recrutement insuffisant. Il visait à comparer la mortalité à 3 mois chez des patients recevant une insulinothérapie continue pendant 24 heures par rapport à un placebo<sup>71</sup>. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice significatif de l'insulinothérapie sur la mortalité<sup>71</sup>. Plus récemment, l'étude SHINE visait à comparer le pronostic fonctionnel à 3 mois de patients recevant une insulinothérapie dite « intensive » par rapport à une insulinothérapie avec un protocole d'euglycémie moins strict<sup>50</sup>. Pour être inclus, les patients devaient présenter une

hyperglycémie dans les 12 heures d'une ischémie cérébrale. De même que pour la précédente étude, il n'a pas été mis en évidence de bénéfice d'une insulinothérapie intensive sur le pronostic fonctionnel à 3 mois<sup>50</sup>.

Au cours des hémorragies sous-arachnoïdiennes (HSA) d'origine anévrysmale, la prévalence de l'hyperglycémie à la phase aiguë est également très élevée, au-delà de 80%<sup>72,73</sup>. Cette hyperglycémie initiale, ainsi que durant la première semaine de la prise en charge, est prédictive d'un devenir fonctionnel défavorable<sup>72,74</sup>. Néanmoins, les résultats des études cliniques visant à comparer les effets du contrôle de la glycémie sont hétérogènes<sup>74</sup>. Certaines données montrent une aggravation du pronostic fonctionnel avec un contrôle glycémique strict alors d'autres au contraire retrouvent une amélioration<sup>74</sup>. Ainsi, il est recommandé de ne pas être trop strict dans le contrôle glycémique, du fait du risque de vasospasme majoré en cas d'hypoglycémie<sup>75</sup>.

Enfin, en ce qui concerne les traumatismes crâniens graves requérant une admission en soins intensifs, l'hyperglycémie durant la phase aiguë est également fréquente<sup>76</sup>. Comme pour les HSA, sa survenue est associée à un pronostic défavorable<sup>76-78</sup>. De même que pour le cas précédent, un contrôle strict de la glycémie n'apporte pas de bénéfice sur la mortalité et augmente le risque d'hypoglycémie<sup>79,80</sup>.

En conclusion, l'hyperglycémie est une situation fréquente dans le contexte d'agression du SNC.

## CONCLUSION

Les états de mal épileptiques tonico-cloniques généralisés sont une des pathologies neurologiques aiguës les plus fréquentes, avec des conséquences fonctionnelles et une mortalité non négligeables. Au-delà des modifications de la physiologie cérébrale, les états de mal épileptiques tonico-cloniques généralisés ont également de nombreuses conséquences systémiques dont certaines visent à répondre à l'augmentation de la demande énergétique. Parmi ces conséquences, l'hyperglycémie à la phase précoce est décrite depuis les années 1970 sur des modèles animaux. L'évolution de la glycémie au-delà de la phase précoce n'a pas été décrite en clinique.

Au sein de notre cohorte, nous avons pu observer une hyperglycémie initiale suivie d'une diminution de la glycémie avec progressivement un retour à une euglycémie. Néanmoins, cette normalisation glycémique pourrait en partie être expliquée par la mise en place d'une insulinothérapie en continue. La nécessité de cette insulinothérapie pourrait être expliquée par une hyperglycémie secondaire plus tardive. Sur le plan pronostic, l'hyperglycémie initiale a été identifiée comme un facteur protecteur sur le plan fonctionnel à 3 mois, tandis ce que la survenue d'une hyperglycémie secondaire n'y était pas associée. Elle semblait davantage être un marqueur global de sévérité comme dans d'autres pathologies de réanimation.

L'hyperglycémie à la phase initiale pourrait être une réponse physiologique à une demande énergétique cérébrale accrue dans un contexte d'activité neuronale intense. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données et évaluer les objectifs de glycémie dans l'état de mal épileptique. Nous émettons l'hypothèse que cette hyperglycémie initiale ne devrait pas faire l'objet d'un traitement intensif, d'autant qu'elle est de résolution spontanée dans la plupart des cas. La survenue secondaire d'une hyperglycémie devrait

