



SEPSIS SÉVÈRE : CONTRÔLE DE LA GLYCÉMIE

**Jean-Christophe Orban (1), Marie-Reine Losser (2),
Carole Ichai (1)**

(1) Service de réanimation médico-chirurgicale. Hôpital Saint-Roch. 5, rue Pierre Dévoluy, 06006 Nice Cedex, France E.mail : ichai@unice.fr

(2) Département d'Anesthésie-Réanimation. Hôpital Saint-Louis. 1, avenue Claude Vellefaux, 75745 Paris Cedex 10, France

INTRODUCTION

En situation physiologique, les voies métaboliques du glucose varient selon les tissus et les situations, mais la glycémie reste à peu près constante. Le sepsis induit de profondes modifications de ce métabolisme. Celles-ci se caractérisent essentiellement par un état d'insulino-résistance qui est responsable en grande partie de l'hyperglycémie. L'hyperglycémie, elle-même, par de multiples mécanismes, possède des effets pro-inflammatoires. Il se crée ainsi un cercle vicieux entre sepsis et hyperglycémie. Les données des études évaluant le bénéfice du contrôle glycémique en réanimation, et plus particulièrement dans le cadre du sepsis, restent sujettes à controverses.

1. MÉTABOLISME NORMAL DU GLUCOSE

1.1. VOIES MÉTABOLIQUES DU GLUCOSE

L'utilisation du glucose dans les tissus varie selon les conditions physiologiques (jeûne, exercice musculaire) et selon l'apport nutritionnel. La pénétration du glucose dans la cellule nécessite des transporteurs spécifiques qui sont des protéines transmembranaires [1-3]. Il en existe 2 types : les co-transporteurs (SGLT) et les transporteurs facilitateurs (GLUT). Les GLUT comportent plusieurs isoformes de répartition différente dans les organes. Les GLUT4 représentent les transporteurs du glucose qui sont régulés par translocation vers la membrane cellulaire sous l'influence de l'insuline au niveau des tissus insulino-dépendants. Ils jouent un rôle majeur pour l'entrée cellulaire du glucose en particulier au sein des muscles squelettiques, du cœur et des adipocytes [4, 5]. Les autres transporteurs GLUT jouent un rôle majeur dans l'utilisation du glucose par les tissus non-insulino-dépendants. En condition basale, 80 % du glucose capté par l'organisme l'est par des transporteurs non insulino-dépendants.

Après sa pénétration dans la cellule, le glucose est phosphorylé en glucose 6-phosphate pour pouvoir servir de substrat énergétique. A partir de cette étape, 2 voies métaboliques sont possibles : la glycolyse et la glycogénogenèse. La glycolyse permet la production d'énergie sous forme d'ATP. Les premières étapes se situent dans le cytosol aboutissant à la formation de pyruvate et la production de 2 molécules d'ATP. Le pyruvate peut alors être réduit en lactate ou pénétrer dans la mitochondrie et transformé en acétylCoA. Ce dernier peut rejoindre le cycle de Krebs et permettre la formation d'un total de 36 molécules d'ATP par l'oxydation phosphorylante ou participer à la lipogenèse. La 2^e voie métabolique possible du glucose est la glycogénogenèse, permettant la synthèse de glycogène à partir du glucose. Seul le glucose issu de la glycogénolyse hépatique est libéré dans la circulation alors que celui qui est issu du muscle s'engage dans la glycolyse.

1.2. MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE ET RÉGULATION GLYCÉMIQUE

La glycémie varie physiologiquement dans des limites étroites : 4 à 5 mmol.l⁻¹ à jeun et 7 à 8 mmol.l⁻¹ après un repas. Elle résulte d'un équilibre entre flux entrant dans l'organisme (apport exogène et production endogène) et flux sortant (oxydation, stockage et excrétion). La production endogène de glucose est de l'ordre de 1,8 à 2,3 mg.kg⁻¹.min⁻¹ chez l'adulte et dépend du foie et des reins. La majorité de cette production endogène est d'origine hépatique, provenant pour 50 à 70 % de la glycogénolyse et pour 10 à 20 % de la néoglucogenèse à partir du lactate, du pyruvate et des acides aminés glucoformateurs [6]. Mais, le rein peut assurer jusqu'à 25 % de la néoglucogenèse, surtout en cas de jeûne prolongé [7].

