



EQUILIBRE GLYCÉMIQUE STRICT EN ANESTHÉSIE-RÉANIMATION : PREUVES DU BÉNÉFICE

Gaëlle Cheisson, Emmanuelle Hammad, Jacques Duranteau
Département d'Anesthésie-Réanimation. Hôpital de Bicêtre. Assistance
Publique - Hôpitaux de Paris

INTRODUCTION

L'évaluation de la glycémie fait partie intégrante des paramètres essentiels surveillés en réanimation tels le statut hémodynamique, la diurèse, la température corporelle ou la fonction ventilatoire. En effet, la glycémie est considérée comme un assez bon reflet du statut métabolique du sujet, aussi bien chez le patient diabétique que chez le patient non diabétique. L'agression septique, ischémique ou traumatologique, dont sont victimes les patients de réanimation ou durant la période périopératoire, engendre un déséquilibre glycémique qui nous impose d'instituer un traitement insulinique pour contrôler la glycémie. Ce contrôle glycémique peut être plus ou moins strict en se fixant des objectifs plus ou moins proches des valeurs normales de la glycémie. Depuis le début des années 2000, les travaux de l'équipe de G. Van den Berghe préconisent un contrôle glycémique strict en réanimation avec des valeurs de glycémie comprises entre 4,4 et 6,1 mmol.l⁻¹ mais ces recommandations restent discutées [1]. En effet, pour certains un contrôle glycémique strict expose à plusieurs problèmes notamment à la survenue d'hypoglycémies. Nous nous proposons de développer dans ce texte les arguments pour un bénéfice du contrôle strict de la glycémie en réanimation et en péri-opératoire et la nécessité de tendre vers un contrôle glycémique à l'aide d'une insulinothérapie.

1. STRESS HYPERGLYCÉMIQUE ET RÉPONSE NEUROENDOCRINE

Les mécanismes qui contrôlent l'utilisation cellulaire et tissulaire des acides gras et du glucose sont précisément régulés. Une des raisons importantes est que le métabolisme énergétique cérébral dépend presque uniquement du glucose. Pour pouvoir contrôler finement la glycémie, l'organisme possède des mécanismes capables de détecter les plus petites variations de glycémie. Ainsi, chez l'homme, la glycémie varie au maximum, en conditions physiologiques, de 2 mmol.l⁻¹ autour d'une concentration de 5,5 mmol.l⁻¹. En réponse à des perturbations de l'équilibre glycémique, l'organisme va déclencher une réponse

d'intensité appropriée afin d'utiliser ou d'épargner au mieux le glucose et de maintenir la glycémie autour de cette valeur physiologique. Des variations trop importantes de la glycémie aboutissent à la sécrétion de médiateurs hormonaux et nerveux par excès ou par défaut, à l'inhibition ou à l'activation des systèmes enzymatiques, à l'augmentation ou à la diminution de l'expression de gènes.

L'agression de l'organisme doit donc être considérée comme une situation au cours de laquelle un facteur intercurrent vient modifier l'homéostasie. Qu'il s'agisse d'une infection, d'une brûlure, d'une intervention chirurgicale ou d'un traumatisme, la réponse à ces agressions est assez stéréotypée avec notamment des modifications endocriniennes et l'apparition d'une insulino-résistance (principalement musculaire) et d'une augmentation de la sécrétion des hormones dites de contre-régulation [2]. Initialement, l'hyperglycémie est la conséquence d'une augmentation de la glycogénolyse hépatique par une inhibition de la synthèse d'insuline et sécrétion des catécholamines. Secondairement, malgré une libération d'insuline élevée, l'hyperglycémie va persister par l'effet des hormones de contre-régulation (glucagon, cortisol, catécholamines, hormone de croissance). Ces dernières stimulent alors la néoglucogénèse hépatique à partir de substrats tels que les acides aminés et le lactate.

Au niveau des tissus insulino-dépendants, on observe un état d'insulino-résistance c'est-à-dire une diminution de l'utilisation du glucose par une baisse de la sensibilité de ces tissus à l'insuline. Les catécholamines potentialisent l'hyperglycémie en stimulant la glycogénolyse et la néoglucogénèse. Les médiateurs cellulaires du stress comme le TNF α et l'IL1 ont également un rôle hyperglycémiant, en stimulant la sécrétion des hormones contre-régulatrices et en modifiant le transport et le catabolisme du glucose au niveau périphérique.

Selon le type d'agression, on note des différences dans cette perturbation glycémique. En effet, chez des patients non diabétiques après une chirurgie abdominale par exemple, il existe une hyperglycémie comprise entre 7 et 10 mmol.l⁻¹ [3] alors qu'en chirurgie cardiaque, elle peut atteindre 17 mmol.l⁻¹ [4]. Selon le type d'anesthésie, il existe aussi des différences selon l'utilisation d'agents inhalés [5], de produits intra-veineux [6] ou d'une rachianesthésie [7]. Chez le patient diabétique, cette réponse est amplifiée du fait d'une glycémie préopératoire plus élevée et d'une altération de la sécrétion réactionnelle d'insuline.

2. LES EFFETS DÉLÉTÈRES DE L'HYPERGLYCÉMIE

L'analyse bibliographique permet de cerner plusieurs situations où l'hyperglycémie paraît délétère : lors d'ischémies qu'elles soient nerveuses centrales ou périphériques et myocardiques, lors d'infections ou d'états inflammatoires et lors du cas particulier de la chirurgie cardiaque.