quant à elle, faire l'objet d'un traitement en adéquation avec les recommandations de bonne pratique actuelles, d'autant qu'une hyperglycémie prolongée peut exposer à des lésions neuronales.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475–482.
2. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56:1515–1523.
3. Sutter R, Kaplan PW, Rüegg S. Outcome predictors for status epilepticus--what really counts. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:525–534.
4. Chin RFM, Neville BGR, Scott RC. A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2004;11:800–810.
5. Shorvon S, Sen A. What is status epilepticus and what do we know about its epidemiology? *Seizure*. 2020;75:131–136.
6. Johnson EL, Kaplan PW. Status Epilepticus: Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol*. 2020;40:647–651.
7. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. 2015;14:615–624.
8. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*. 1996;46:1029–1035.
9. Reynolds AS, Claassen J. Treatment of Seizures and Postanoxic Status Epilepticus. *Semin Neurol*. 2017;37:33–39.
10. Sutter R, Rüegg S, Kaplan PW. Epidemiology, diagnosis, and management of nonconvulsive status epilepticus: Opening Pandora's box. *Neurol Clin Pract*. 2012;2:275–286.
11. Lado FA, Moshé SL. How do seizures stop? *Epilepsia*. 2008;49:1651–1664.
12. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol*. 2006;5:246–256.
13. Sánchez Fernández I, Goodkin HP, Scott RC. Pathophysiology of convulsive status epilepticus. *Seizure*. 2019;68:16–21.
14. Trevelyan AJ, Schevon CA. How inhibition influences seizure propagation. *Neuropharmacology*. 2013;69:45–54.
15. Liu H, Mazarati AM, Katsumori H, Sankar R, Wasterlain CG. Substance P is expressed in hippocampal principal neurons during status epilepticus and plays a critical role in the maintenance of status epilepticus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:5286–5291.
16. Outin H, Guèye P, Alvarez V, et al. Prise en charge des états de mal épileptiques en

préhospitalier, en structure d'urgence et en réanimation dans les 48 premières heures (à l'exclusion du nouveau-né et du nourrisson). *Médecine Intensive Réanimation*. 2020;29:135–172.

17. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*. 2010;17:348–355.
18. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17:3–23.
19. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016;16:48–61.
20. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 2019;381:2103–2113.
21. Ferlisi M, Hocker S, Grade M, et al. Preliminary results of the global audit of treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2015;49:318–324.
22. Meldrum BS, Horton RW. Physiology of status epilepticus in primates. *Arch Neurol*. 1973;28:1–9.
23. Meldrum BS, Horton RW, Bloom SR, Butler J, Keenan J. Endocrine Factors and Glucose Metabolism During Prolonged Seizures in Baboons. *Epilepsia*. 1979;20:527–533.
24. Simon RP, Aminoff MJ, Benowitz NL. Changes in plasma catecholamines after tonic-clonic seizures. *Neurology*. 1984;34:255–257.
25. Sutter R, Dittrich T, Semmlack S, Rüegg S, Marsch S, Kaplan PW. Acute Systemic Complications of Convulsive Status Epilepticus-A Systematic Review. *Crit Care Med*. 2018;46:138–145.
26. Bugajski J, Hano J, Zdebska A. Effect of catecholamines and adrenergic antagonists on blood glucose, free fatty acids and liver glycogen levels in fed rats. *Pol J Pharmacol Pharm*. 1978;30:799–818.
27. Meierkord H, Shorvon S, Lightman SL. Plasma concentrations of prolactin, noradrenaline, vasopressin and oxytocin during and after a prolonged epileptic seizure. *Acta Neurol Scand*. 1994;90:73–77.
28. Belcour D, Jabot J, Grard B, et al. Prevalence and Risk Factors of Stress Cardiomyopathy After Convulsive Status Epilepticus in ICU Patients. *Crit Care Med*. 2015;43:2164–2170.
29. Meldrum BS, Brierley JB. Prolonged epileptic seizures in primates. Ischemic cell change and its relation to ictal physiological events. *Arch Neurol*. 1973;28:10–17.
30. González-Cuevas M, Santamarina E, Toledo M, et al. A new clinical score for the prognosis of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*. 2016;23:1534–1540.