Le contrôle de la glycémie est régulé par des interactions entre des mécanismes hormonaux, neurologiques et l'autorégulation hépatique. L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante, elle agit en augmentant la captation périphérique du glucose, en favorisant la glycogénogenèse et en diminuant la néoglucogenèse. Les hormones hyperglycémisantes dites de contre-régulation, à savoir le glucagon, l'adrénaline, le cortisol et l'hormone de croissance ont des effets inverses de ceux de l'insuline. Des hormones du tractus gastro-intestinal (GLP-1, GIP) et le système nerveux central participent aussi à la régulation de la glycémie [3].

2. SEPSIS ET MÉTABOLISME DU GLUCOSE

2.1. EFFETS DU SEPSIS SUR LE MÉTABOLISME DU GLUCOSE

L'hyperglycémie observée au cours du sepsis, appelée « diabète de stress », résulte de plusieurs mécanismes. Elle est initiée par la sécrétion accrue des hormones de contre-régulation et des médiateurs de l'inflammation, puis pérennisée par une insulino-résistance et une baisse de sécrétion d'insuline par le pancréas [8-10]. Par ailleurs il existe un cercle d'auto-aggravation entre l'hyperglycémie et l'inflammation. L'insulino-résistance touche principalement trois organes qui sont le foie, le muscle squelettique et les adipocytes. Globalement elle se traduit par une concentration d'insuline plus élevée pour maintenir un seuil normal de glycémie. L'insulino-résistance hépatique se caractérise par une production endogène accrue de glucose par la voie de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse. L'insulino-résistance périphérique au niveau musculaire et plus accessoirement adipocytaire se traduit par une baisse de l'utilisation

périphérique du glucose (glycolyse et glycogénogénèse) du fait de l'impossibilité de pénétration du glucose dans ces tissus sous l'influence de l'insuline.

Les cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha, IL6) altèrent la sensibilité à l'insuline et sa sécrétion par le pancréas [11, 12]. Elles jouent un rôle central en diminuant l'activité des récepteurs insuliques : en activant des kinases, elles inhibent l'autophosphorylation de la protéine « insulin receptor substrate 1 » (IRS1) et l'activation de la PI3K pour aboutir à un blocage de la transduction du signal insulique [10, 13, 14]. Les cytokines peuvent aussi bloquer la transcription du gène codant pour GLUT4, empêchant l'entrée du glucose dans les tissus principalement insulino-dépendants. Ces modifications aboutissent in fine à un état d'insulino-résistance hépatique c'est-à-dire augmentation de la production hépatique de glucose et diminution de la glycogénogénèse. L'insulino-résistance périphérique se traduit au niveau musculaire par une diminution de la captation de glucose et du stockage sous forme de glycogène. Au niveau des adipocytes, le glucose ne peut pas non plus pénétrer dans les cellules, ce qui favorise la lipolyse et donc la production d'acides gras et du glycérol. Le résultat global est donc l'hyperglycémie. Les conséquences de cette hyperglycémie sont une augmentation générale de la captation de glucose par les tissus insulino-indépendants utilisant GLUT1 et GLUT3 [15]. Les tissus particulièrement touchés par ce phénomène sont tous les tissus lésés, ainsi que les cellules immunes, macrophages et monocytes.

Au total, les conséquences globales du sepsis sur le métabolisme glucidique sont une augmentation importante du turn-over du glucose, associée à un maintien de son oxydation et une élévation nette de son utilisation non oxydative [15-18]. La classique glycolyse cytoplasmique va être modifiée aboutissant à une déviation du glucose et ses métabolites vers d'autres voies. Le sepsis s'accompagne de modifications d'activités enzymatiques de la glycolyse, et de modification transcriptionnelles responsables de la synthèse des protéines de la chaîne respiratoire mitochondriale [19]. Ceci est décrit comme étant une véritable défaillance métabolique liée à une dysfonction mitochondriale liée au sepsis [20, 21]. La phosphorylation oxydative est diminuée alors que la glycolyse avec production de lactate est accrue indépendamment de l'oxygène [22]. Le glucose va alors emprunter d'autres voies métaboliques annexes de la glycolyse comme les voies des hexosamines, des polyols, le shunt des pentoses, qui peuvent expliquer une certaine glucotoxicité [23-25].