2.1. HYPERGLYCÉMIE ET AGRESSION NEUROLOGIQUE

Deux grandes hypothèses ont été évoquées au cours des années : la première est que l'hyperglycémie dans l'accident vasculaire cérébral (AVC) est un marqueur de la sévérité de l'accident vasculaire reflétant une importante réponse au stress et la seconde que l'hyperglycémie est responsable par elle-même d'une augmentation des lésions cérébrales à la phase initiale.

En 1991, O'Neill et son équipe dans une étude menée chez 23 patients consécutifs admis pour AVC, ont montré qu'une hyperglycémie accompagnant un AVC était probablement le reflet de la réponse endocrine liée au stress sans effet direct évident sur les lésions cérébrales [8]. Cette étude a été confirmée par deux études finlandaises. Dans la première étude chez 105 patients ayant présenté un AVC, il existait une corrélation significative entre la glycémie à jeun des patients non diabétiques, la sévérité de leur hémiparésie et la taille de l'infarctus sur le scanner cérébral [9]. Par contre, il n'y avait pas de corrélation entre les glycémies avant l'AVC mesurées par les concentrations d'HbA1c et le devenir des patients. Les auteurs concluaient alors que l'hyperglycémie à jeun après un AVC reflétait la réponse au stress induite par les lésions cérébrales ischémiques. La deuxième étude, conduite chez un petit groupe de patients, retrouvait une corrélation positive entre les taux de cortisol plasmatique et la sévérité de l'hémiparésie. Par ailleurs, il existait aussi une corrélation significative entre la cortisolémie initiale et une hyperglycémie à jeun des patients normoglycémiques avant leur accident ischémique cérébral. Ceci amenait les auteurs à conclure que l'hyperglycémie initiale dans les suites d'un AVC reflétait bien la réponse au stress [10]. Par ailleurs, une méta-analyse a conclu qu'une hyperglycémie à l'admission était associée à une augmentation du risque de mortalité intra-hospitalière après AVC chez des patients non diabétiques et diminuait les chances de récupérations fonctionnelles des survivants non diabétiques [11]. Ainsi, une hyperglycémie multipliait par trois le risque de décès à court terme et elle était associée à une plus mauvaise récupération sur le plan fonctionnel par rapport au groupe de patients normoglycémiques. Dans le cadre de l'hémorragie méningée, on retrouve la même notion d'hyperglycémie délétère sur le pronostic neurologique [12, 13]. Ces différentes études vont donc dans le sens d'une association entre l'hyperglycémie à jeun et un pronostic défavorable lors d'une agression cérébrale.

La notion de neurotoxicité directe de l'hyperglycémie est, elle aussi, à l'origine de plusieurs études expérimentales dans l'AVC. La réalisation d'une hyperglycémie par perfusion intra-veineuse de dextrose au moment de la réalisation expérimentale d'un AVC augmentait la taille de l'infarctus cérébral aussi bien chez le chat [14] que chez le rat [15]. Deux explications sont avancées :

- Une toxicité directe de l'hyperglycémie sur les lésions ischémiques marquée par la formation de radicaux libres, une acidose lactique et une dysfonction mitochondriale.
- Un effet fragilisant de l'hyperglycémie sur la barrière hématoencéphalique facilitant l'infarcissement hémorragique [16].

Ainsi, l'hyperglycémie pourrait majorer les lésions neuronales survenant au cours de l'ischémie et pourrait s'associer à une diminution du débit sanguin cérébral, ainsi qu'à une augmentation de l'œdème et de la taille de l'infarctus cérébral [17].

Chez l'homme, une étude a montré qu'une hyperglycémie (≥ 7 mmol.l⁻¹) persistante plusieurs heures après un AVC était un facteur indépendant d'augmentation du volume infarci mesuré par IRM et d'un plus mauvais pronostic neurologique [18]. Ceci suggère donc que l'hyperglycémie dépend non seulement du volume initial de la zone infarctée à la phase aiguë mais aussi qu'elle est un des déterminants de l'augmentation secondaire de la zone infarctée chez l'homme.

2.2. HYPERGLYCÉMIE ET ATTEINTE NERVEUSE PÉRIPHÉRIQUE

Le diabète est identifié comme un facteur de risque de survenue d'une neuropathie postopératoire indépendamment de la chirurgie ou de la technique d'anesthésie [19]. L'hyperglycémie péri-opératoire serait un des facteurs en cause. Il est démontré que l'hyperglycémie aiguë diminue la conduction nerveuse alors que l'hyperglycémie chronique est associée à une perte en fibres myélinisées et non myélinisées. L'atteinte des fibres nerveuses périphériques étant précoce au cours de la maladie diabétique, il est possible que l'hyperglycémie aiguë péri-opératoire démasque ou aggrave une atteinte nerveuse infraclinique préexistante.

Chez les patients de réanimation, il apparaît qu'une prévention de l'hyperglycémie même si elle est modérée protège le système nerveux central et périphérique. En effet, il existe une réduction de 49 % du risque de polyneuropathie par un contrôle glycémique strict [20].