31. Lv R-J, Wang Q, Cui T, Zhu F, Shao X-Q. Status epilepticus-related etiology, incidence and mortality: A meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2017;136:12–17.
32. Rossetti AO, Hurwitz S, Logroscino G, Bromfield EB. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:611–615.
33. Legriél S, Mourvillier B, Bele N, et al. Outcomes in 140 critically ill patients with status epilepticus. *Intensive Care Med.* 2008;34:476–480.
34. Tatlidil I, Ture HS, Akhan G. Factors affecting mortality of refractory status epilepticus. *Acta Neurol Scand.* 2020;141:123–131.
35. Ciurans J, Grau-López L, Jiménez M, Fumanal A, Misis M, Becerra JL. Refractory status epilepticus: Impact of baseline comorbidity and usefulness of STESS and EMSE scoring systems in predicting mortality and functional outcome. *Seizure.* 2018;56:98–103.
36. Neligan A, Shorvon SD. Prognostic factors, morbidity and mortality in tonic–clonic status epilepticus: A review. *Epilepsy Res.* 2011;93:1–10.
37. Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, Michaelides C, Ruffieux C, Bromfield EB. Status Epilepticus Severity Score (STESS). *J Neurol.* 2008;255:1561–1566.
38. Zhang Y, Chen D, Xu D, Tan G, Liu L. Clinical utility of EMSE and STESS in predicting hospital mortality for status epilepticus. *Seizure.* 2018;60:23–28.
39. Leitinger M, Höller Y, Kalss G, et al. Epidemiology-Based Mortality Score in Status Epilepticus (EMSE). *Neurocrit Care.* 2015;22:273–282.
40. Legriél S, Azoulay E, Resche-Rigon M, et al. Functional outcome after convulsive status epilepticus. *Crit Care Med.* 2010;38:2295–2303.
41. Bascuñana P, Brackhan M, Leiter I, et al. Divergent metabolic substrate utilization in brain during epileptogenesis precedes chronic hypometabolism. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020;40:204–213.
42. Tomlinson DR, Gardiner NJ. Glucose neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9:36–45.
43. Schwechter EM, Velísková J, Velísek L. Correlation between extracellular glucose and seizure susceptibility in adult rats. *Ann Neurol.* 2003;53:91–101.
44. Santiago JFC, Carvalho FF, Perosa SR, et al. Effect of glycemic state in rats submitted to status epilepticus during development. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64:233–239.
45. Huang C-W, Cheng J-T, Tsai J-J, Wu S-N, Huang C-C. Diabetic hyperglycemia aggravates seizures and status epilepticus-induced hippocampal damage. *Neurotox Res.* 2009;15:71–81.
46. Schauwecker PE. The effects of glycemic control on seizures and seizure-induced excitotoxic cell death. *BMC Neurosci.* 2012;13:94.

47. 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:e83168.
48. Auer RN. Hypoglycemic brain damage. *Metab Brain Dis*. 2004;19:169–175.
49. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283–1297.
50. Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, et al. Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke: The SHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322:326–335.
51. Languren G, Montiel T, Julio-Amilpas A, Massieu L. Neuronal damage and cognitive impairment associated with hypoglycemia: An integrated view. *Neurochem Int*. 2013;63:331–343.
52. da Silva Fernandes MJ, Dubé C, Boyet S, Marescaux C, Nehlig A. Correlation between Hypermetabolism and Neuronal Damage during Status Epilepticus Induced by Lithium and Pilocarpine in Immature and Adult Rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. SAGE Publications Ltd STM; 1999;19:195–209.
53. Rathakrishnan R, Sidik NP, Huak CY, Wilder-Smith EP. Generalised convulsive status epilepticus in Singapore: Clinical outcomes and potential prognostic markers. *Seizure*. 2009;18:202–205.
54. Chiewthanakul P, Noppaklao P, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Hyperglycemia associated with seizure control in status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2015;49:155–157.
55. Legriel S, Lemiale V, Schenck M, et al. Hypothermia for Neuroprotection in Convulsive Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 2016;375:2457–2467.
56. Fontaine C, Lemiale V, Resche-Rigon M, et al. Association of systemic secondary brain insults and outcome in patients with convulsive status epilepticus: A post hoc study of a randomized controlled trial. *Neurology*. 2020;95:e2529–e2541.
57. Magistretti PJ, Allaman I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron*. 2015;86:883–901.
58. Robinson PJ, Rapoport SI. Glucose transport and metabolism in the brain. *Am J Physiol*. 1986;250:R127-136.
59. de Melo IS, Pacheco ALD, dos Santos YMO, et al. Modulation of Glucose Availability and Effects of Hypo- and Hyperglycemia on Status Epilepticus: What We Do Not Know Yet? *Mol Neurobiol*. 2021;58:505–519.
60. McCowen KC, Malhotra A, Bistrain BR. Stress-Induced Hyperglycemia. *Crit Care Clin*. 2001;17:107–124.
61. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care*



Lond Engl. 2013;17:305.

62. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J-C. Stress hyperglycaemia. *Lancet Lond Engl.* 2009;373:1798–1807.
63. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med.* 2008;36:2249–2255.
64. Rady MY, Johnson DJ, Patel BM, Larson JS, Helmers RA. Influence of Individual Characteristics on Outcome of Glycemic Control in Intensive Care Unit Patients With or Without Diabetes Mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:1558–1567.
65. Whitcomb BW, Pradhan EK, Pittas AG, Roghmann M-C, Perencevich EN. Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations\*. *Crit Care Med.* 2005;33:2772–2777.
66. Williams LS, Rotich J, Qi R, et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology.* Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology; 2002;59:67–71.
67. Baird TA, Parsons MW, Phan T, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke.* 2003;34:2208–2214.
68. Shimoyama T, Kimura K, Uemura J, Saji N, Shibasaki K. Elevated glucose level adversely affects infarct volume growth and neurological deterioration in non-diabetic stroke patients, but not diabetic stroke patients. *Eur J Neurol.* 2014;21:402–410.
69. Ahmed N, Dávalos A, Eriksson N, et al. Association of admission blood glucose and outcome in patients treated with intravenous thrombolysis: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Arch Neurol.* 2010;67:1123–1130.
70. Masrur S, Cox M, Bhatt DL, et al. Association of Acute and Chronic Hyperglycemia With Acute Ischemic Stroke Outcomes Post-Thrombolysis: Findings From Get With The Guidelines-Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002193.
71. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol.* 2007;6:397–406.
72. Lanzino G, Kassell NF, Germanson T, Truskowski L, Alves W. Plasma glucose levels and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1993;79:885–891.
73. Alberti O, Becker R, Benes L, Wallenfang T, Bertalanffy H. Initial hyperglycemia as an indicator of severity of the ictus in poor-grade patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg.* 2000;102:78–83.
74. Kruyt ND, Biessels GJ, de Haan RJ, et al. Hyperglycemia and clinical outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke.* 2009;40:e424-430.

75. Schmutzhard E, Rabinstein AA, Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Spontaneous subarachnoid hemorrhage and glucose management. *Neurocrit Care*. 2011;15:281–286.
76. Young B, Ott L, Dempsey R, Haack D, Tibbs P. Relationship between admission hyperglycemia and neurologic outcome of severely brain-injured patients. *Ann Surg*. 1989;210:466–472; discussion 472-473.
77. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma*. 2005;58:47–50.
78. Griesdale DEG, Tremblay M-H, McEwen J, Chittock DR. Glucose control and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2009;11:311–316.
79. Hermanides J, Plummer MP, Finnis M, Deane AM, Coles JP, Menon DK. Glycaemic control targets after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 2018;22:11.
80. NICE-SUGAR Study Investigators for the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group and the Canadian Critical Care Trials Group, Finfer S, Chittock D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients with traumatic brain injury: long-term follow-up of a subgroup of patients from the NICE-SUGAR study. *Intensive Care Med*. 2015;41:1037–1047.

# ANNEXE 1 : Déclaration de la cohorte auprès du délégué à la protection des données du CHU de Lille



DIRECTION GENERALE  
DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

N/Réf : DEC19-432

Philippe LECA  
Directeur  
Délégation du Système  
d'Information

Guillaume DERAEDT  
Data Protection Officer

Secrétariat  
Tél. 03.20.44.44.26  
Fax : 03.20.44.58.59

## Attestation de déclaration d'un traitement informatique

Je soussigné, Monsieur Guillaume DERAEDT, en qualité de Data Protection Officer (Délégué à la Protection des Données) du GHT Lille métropole Flandre intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité : **Thèse de médecine : étude retrospective des états de mal épileptique admis dans le pôle de réanimation** mis en œuvre en 2019, a bien été déclaré par Romain TORTUYAUX / Daniel MATHIEU.

La déclaration est intégrée dans le registre de déclaration normale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Fait à LILLE, le 27/01/2020



Toute correspondance devra être adressée à :  
CHRU de Lille  
Département Ressources Numériques  
ex Clinique Fontan - 2<sup>ème</sup> étage - rue du Professeur Laguesse  
59037 LILLE Cedex

## ANNEXE 2 : Avis favorable de la commission éthique de la société de réanimation en langue française



### SOCIÉTÉ DE RÉANIMATION DE LANGUE FRANÇAISE

*Siège Social : 48, avenue Claude Vellefaux – 75010 Paris*

*Tél. : 01 45 86 74 00 – Fax : 01 45 86 74 44*

*Site Internet : [www.srlf.org](http://www.srlf.org)*

#### Commission d’Ethique

##### *Secrétaire*

Olivier Lesieur  
[olivier.lesieur@gmail.com](mailto:olivier.lesieur@gmail.com)