D'autre part, comme toutes les situations de stress, le sepsis s'accompagne d'une augmentation des hormones de contre-régulation : cortisol, adrénaline, noradrénaline, hormone de croissance et glucagon. Leur action sur la néoglucogénèse, la glycogénolyse et la captation du glucose explique aussi en partie l'hyperglycémie lors du sepsis. En effet, la néoglucogénèse est augmentée chez les patients septiques sous l'influence du glucagon. Enfin, le dernier facteur responsable de ce déséquilibre glycémique est l'apport exogène de glucose. Au-delà d'un débit de 4 à 5 mg.kg⁻¹.min⁻¹, l'hyperglycémie est constante car on dépasse les capacités d'oxydation alors que le stockage est diminué.

2.2. EFFETS DE L'HYPERGLYCÉMIE SUR LE SEPSIS

Le glucose est un médiateur pro-inflammatoire [26]. De nombreuses études expérimentales montrent suivant les modèles et les paramètres étudiés que l'hyperglycémie modifie les réponses inflammatoire et immunitaire. Ainsi il a

été démontré que l'exposition des cellules immunitaires à une hyperglycémie diminuait le burst oxydatif [27]. Sur un modèle de lapin endotoxinique, le niveau de réserves glucidiques a un effet immuno-modulateur et induit des variations hémodynamiques significatives [28].

Les études cliniques souvent issues de patients diabétiques vont dans le même sens. L'hyperglycémie chronique du diabète augmente la production d'espèces réactives oxygénées (ROS), mais c'est aussi le cas de l'hyperglycémie aiguë. Ainsi, une charge de 75 grammes de glucose augmente la production de ROS par les polynucléaires chez le sujet sain [29]. De même, Esposito et al [30] ont étudié l'évolution de marqueurs inflammatoires (IL6, IL18 et TNF- α) chez des sujets sains soumis à un clamp hyperglycémique ou à des bolus successifs de glucose avec inhibition de la sécrétion d'insuline. Dans les 2 cas, l'hyperglycémie aiguë entraînait une augmentation des marqueurs inflammatoires et celle-ci était plus importante lors d'une exposition à des hyperglycémies répétées. La perfusion de glutathion lors de la réalisation des boli abolissait complètement les variations de marqueurs inflammatoires faisant évoquer l'implication des ROS dans ce phénomène. Dans un travail sur des patients de réanimation, Wasmuth et al [31] ont démontré que l'hyperglycémie à l'admission était associée à une augmentation des cytokines IL-6, IL-8, IL-10 et TNF- α par rapport à des sujets normoglycémiques.

3. CONTRÔLE GLYCÉMIQUE ET SEPSIS

3.1. LES ÉTUDES CLINIQUES

L'intérêt du contrôle glycémique en situation aiguë a d'abord été démontré en pathologie cardiovasculaire. Le maintien d'une glycémie inférieure à 200 mg.dl⁻¹ à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde diminuait la mortalité à un an de 30 % dans l'étude DIGAMI [32]. De même, cet objectif glycémique dans les 2 premiers jours postopératoires d'une chirurgie cardiaque permettait une diminution de l'incidence des complications infectieuses sternales de 2,4 à 1,5 % [33]. Depuis la 1^{ère} étude de Van den Berghe et al de 2001 [34], l'impact d'un contrôle glycémique chez les patients de réanimation est devenu l'objet de controverses. Dans cette étude prospective randomisée contrôlée (n = 1 548), les auteurs ont comparé les effets du contrôle glycémique strict par insulinothérapie intensive (ITI) de façon à obtenir un niveau de 4,4 à 6,1 mmol.l⁻¹ à ceux d'un contrôle glycémique conventionnel (objectif glycémique de 10 à 11,1 mmol.l⁻¹) chez des patients en postopératoire de chirurgie cardiaque pour les 2 tiers. Les résultats montraient que le contrôle glycémique strict diminuait la mortalité durant le séjour en réanimation de 8 % à 4,6 %, ainsi que la mortalité intra-hospitalière de 10,9 % à 7,2 %. Cet effet était encore plus prononcé chez les patients nécessitant une hospitalisation en réanimation de plus de 5 jours. Les auteurs ont observé un bénéfice également en terme de morbidité : diminution de l'incidence des infections systémiques, de l'insuffisance rénale aiguë, de l'anémie, des polyneuropathies de réanimation, de la durée de séjour en réanimation et de la ventilation artificielle. A la suite de cette étude princeps, d'autres travaux ont confirmé et complété ces résultats. Dans une étude observationnelle, Finney et al [35] retrouvaient des résultats comparables avec une limite supérieure de glycémie à 145 mg.dl⁻¹. Le travail de Krinsley comparait une population de 800 patients de réanimation médico-chirurgicale dans laquelle la glycémie était maintenue inférieure à