2.3. HYPERGLYCÉMIE ET ISCHÉMIE MYOCARDIQUE

De la même façon, il semble exister un lien entre la glycémie plasmatique à l'admission d'une hospitalisation pour infarctus du myocarde (IDM) et le devenir à long terme chez des patients non diabétiques. Des études retrouvent que l'hyperglycémie à l'admission semble être un facteur prédictif indépendant de mauvais pronostic à long terme, aussi bien en terme de récurrence d'accidents cardio-vasculaires qu'en terme de mortalité et les auteurs soulignaient que cette hyperglycémie initiale n'était pas seulement le reflet d'une agression mais pouvait aussi être un marqueur de métabolisme glucidique altéré avec une responsabilité propre dans l'aggravation du pronostic [21, 22].

Par ailleurs, une hyperglycémie constatée chez des patients après IDM était associée à une augmentation du risque de mortalité intra-hospitalière que les patients soient diabétiques ou non avec un risque accru d'insuffisance cardiaque ou de choc cardiogénique chez les patients non diabétiques [23].

Enfin, l'étude DIGAMI en 1999 menée chez des patients diabétiques présentant un IDM a montré que le diabète était un facteur de risque indépendant de la mortalité post-infarctus et que le pronostic à long terme était amélioré par l'insulinothérapie intensive au même titre que la thrombolyse, le traitement par bêta-bloquants et inhibiteurs de l'enzyme de conversion [24]. Dans cette étude, l'insulinothérapie intensive était initiée par une perfusion continue d'insuline poursuivie par une insulinothérapie séquentielle par voie sous-cutanée pendant au moins trois mois. Les patients du groupe contrôle recevaient un traitement conventionnel.

2.4. HYPERGLYCÉMIE ET CHIRURGIE CARDIAQUE

Cette situation péri-opératoire est particulièrement étudiée dans la littérature. Pendant la CEC, l'hypothermie et les situations de stress diminuent la réponse à l'insuline et entraînent une hyperglycémie. L'administration d'insuline est peu efficace avant le réchauffement complet. Il est maintenant bien établi que le diabète est un facteur de risque de morbidité et de mortalité après pontage aorto-coronaire [25] et même que l'hyperglycémie péri-opératoire est un facteur de risque indépendant de mortalité [27, 28]. Dans une étude rétrospective chez

des diabétiques de type 2 après chirurgie cardiaque, il apparaît même qu'une augmentation de 1 mmol.l⁻¹ de glycémie augmentait le risque de complications de 17 % [29].

Devant ces constatations, plusieurs travaux ont montré chez ces patients diabétiques que la correction de l'hyperglycémie par l'insuline améliorait la morbidité mais aussi la mortalité. Ainsi, lorsque les glycémies sont maintenues entre 8,3 et 11 mmol.l⁻¹ par une insulinothérapie intraveineuse en peropératoire de chirurgie cardiaque, la morbi-mortalité était moindre que lorsque la glycémie est supérieure à 13,7 mmol.l⁻¹ malgré l'insulinothérapie. Le mauvais contrôle glycémique apparaît alors être un facteur de risque indépendant de morbidité [30].

Dans une population non diabétique, le contrôle de l'hyperglycémie améliore aussi le pronostic après un pontage aorto-coronaire en urgence [31].

2.5. INFECTIONS ET ÉTATS INFLAMMATOIRES

L'hyperglycémie modifie la réponse immunitaire avec une augmentation du risque d'infection.

Sur un modèle cellulaire à partir de prélèvements réalisés chez des volontaires sains ou diabétiques, il apparaît que l'intensité de la réponse leucocytaire des diabétiques était inversement corrélée à l'importance de l'hyperglycémie et qu'elle était corrigée par le contrôle glycémique [32].

Sur un même modèle de rats traités avec de l'Alloxan, l'équipe de Louvain a montré d'une part que la correction de l'hyperglycémie améliorait la réponse immune par une augmentation de la réponse phagocytaire des monocytes et qu'elle prévenait la dysfonction endothéliale liée à l'hyperglycémie [33, 34].

Chez l'homme, il apparaît que les patients diabétiques ont une sensibilité plus grande aux infections postopératoires. En effet, dans une population de patients diabétiques, une hyperglycémie supérieure à 11 mmol.l⁻¹ était associée à un risque augmenté d'infections nosocomiales en postopératoire d'une chirurgie abdominale [35]. En chirurgie cardiaque, on retrouve des résultats similaires [36] : une étude a même montré qu'il existait une corrélation entre le taux d'infection et le niveau de glycémie. Ainsi, les patients ayant des glycémies comprises entre 5,5 et 8 mmol.l⁻¹ avaient un pourcentage d'infections de 1,3 % alors qu'il était de 6,7 % chez les patients dont la glycémie était supérieure à 14 mmol.l⁻¹ [36].

Enfin, en dehors de la réanimation, les patients admis à l'hôpital pour une pneumopathie communautaire ont un risque de mortalité augmenté de 73 % et de morbidité de 52 % par rapport aux patients admis avec une glycémie \leq 6,1 mmol.l⁻¹ [37]. Cependant, il n'existe pas de consensus pour incriminer la maladie diabétique plutôt que l'hyperglycémie dans la responsabilité des infections [38].