Docteur Romain TORTUYAUX  
Médecine Intensive – Réanimation  
CHU de Lille

##### *Membres SRLF*

Zoé Cohen-Solal  
Raphaëlle David  
Laure De Saint-Blanquat  
Maxime El Baz  
Bénédicte Gaillard  
Cyril Goulenok  
Sylvain Lavoué  
Virginie Lemiale  
Emmanuelle Mercier  
Chaouki Mezher  
Benoit Misset  
Anne-Laure Poujol  
Régis Quéré

Paris, le 10/05/2021,

##### *Membres non SRLF*

Gwendolyn Penven

#### Direction Administrative

Alexandra Bernard

#### Secrétariat

Mathieu Lloug  
Florence Neels  
[secretariat@srlf.org](mailto:secretariat@srlf.org)

Cher Collègue,

Votre projet "Recherche des facteurs associés au pronostic des états de mal épileptiques admis en réanimation : une étude rétrospective" référencé CE SRLF 21-38 a été évalué par deux rapporteurs et le secrétaire de la Commission d’Ethique.

Après réception d’une version amendée conformément aux suggestions des rapporteurs, la Commission d’Ethique donne un avis favorable à votre projet.

Pour information, je vous rappelle que l’avis de la Commission d’Ethique de la SRLF ne dispense pas des obligations légales éventuelles et qu’il reste de la responsabilité de l’investigateur et du promoteur éventuel de l’étude de se mettre en conformité avec la loi sur la recherche biomédicale et en particulier de procéder aux soumissions ou avis aux comités ou commissions légalement compétentes.

Recevez, Cher Collègue, l’assurance de nos salutations distinguées.

Dr Olivier Lesieur  
*Secrétaire de la Commission d’Ethique*

**AUTEUR : Nom : KULA**

**Prénom : Remy**

**Date de soutenance : 30 juin 2021**

**Titre de la thèse : Dysglycémie et États de Mal Épileptiques Généralisés Convulsivants en Réanimation : Impact sur le Pronostic Fonctionnel à 3 Mois**

**Thèse - Médecine - Lille - 2021**

**Cadre de classement : Neurologie**

**DES + spécialité : DES de Neurologie**

**Mots-clés : état de mal épileptique, réanimation, glycémie, pronostic**

**Résumé :**

**Objectifs :** Décrire l'évolution de la glycémie au cours des 72 premières heures d'un état de mal épileptique (EME) tonico-clonique généralisé et explorer l'association entre dysglycémie et pronostic fonctionnel à 3 mois.

**Méthode :** Nous avons mené une étude rétrospective dans le service de Médecine Intensive-Réanimation du CHU de Lille entre janvier 2013 et octobre 2020. Les patients inclus étaient majeurs et présentaient un EME tonico-clonique généralisé nécessitant une intubation. Les glycémies et le besoin d'une insulinothérapie continue ont été relevés toutes les 3 heures. Nous avons défini le pronostic fonctionnel défavorable par un score de l'échelle de Rankin modifiée (mRS) > 1 et différent du score mRS avant l'EME à 3 mois.

**Résultats :** Nous avons inclus 192 patients (126 hommes, 66% ; 35 diabétiques, 18% ; âge médian 56 ans). Nous avons initialement observé une hyperglycémie transitoire (moyenne (standard deviation) de 1,66 g/L (0.84)) suivie par un nadir à la 12<sup>ème</sup> heure à 1,22 g/L (0.41) et une normalisation suite à l'utilisation d'une insulinothérapie continue chez 80 (42%) patients. L'hyperglycémie secondaire a été définie par le besoin d'une insulinothérapie continue après la 36<sup>ème</sup> heure de prise en charge en réanimation. Elle était présente chez 60 (31%) patients. 54 (30%) patients ont présenté un pronostic fonctionnel défavorable à 3 mois. L'hyperglycémie à l'admission était associée à un risque plus faible de pronostic fonctionnel défavorable à 3 mois (odds ratio (OR) 0,43; intervalle de confiance (IC) à 95% 0,19-0,98 ; p=0,043). L'hyperglycémie secondaire n'était pas associée à un pronostic fonctionnel défavorable (OR 1,46; IC 95% 0,66-3,23 ; p=0,351) mais était observée chez des patients plus graves.

**Conclusion :** Les hyperglycémies au cours des EME généralisés tonico-cloniques nécessitant une intubation sont fréquentes. À l'admission, elles sont associées à un meilleur pronostic fonctionnel à 3 mois contrairement aux hyperglycémies plus tardives, plutôt associées à la sévérité des patients. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Philippe DERAMBURE**

**Assesseurs : Professeurs Luc DEFEBVRE et Arnaud DELVAL, Docteur Patrick GIRARDIE**

**Directeur de thèse : Docteur Romain TORTUYAUX**