140 mg.dl⁻¹ à une population historique [36]. Cette étude retrouvait des résultats similaires concernant la mortalité, la durée de séjour, la survenue d'une insuffisance rénale aiguë et la transfusion de produits sanguins. Il est intéressant de noter que le contrôle glycémique diminuait la mortalité de 45 % dans la sous population des patients présentant un choc septique. Cependant il faut tempérer ces résultats par le faible effectif de ce groupe. Les mêmes auteurs, dans le même hôpital, ont montré sur une population encore plus importante (n = 5 365) que la mortalité était diminuée de 19,5 à 14,8 % [37]. Dans une autre étude réalisée en réanimation traumatologique (n = 3 536), la diminution des glycémies moyennes de 7,8 mmol.l⁻¹ (140 mg.dl⁻¹) à 6,9 mmol.l⁻¹ (125 mg.dl⁻¹) s'est associée à une baisse du taux de mortalité, du nombre d'abcès intra-abdominaux et de jours de ventilation artificielle [38]. Une autre étude randomisée contrôlée (n = 61) réalisée chez des patients de réanimation chirurgicale a confirmé la réduction de l'incidence des infections nosocomiales lors de la mise en place d'un contrôle glycémique strict [39]. Cette stratégie conduisait à diminuer la glycémie de 9,9 mmol.l⁻¹ (179 mg.dl⁻¹) dans le groupe conventionnel à 6,9 mmol.l⁻¹ (125 mg.dl⁻¹) dans le groupe traité de façon intensive. Bilotta et al [40] ont comparé les effets de l'insulinothérapie intensive versus un management conventionnel de la glycémie chez des patients de neuro-réanimation. L'étude qui incluait des patients présentant une hémorragie sous-arachnoïdienne (n = 78) n'a permis d'obtenir que 69 % de toutes les glycémies mesurées dans les limites de glycémie fixées dans le groupe intensif. Les auteurs ont trouvé un taux d'infection plus bas chez les patients bénéficiant de l'ITI. En revanche, le taux de mortalité et l'incidence de vasospasme n'étaient pas modifiés par le contrôle glycémique strict.