2.6. DYSFONCTION ENDOTHÉLIALE

Chez l'homme en sepsis sévère, la glycémie est fréquemment augmentée. Cette augmentation des concentrations plasmatiques en glucose a été démontrée pour modifier la réactivité vasculaire. Chez les diabétiques, les résistances vasculaires sont augmentées [39, 40] et la relaxation vasculaire endothéliale dépendante est détériorée, suggérant un effet direct du glucose sur les fonctions endothéliales et la physiologie du muscle lisse [41].

3. FAUT-IL TENDRE VERS LE CONTRÔLE STRICT DE LA GLYCÉMIE ?

Ces dernières années, les études publiées sont en faveur d'une toxicité du glucose en cas d'hyperglycémie et de la nécessité de contrôler l'équilibre glycémique en péri-opératoire et en réanimation.

3.1. EN PÉRI-OPÉRATOIRE

Récemment, il a été montré une réduction des infections postopératoires et une amélioration de la cicatrisation lorsqu'on réalise une insulinothérapie intensive. Ceci a été démontré en chirurgie cardiaque avec une diminution significative des médiastinites [28] et chez les brûlés avec un meilleur résultat sur les greffes [42].

Rassias et al se sont intéressés aux complications infectieuses cutanées postopératoires chez 26 patients diabétiques opérés d'une chirurgie cardiaque avec CEC [43]. Ils démontrent qu'un protocole agressif d'insulinothérapie par voie intra-veineuse entraînait une amélioration de la fonction phagocytaire des polynucléaires neutrophiles périphériques immédiatement après CEC comparé avec le groupe de patients ayant reçu une insulinothérapie standard (insuline IVSE au-dessus de 11 mmol.l⁻¹ de glycémie versus 8,3 mmol.l⁻¹).

3.2. A LA PHASE AIGÜE DE L'IDM ET EN CHIRURGIE CARDIAQUE

Il apparaît un intérêt à contrôler la glycémie à la phase aiguë de l'IDM chez les patients diabétiques. En effet, l'étude DIGAMI [44, 45] a montré chez des patients diabétiques une réduction de mortalité de 30 % après infarctus du myocarde avec le contrôle d'une glycémie < 11 mmol.l⁻¹ par une perfusion d'une solution d'insuline-glucose (GIK). Une méta-analyse confirme ces données puisqu'elle retrouve une diminution de 28% de la mortalité hospitalière dans le groupe GIK. Il faut noter que cette méta-analyse a été réalisée avant la période de la thrombolyse [46]. Cependant, ces résultats ont été confirmés par Diaz et al qui montraient le rôle bénéfique du GIK à fortes posologies associé à la thrombolyse [47]. Ainsi, pour des posologies élevées d'insuline, il existait une réduction de plus de 60 % de la mortalité hospitalière et une réduction de l'insuffisance cardiaque et des troubles du rythme par rapport au groupe faibles posologies de GIK. S'appuyant sur ces résultats, il a été montré que le contrôle glycémique permettait une réduction de mortalité et de l'incidence des complications cardiaques péri-opératoires dans une population de diabétiques opérés d'un pontage aorto-coronaire avec CEC [48]. La même équipe a montré chez une population identique qu'un contrôle strict de la glycémie en peropératoire et dans les 12 premières heures postopératoires améliorait la survie, diminuait l'incidence des événements ischémiques et des infections péri-opératoires. Dans cette étude, les patients étaient randomisés en 2 groupes : un groupe GIK dans lequel la glycémie moyenne était de 7,6 +/- 2,2 mmol.l⁻¹ et un groupe non GIK dans lequel les patients recevaient de l'insuline SC pour des glycémies supérieures à 13,7 mmol.l⁻¹ avec une glycémie moyenne obtenue de 14,3 +/- 3,3 mmol.l⁻¹ [49].

Une autre équipe, récemment n'a pas retrouvé ces mêmes résultats. Dans leur étude randomisée chez des patients de chirurgie cardiaque, un groupe de patients recevait une insulinothérapie intensive pour atteindre des objectifs glycémiques compris entre 4,4 et 5,6 mmol.l⁻¹ et l'autre groupe était traité par des bolus itératifs d'insuline si la glycémie était supérieure à 11,1 mmol.l⁻¹ en peropératoire. Tous les patients recevaient un protocole strict dans les 24

premières heures postopératoires. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes sur un critère composite comprenant le décès, la ventilation prolongée, les événements cardiaques postopératoires, l'AVC, insuffisance rénale et l'infection du site opératoire. Cette étude amène plusieurs critiques. Les objectifs glycémiques ne sont pas atteints dans le groupe traité aussi bien en peropératoire qu'en postopératoire, mais surtout les objectifs de glycémie sont inférieurs aux valeurs habituellement prises en compte, rendant son interprétation difficile [50]. En effet, entre les deux dernières études, les différences de glycémies entre les groupes sont très distinctes : 6,8 mmol.l⁻¹ dans le groupe insulinothérapie versus 8,2 mmol.l⁻¹ dans le groupe contrôle après CEC dans l'étude de Gandhi et al alors qu'elles sont respectivement de 9,3 versus 11,5 mmol.l⁻¹ avant CEC dans l'étude de Lazar et al.

3.3. EN RÉANIMATION

En appliquant l'hypothèse que l'hyperglycémie et l'insulinorésistance pouvaient aussi être délétères chez les patients de réanimation, l'équipe de Louvain a publié en 2001 les résultats d'une étude monocentrique, randomisée et prospective dont le but était d'étudier les effets d'une normalisation de la glycémie ou de son contrôle strict en terme de morbidité et de mortalité chez des patients de réanimation qu'ils soient diabétiques ou non diabétiques [1].

Cette première étude s'est intéressée à une population de réanimation chirurgicale particulière comprenant plus de 60 % de patients en postopératoire de chirurgie cardiaque, 4 % de patients traumatisés et 12 % de patients admis pour une pathologie médicale. Les 1 548 patients ont été randomisés en 2 groupes : un groupe contrôle où la glycémie était maintenue par une insulinothérapie entre 9,9 et 11 mmol.l⁻¹ et un groupe où une insulinothérapie intensive permettait un contrôle glycémique strict, c'est-à-dire une glycémie entre 4,4 et 6,1 mmol.l⁻¹. La glycémie était en moyenne de 5,7 mmol.l⁻¹ dans le groupe insulinothérapie intensive et 8,5 mmol.l⁻¹ dans le groupe contrôle. Les résultats de cette étude sont spectaculaires puisque Van den Berghe et al ont montré dans le groupe insulinothérapie intensive, une réduction de mortalité de 32 %, une diminution de la durée de séjour en réanimation et une diminution significative des complications telles la durée de ventilation mécanique, l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë, des septicémies, des polyneuropathies et des besoins transfusionnels. Compte tenu de la population particulière étudiée en 2001 suscitant de nombreuses critiques, la même équipe a poursuivi ses travaux en étudiant une population de patients de réanimation médicale. Le même protocole a permis de retrouver une diminution de mortalité seulement pour les patients traités plus de 3 jours par une insulinothérapie intensive par rapport au groupe contrôle, mais a montré une diminution significative des complications comme l'insuffisance rénale et la durée de ventilation mécanique [51]. Ces résultats ont été confirmés depuis par une autre étude ayant comparé avant et après la mise en place d'un protocole d'insulinothérapie, un groupe de 800 patients appariés à un groupe historique de 800 patients. Il existait après mise en place du protocole une diminution du nombre d'insuffisance rénale, de transfusions, une réduction de mortalité et de durée de séjour en réanimation [52].

Plusieurs études rétrospectives ont montré des résultats divergents : pour certains auteurs, la glycémie n'était pas un facteur de risque indépendant de mortalité en analyse multivariée [53, 54], alors que le contrôle glycémique l'était

pour d'autres [55]. Une méta-analyse publiée en 2004 à partir de 35 études randomisées concluait en un effet bénéfique de l'insulinothérapie sur la mortalité en réanimation et chez les patients diabétiques [56].

4. TOXICITÉ DU GLUCOSE OU EFFET BÉNÉFIQUE DE L'INSULINE ?

Devant l'ensemble de ces constatations, se pose la question du mécanisme d'amélioration du pronostic des patients traités par insulinothérapie intensive. Deux grandes hypothèses sont discutées : 1/ ces résultats sont dus à la seule baisse de la glycémie ou 2/ ces effets sont liés à une action spécifique de l'insuline sur les médiateurs de l'inflammation. Dans le cadre de cette dernière hypothèse, plusieurs études ont analysé les effets de l'insuline sur l'expression des facteurs pro-inflammatoires. Ainsi, à partir d'une étude clinique menée chez 10 patients obèses, il apparaissait que l'insuline inhibait Egr 1, le facteur de transcription modulant l'expression du facteur tissulaire et de l'inhibiteur de l'activation du plasmagène (PAI 1) des mononucléaires. Les auteurs concluaient à l'inhibition par l'insuline de NFκB et des gènes le modulant chez le monocyte et que l'insuline avait un puissant effet anti-inflammatoire et un effet anti-thrombotique potentiel à long terme [57].

Van den Berghe et al ont une analyse un peu différente et concluent à partir de plusieurs études que les résultats obtenus par un contrôle strict de la glycémie étaient liés non pas à l'action propre de l'insuline mais à la prévention de la toxicité du glucose. Sur un modèle de rats rendus déficitaires en insuline grâce à de l'Alloxan, ils confirment leurs hypothèses : c'est bien la prévention de l'hyperglycémie par un contrôle glycémique et non l'action de l'insuline en elle-même qui explique une meilleure survie et la prévention des dysfonctions hépatique, rénale et endothéliale [34]. Un effet direct de l'insuline sur la fonction myocardique est mis en évidence mais seulement pour le groupe de rats normoglycémiques dans cette étude.

5. COMMENT CONTRÔLER LA GLYCÉMIE ?

Il apparaît, au vu de ces études, une aggravation des lésions d'organes par l'hyperglycémie et une réduction de la morbi-mortalité par la normalisation de l'hyperglycémie par l'insulinothérapie dans ces situations de stress. Que le sujet agressé soit diabétique ou non diabétique, la surveillance du métabolisme glucidique doit être systématique en réanimation et en péri-opératoire.

La détermination de paramètres métaboliques est dénuée de sens si elle n'est pas assortie d'un objectif. Il convient donc de fixer un objectif glycémique et en l'occurrence de l'adapter à la situation métabolique particulière du patient agressé et bénéficiant de thérapeutiques diverses et d'une alimentation entérale ou parentérale.