D'autres études cliniques n'ont pas pu retrouver d'effet bénéfique du contrôle glycémique strict par ITI sur la mortalité des patients de réanimation [41-45]. Après leur 1^{ère} étude incluant principalement des patients chirurgicaux, Van den Berghe et al [46] ont conduit une nouvelle étude prospective randomisée chez des patients de réanimation exclusivement médicaux. Le protocole d'insulinothérapie et les objectifs de glycémie étaient identiques. Le contrôle glycémique obtenu dans les 2 groupes, était comparable à celui de la précédente étude. Chez les 1 200 patients analysés en intention de traiter, la morbidité était significativement abaissée par le contrôle glycémique strict, du fait d'une diminution du taux d'insuffisance rénale aiguë, de polyneuropathies, d'un sevrage plus précoce de la ventilation artificielle et d'une diminution de la durée de séjour en réanimation et intra-hospitalière. Cette baisse de morbidité était encore plus prononcée dans le groupe de patients ayant une hospitalisation prolongée en réanimation (plus de 3 jours, groupe envisagé dans le calcul de la puissance statistique). La mortalité n'était pas significativement diminuée en analyse en intention de traiter (mortalité intra-hospitalière de 40 à 37,3 % ; p = 0,3). En revanche, dans le sous-groupe à hospitalisation de longue durée, la mortalité était abaissée de 52,5 à 43 % (p = 0,009) par le contrôle glycémique strict. Deux autres études randomisées multicentriques ont suivi [41, 42]. L'étude VISEP (Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis) a été bâtie sur 4 bras pour évaluer à la fois l'impact de 2 types de solutés de remplissage vasculaire et l'efficacité et la sécurité de l'ITI chez des patients en sepsis grave ou en choc septique [41]. Le taux de mortalité à 90 jours lors de l'analyse de sécurité était de 32,8 % dans le groupe traité de façon conventionnelle et de 29,5 % dans le groupe ITI. Les taux de mortalité à 90 jours dans l'analyse finale étaient respectivement de 35,4 %

et 39,7 %. Ces résultats restent difficiles à interpréter car les bras insuline ont été stoppés prématurément (n = 488), à cause d'un taux d'hypoglycémie jugé trop élevé dans le groupe ITI (12,1 % versus 1,2 %, 17 % versus 4,1 % dans les données finales rapportées sur 537 patients) et la puissance statistique reste discutable. L'étude prospective, randomisée, contrôlée GLUCONTROL chez des patients tout venant de réanimation (n = 855) a comparé les effets du contrôle glycémique strict versus un management conventionnel de la glycémie [42]. Là aussi, les inclusions ont été arrêtées prématurément car la cible glycémique n'était pas atteinte et le risque d'hypoglycémie était considéré comme étant trop élevé. Ainsi, ces 2 grandes études peuvent difficilement être considérées comme des arguments formels contre le contrôle glycémique strict du fait de leur arrêt prématuré et donc une puissance statistique discutable. L'étude prospective randomisée monocentrique de De La Rosa et al [44] (n = 504) conduite chez des patients de réanimation médico-chirurgicale n'a pas retrouvé de différence de mortalité et de morbidité entre les 2 stratégies de contrôle glycémique. Mais dans cette étude aussi le temps passé dans la cible glycémique reste médiocre. L'étude de Arabi et al [45] (n = 523) qui est méthodologiquement très proche retrouve une absence de bénéfice en termes de mortalité et de morbidité dans le groupe contrôle glycémique strict. Il faut souligner que dans ces 2 dernières études, les effectifs sont faibles et que la mortalité est évaluée à court terme (à 28 jours ou en intra-réanimation), alors que dans les études positives les bénéfices ne sont observés qu'à partir du premier mois. Ainsi, ces études ne permettent pas de conclure définitivement sur l'efficacité et la sécurité du contrôle glycémique strict. Les résultats de la grande étude clinique en cours NICE-SUGAR, randomisée, multicentrique sur les effets de l'insulinothérapie intensive chez les patients de réanimation sont attendus avec beaucoup d'intérêt [47].

Toutes ces données peuvent expliquer l'absence d'effet bénéfique en terme de mortalité rapportée dans la méta-analyse de Wiener et al [48]. Dans ce travail, plusieurs biais méthodologiques conduisent à une interprétation prudente : hétérogénéité des modes d'administration de l'insuline (GIK ou non), hétérogénéité des durées de traitement, ainsi que des cibles et des niveaux de glycémie réellement atteints, hétérogénéité des patients (diabétiques ou non), hétérogénéité des objectifs (survie à court ou long terme, morbidité). Cette méta-analyse trouve néanmoins que le nombre de septicémie diminue de façon significative lors du contrôle glycémique que celui-ci soit strict ou moins strict.

De nouvelles données concernant l'impact de la variabilité de la glycémie chez les patients de réanimation viennent alimenter un peu plus la discussion. Ainsi, plusieurs études semblent montrer que la variabilité glycémique aggrave la mortalité de ces patients [49-51]. Ce nouveau paramètre pourrait expliquer l'hétérogénéité des résultats obtenus dans les différentes études. Il devient probablement aussi important à considérer que la simple cible glycémique moyenne visée.