Dans la littérature, on retrouvait initialement deux attitudes thérapeutiques différentes, celle qui consiste à limiter l'hyperglycémie en dessous de 10 à 11 mmol.l⁻¹ et dont l'objectif secondaire est d'éviter les risques d'hypoglycémie et celle qui consiste à l'obtention d'une normoglycémie (4,4 à 6,1 mmol.l⁻¹) par une insulinothérapie plus intensive. Au fil des années, les protocoles vont s'affiner jusqu'à l'obtention d'un contrôle strict de la glycémie. D'abord traitement de l'hyperglycémie avec des protocoles comparant l'administration SC à l'administration IV avec des glycémies plus basses dans les groupes

ayant un meilleur pronostic [58] entraînant l'apparition de la notion de contrôle glycémique, c'est-à-dire une administration adaptée à des objectifs de glycémie mais avec des intervalles allant de 6,8 à 11 mmol.l⁻¹ dans le groupe contrôlé [49] puis contrôle glycémique strict avec un objectif glycémique inférieur à 7,7 mmol.l⁻¹ [1, 4, 59]. Une notion supplémentaire apparaît aussi récemment : la réduction de la variabilité comme facteur pronostique majeur renforçant la nécessité de mettre en place des protocoles [30, 60]. La durée du contrôle glycémique s'est elle aussi modifiée au cours du temps : elle n'intéressait que la période per et postopératoire immédiate [31, 48, 49] puis elle s'est étendue à la période péri-opératoire allant de 2 jours [58] et même 5 jours dans l'étude de Van den Berghe et al avec un contrôle glycémique strict entre 4,4 et 6,5 mmol.l⁻¹[1].

Cette technique d'insulinothérapie intensive expose néanmoins au risque d'hypoglycémie dont les conséquences peuvent être d'autant plus graves que les patients de réanimation sont souvent sédatisés ou dans le coma [4]. Dans l'étude de 2001, Van den Berghe et al reportaient une incidence d'hypoglycémie (glycémie inférieure à 2,2 mmol.l⁻¹) de 5,1 % dans le groupe insulinothérapie intensive alors qu'elle était de 0,8 % dans le groupe contrôle [1]. Ce point a suscité de nombreuses critiques. Cependant, si les effets de l'hypoglycémie ont été étudiés chez l'animal, les conséquences de l'hypoglycémie sur la morbi-mortalité paraissent moins tranchés. En effet, on retrouve la publication de cas cliniques [61], mais peu d'études ont recherché une corrélation entre la survenue d'hypoglycémies et ses conséquences. Récemment, Vriesendorp et al n'ont pas retrouvé d'association entre la survenue d'hypoglycémies et la mortalité par une analyse rétrospective sur 2 ans chez des patients de réanimation [62]. Chez les patients de chirurgie cardiaque, des études récentes, prospectives et, pour l'une, randomisée rapportent une incidence faible d'hypoglycémie, alors même que les objectifs glycémiques étaient bas (4,4 à 5,6 mmol.l⁻¹). Les auteurs ne rapportaient aucune conséquence à ces hypoglycémies [50, 63]. Dans l'étude randomisée de Gandhi et al, l'incidence était identique entre le groupe insulinothérapie intensive et le groupe contrôle [50]. Dans le but de diminuer ces épisodes d'hypoglycémie, des auteurs ont identifié à partir d'une étude rétrospective sur 2 ans intéressant 2 272 patients que l'hémodilution, une diminution des apports nutritionnels sans ajustement de la posologie d'insuline, un diagnostic fortuit de diabète, un sepsis et l'utilisation d'agents inotropes étaient des facteurs de risque d'hypoglycémie [62]. Cependant, tant qu'aucune étude prospective et randomisée n'aura démontré l'absence de corrélation entre les épisodes hypoglycémiques et la morbi-mortalité, la controverse restera d'actualité entre ceux qui préconisent un contrôle glycémique modéré (< 8 mmol.l⁻¹) réduisant l'incidence des hypoglycémies [64] et ceux qui préconisent un contrôle plus strict (< 6,1 mmol.l⁻¹) considérant que le bénéfice du contrôle glycémique est plus important que la survenue d'hypoglycémies, qui peut être réduite par la mise en place de protocoles [65, 66].

Par ailleurs, il apparaît dans l'étude de Van den Berghe et al, qu'en réanimation, le nombre de patients agressés, nécessitant une insulinothérapie, était d'autant plus important que les objectifs glycémiques étaient bas : 98,7 % des patients du groupe insulinothérapie intensive versus 39,2 % dans l'autre groupe. Ainsi, l'insuline devient une thérapeutique prescrite chez la quasi-totalité des patients de réanimation et nécessite, de fait, une prise en charge plus lourde

aussi bien dans l'administration (nécessité d'une administration intra-veineuse) que dans la surveillance (contrôles glycémiques plus rapprochés). L'élaboration d'un protocole doit donc permettre un contrôle rapide et stable de la glycémie et le risque d'hypoglycémie ne doit pas constituer un obstacle à leur élaboration. La surcharge de travail engendrée par la mise en place de ces protocoles dans les services d'anesthésie-réanimation impose une explication de la preuve du bénéfice du contrôle glycémique sur la morbi-mortalité, une formation de l'ensemble du personnel paramédical mais aussi médical et une évaluation des résultats après leur mise en place. Ceci constitue un élément clé de la réussite dans les services d'anesthésie-réanimation. Ainsi, le contrôle strict de la glycémie par une insulinothérapie intensive devrait tendre à devenir une règle d'or de soins en réanimation mais aussi en péri-opératoire.

CONCLUSION

La réaction neuroendocrinienne induite par une agression est marquée du point de vue de la glycorégulation par une inhibition de la synthèse de l'insuline et par une augmentation de la libération de l'ensemble des hormones de contre-régulation. La conséquence est l'apparition d'une insulino-résistance et d'une hyperglycémie qui existent aussi bien chez le diabétique que le non diabétique. De nombreuses études ont affirmé le caractère délétère de l'hyperglycémie chez les patients agressés (IDM, AVC, états inflammatoires, réanimation) avec un bénéfice retrouvé en terme de pronostic par la prise en charge de cette hyperglycémie par une insulinothérapie. En réanimation, mais aussi en péri-opératoire de chirurgie cardiaque, des études ont démontré une réduction de mortalité des patients chez lesquels une insulinothérapie était instituée pour obtenir un équilibre glycémique strict. Ainsi, devant l'analyse de la littérature, il convient actuellement de prendre en charge chaque patient agressé, qu'il soit ou non diabétique. Ceci implique une surveillance régulière et rapprochée de la glycémie et un traitement par une insulinothérapie adaptée à l'objectif glycémique fixé, tendant actuellement vers la normoglycémie. La mise en place de protocoles dans les services d'anesthésie-réanimation doit donc s'intégrer dans les protocoles de soins.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367.
- [2] Mizock BA: Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 1995;98:75-84.
- [3] Schricker T, Berroth A, Pfeiffer U, Schreiber M, Malik E, Schmidt M, Goertz A, Georgieff M: Influence of vaginal versus abdominal hysterectomy on perioperative glucose metabolism. *Anesth Analg* 1996;83:991-995.
- [4] Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M: Attempting to maintain normoglycemia during cardiopulmonary bypass with insulin may initiate postoperative hypoglycemia. *Anesth Analg* 1999;89:1091-1095.
- [5] Carli F, Schricker T: Perioperative epidural analgesia and nutrition after upper abdominal surgery: unraveling the mechanisms of protein conservation. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:6-8.

- [6] Schricker T, Carli F, Schreiber M, Wachter U, Geisser W, Lattermann R, Georgieff M: Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2000;90:450-455.
- [7] Lattermann R, Carli F, Wykes L, Schricker T: Epidural blockade modifies perioperative glucose production without affecting protein catabolism. *Anesthesiology* 2002;97:374-381.
- [8] O'Neill PA, Davies I, Fullerton KJ, Bennett D: Stress hormone and blood glucose response following acute stroke in the elderly. *Stroke* 1991;22:842-847.
- [9] Murros K, Fogelholm R, Kettunen S, Vuorela AL, Valve J: Blood glucose, glycosylated haemoglobin, and outcome of ischemic brain infarction. *J Neurol Sci* 1992;111:59-64.
- [10] Murros K, Fogelholm R, Kettunen S, Vuorela AL: Serum cortisol and outcome of ischemic brain infarction. *J Neurol Sci* 1993;116:12-17.
- [11] Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC: Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426-2432.
- [12] 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.
- [13] Dorhout Mees SM, van Dijk GW, Algra A, Kempink DR, Rinkel GJ: Glucose levels and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2003;61:1132-1133.
- [14] de Courten-Myers GM, Yamaguchi S, Wagner KR, Ting P, Myers RE: Brain injury from marked hypoxia in cats: role of hypotension and hyperglycemia. *Stroke* 1985;16:1016-1021.
- [15] Nedergaard M: Transient focal ischemia in hyperglycemic rats is associated with increased cerebral infarction. *Brain Res* 1987;408:79-85.
- [16] Anderson RE, Tan WK, Martin HS, Meyer FB: Effects of glucose and PaO₂ modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. *Stroke* 1999;30:160-170.
- [17] Song EC, Chu K, Jeong SW, Jung KH, Kim SH, Kim M, Yoon BW: Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003;34:2215-2220.
- [18] Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM: Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003;34:2208-2214.
- [19] Warner MA, Warner ME, Martin JT: Ulnar neuropathy. Incidence, outcome, and risk factors in sedated or anesthetized patients. *Anesthesiology* 1994;81:1332-1340.
- [20] Van den Bergh G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ: Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;64:1348-1353.
- [21] Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K: Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:1827-1831.
- [22] Bolk J, van der Ploeg T, Cornel JH, Arnold AE, Sepers J, Umans VA: Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001;79:207-214.
- [23] Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC: Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-778.
- [24] Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L: Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;99:2626-2632.
- [25] Shroyer AL, Plomondon ME, Grover FL, Edwards FH: The 1996 coronary artery bypass risk model: the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac National Database. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1205-1208.
- [26] Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, Gebhart SS, Craver JM, Jones EL, Guyton RA: Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1045-1052.
- [27] Rady MY, Ryan T, Starr NJ: Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med* 1998;26:225-235.