3.2. LES RECOMMANDATIONS ACTUELLES

Les dernières recommandations de la Surviving Sepsis Campaign publiée en 2008 sont les suivantes [52] :

- Après stabilisation initiale, il est recommandé d'administrer de l'insuline intraveineuse pour réduire la glycémie des patients en sepsis grave avec hyperglycémie (grade 1B)

- Il est suggéré d'utiliser un protocole formalisé et validé pour ajuster les posologies d'insuline et obtenir une glycémie $< 1,5 \text{ g.l}^{-1}$ (grade 2C).
- Pour tous les patients sous insulinothérapie, il est recommandé d'administrer un apport calorique glucidique et de surveiller la glycémie toutes les 1 à 2 heures jusqu'à stabilisation des glycémies puis toutes les 4 heures (grade 1C).
- Il est recommandé d'interpréter avec beaucoup de précautions les valeurs basses de glycémies obtenues par dextrometers sur sang capillaire, car ces valeurs peuvent surestimer la valeur de référence (sang artériel ou plasma) (grade 1B).

La SFAR et la SRLF ont organisé une Recommandation Formalisée d'Experts concernant « Le contrôle de la glycémie en réanimation et en anesthésie » [53, 54]. Les experts n'ont pas jugé opportun de différencier des sous-groupes de patients tels que les patients en choc septique ou sepsis grave. Néanmoins plusieurs recommandations se rejoignent :

- Dans le cadre d'une stratégie de contrôle glycémique strict, il faut réaliser une surveillance rapprochée des mesures de glycémie pour le dépistage précoce des hypoglycémies sévères (accord fort).
- Chez les patients de réanimation chez qui on suspecte une hypoglycémie, l'utilisation d'échantillons artériels ou veineux est plus appropriée que celle réalisée sur l'échantillon capillaire qui surestime le plus souvent la valeur de la glycémie (accord fort).
- Il n'est pas raisonnable de recommander un contrôle strict de la glycémie en urgence (accord fort).
- En réanimation, il faut probablement éviter les variations glycémiques trop importantes (accord fort).
- En dehors de l'insuline intraveineuse, il n'est pas possible d'utiliser d'autres moyens pour le contrôle glycémique en réanimation (accord faible).
- Il faut considérer que la glycémie mesurée au laboratoire est actuellement la valeur de référence [accord fort].
- Il faut probablement privilégier dans l'ordre le prélèvement artériel, puis veineux, puis capillaire (accord fort).
- Au sein d'une équipe, il faut choisir le même protocole formalisé de contrôle glycémique (accord fort).