- [28] Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A: Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999;67:352-360; discussion 360-352.
- [29] McAlister FA, Man J, Bistriz L, Amad H, Tandon P: Diabetes and coronary artery bypass surgery: an examination of perioperative glycemic control and outcomes. *Diabetes Care* 2003;26:1518-1524.
- [30] Ouattara A, Lecomte P, Le Manach Y, Landi M, Jacqueminet S, Platonov I, Bonnet N, Riou B, Coriat P: Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology* 2005;103:687-694.
- [31] Lazar HL, Philippides G, Fitzgerald C, Lancaster D, Shemin RJ, Apstein C: Glucose-insulin-potassium solutions enhance recovery after urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:354-360; discussion 360-352.
- [32] McManus RM, Cunningham I, Watson A, Harker L, Finegood DT: Beta-cell function and visceral fat in lactating women with a history of gestational diabetes. *Metabolism* 2001;50:715-719.
- [33] Weekers F, Giulietti AP, Michalaki M, Coopmans W, Van Herck E, Mathieu C, Van den Berghe G: Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology* 2003;144:5329-5338.
- [34] Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I, Langouche L, Giulietti A, Van Etten E, Herijgers P, Mathieu C, Van den Berghe G: Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes* 2006;55:1096-1105.
- [35] Pomposelli JJ, Baxter JK, 3rd, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA, Bistran BR: Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:77-81.
- [36] Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A: Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997;63:356-361.
- [37] McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ: The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care* 2005;28:810-815.
- [38] Swenne CL, Lindholm C, Borowiec J, Schnell AE, Carlsson M: Peri-operative glucose control and development of surgical wound infections in patients undergoing coronary artery bypass graft. *J Hosp Infect* 2005;61:201-212.
- [39] Gupta S, Sussman I, McArthur CS, Tornheim K, Cohen RA, Ruderman NB: Endothelium-dependent inhibition of Na(+)-K+ ATPase activity in rabbit aorta by hyperglycemia. Possible role of endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest* 1992;90:727-732.
- [40] Tesfamariam B, Cohen RA: Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol* 1992;263:H321-326.
- [41] Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, Vander Perre S, Wouters PJ, Skogstrand K, Hansen TK, Van den Berghe G: Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest* 2005;115:2277-2286.
- [42] Pierre EJ, Barrow RE, Hawkins HK, Nguyen TT, Sakurai Y, Desai M, Wolfe RR, Herndon DN: Effects of insulin on wound healing. *J Trauma* 1998;44:342-345.
- [43] Rassias AJ, Marrin CA, Arruda J, Whalen PK, Beach M, Yeager MP: Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 1999;88:1011-1016.
- [44] Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L: Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
- [45] Malmberg K: Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *Bmj* 1997;314:1512-1515.
- [46] Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ: Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997;96:1152-1156.
- [47] Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, Tajer CD, Moreno MG, Corvalan R, Isea JE, Romero G: Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica) Collaborative Group. *Circulation* 1998;98:2227-2234.

- [48] Lazar HL, Chipkin S, Philippides G, Bao Y, Apstein C: Glucose-insulin-potassium solutions improve outcomes in diabetics who have coronary artery operations. *Ann Thorac Surg* 2000;70:145-150.
- [49] Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS: Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 2004;109:1497-1502.
- [50] Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'Brien PC, Johnson MG, Williams AR, Cutshall SM, Mundy LM, Rizza RA, McMahon MM: Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:233-243.
- [51] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-461.
- [52] Krinsley JS: Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79:992-1000.
- [53] Ligtgenberg JJ, Meijering S, Stienstra Y, van der Horst IC, Vogelzang M, Nijsten MW, Tulleken JE, Zijlstra JG: Mean glucose level is not an independent risk factor for mortality in mixed ICU patients. *Intensive Care Med* 2006;32:435-438.
- [54] Mitchell I, Finfer S, Bellomo R, Hignett T: Management of blood glucose in the critically ill in Australia and New Zealand: a practice survey and inception cohort study. *Intensive Care Med* 2006;32:867-874.
- [55] van der Voort Peter H.J FRA, Bakker Andries J, de Heide Loek, Boerma E. Christiaan, van der Horst Iwan C.C.: Intravenous glucose intake independently related to intensive care unit and hospital mortality: an argument for glucose toxicity in critically ill patients. *Clinical Endocrinology* 2006;64:141-145.
- [56] Pittas AG, Siegel RD, Lau J: Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164:2005-2011.
- [57] Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N, Dandona P: Insulin inhibits the pro-inflammatory transcription factor early growth response gene-1 (Egr)-1 expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1419-1422.
- [58] Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A: Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1007-1021.
- [59] Smith CE, Styn NR, Kalhan S, Pinchak AC, Gill IS, Kramer RP, Sidhu T: Intraoperative glucose control in diabetic and nondiabetic patients during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:201-208.
- [60] Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G, Stow P, Li W, Bates S: Intensive insulin therapy in postoperative intensive care unit patients: a decision analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:407-413.
- [61] Bates DW: Unexpected hypoglycemia in a critically ill patient. *Ann Intern Med* 2002;137:110-116.
- [62] Vriesendorp TM, DeVries JH, van Santen S, Moeniralam HS, de Jonge E, Roos YB, Schultz MJ, Rosendaal FR, Hoekstra JB: Evaluation of short-term consequences of hypoglycemia in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:2714-2718.
- [63] Carvalho G, Moore A, Qizilbash B, Lachapelle K, Schrickler T: Maintenance of normoglycemia during cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004;99:319-324, table of contents.
- [64] Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW: Glucose control and mortality in critically ill patients. *Jama* 2003;290:2041-2047.
- [65] Van den Berghe G: Endocrine evaluation of patients with critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:385-410.
- [66] Van den Berghe G: How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004;114:1187-1195.