CONCLUSION

Les relations entre sepsis et glycémie sont complexes. Le sepsis induit de nombreuses modifications dans le métabolisme glucidique qui se traduisent le plus souvent par une hyperglycémie. A l'inverse, l'altération de la régulation glycémique provoque des modifications des réponses inflammatoires et immunitaires capables de favoriser la survenue du sepsis. L'objectif d'un contrôle glycémique dans le cadre du sepsis grave n'est plus à discuter, à condition de le réaliser avec de l'insuline intraveineuse, en se référant à un protocole formalisé écrit et de pratiquer des contrôles glycémiques répétés pour prévenir la survenue d'hypoglycémies graves. En revanche, la valeur cible de glycémie, en particulier l'application généralisée d'une normoglycémie stricte reste discutée.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Maxime V, Annane D. Modalités pratiques de l'insulinothérapie en réanimation. *Réanimation* 2007;15:461-466
- [2] Ingels C, Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Role de l'insuline et du contrôle de la glycémie en réanimation. *Réanimation* 2007;15:474-480
- [3] Seematter G, Chioléro R, Tappy L. Métabolisme du glucose en situation physiologique. *Ann Fr Anesth Réanimation* 2009;5: sous presse
- [4] Karnieli E, Zarnowski MJ, Hissin PJ, Simpson IA, Salans LB, Cushman SW. Insulin-stimulated translocation of glucose transport systems in the isolated rat adipose cell. Time course, reversal, insulin concentration dependency, and relationship to glucose transport activity. *J Biol Chem* 1981;256:4772-4777
- [5] Stephens JM, Pilch PF. The metabolic regulation and vesicular transport of GLUT4, the major insulin-responsive glucose transporter. *Endocr Rev* 1995;16:529-546
- [6] Landau BR, Wahren J, Chandramouli V, Schumann WC, Ekberg K, Kalhan SC. Contributions of gluconeogenesis to glucose production in the fasted state. *J Clin Invest* 1996;98:378-385
- [7] Ekberg K, Landau BR, Wajngot A, Chandramouli V, Efendic S, Brunengraber H, et al. Contributions by kidney and liver to glucose production in the postabsorptive state and after 60 h of fasting. *Diabetes* 1999;48:292-298
- [8] Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* 2004;30:748-756
- [9] Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med* 2006;119 (Suppl 1):S10-16
- [10] Losser MR, Damoiseil C, Payen D. Métabolisme du glucose en situation pathologique aiguë. Le contrôle de la glycémie en Réanimation et en Anesthésie. Recommandations Formalisées d'Experts SFAR/SRLF. *Ann Fr Anesth Réanim* 2009;5: sous presse
- [11] Chambrier C, Laville M, Rhzioual Berrada K, Odeon M, Bouletreau P, Beylot M. Insulin sensitivity of glucose and fat metabolism in severe sepsis. *Clin Sci (Lond)* 2000;99:321-328
- [12] McCowen KC, Ling PR, Ciccarone A, Mao Y, Chow JC, Bistrrian BR, et al. Sustained endotoxemia leads to marked down-regulation of early steps in the insulin-signaling cascade. *Crit Care Med* 2001;29:839-846
- [13] Bouglé A, Annane D. Les effets de l'insuline : de la cellule à l'organisme entier. Le contrôle de la glycémie en Réanimation et en Anesthésie. Recommandations Formalisées d'Experts SFAR/SRLF. *Ann Fr Anesth Réanim* 2009;5: sous presse
- [14] Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004;114:1187-1195
- [15] Meszaros K, Lang CH, Bagby GJ, Spitzer JJ. In vivo glucose utilization by individual tissues during non-lethal hypermetabolic sepsis. *FASEB J* 1988;2:3083-3086
- [16] Carlson GL. Insulin resistance in human sepsis: implications for the nutritional and metabolic care of the critically ill surgical patient. *Ann R Coll Surg Engl* 2004;86:75-81
- [17] Rusavy Z, Sramek V, Lacigova S, Novak I, Tesinsky P, Mac Donald IA. Influence of insulin on glucose metabolism and energy expenditure in septic patients. *Crit Care* 2004;8:R213-220
- [18] Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:533-551
- [19] Vary TC. Sepsis-induced alterations in pyruvate dehydrogenase complex activity in rat skeletal muscle: effects on plasma lactate. *Shock* 1996;6:89-94
- [20] Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002;360:219-223.
- [21] Singer M. Metabolic failure. *Crit Care Med* 2005;33(Suppl):S539-542
- [22] Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE. Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 2005;365:871-875
- [23] Agwunobi AO, Reid C, Maycock P, Little RA, Carlson GL. Insulin resistance and substrate utilization in human endotoxemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3770-3778
- [24] Leverve X. Hyperglycemia and oxidative stress: complex relationships with attractive prospects. *Intensive Care Med* 2003;29:511-514

- [25] Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, et al Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:12222-12226
- [26] Dandona P, Mohanty P, Chaudhuri A, Garg R, Aljada A. Insulin infusion in acute illness. *J Clin Invest* 2005;115:2069-2072
- [27] Weekers F, Giulietti AP, Michalaki M, Coopmans W, Van Herck E, Mathieu C, et al Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology* 2003;144:5329-5338.
- [28] Losser MR, Bernard C, Beaudoux JL, Pison C, Payen D. Glucose modulates hemodynamic, metabolic, and inflammatory responses to lipopolysaccharide in rabbits. *J Appl Physiol* 1997;83:1566-1574
- [29] Mohanty P, Hamouda W, Garg R, Aljada A, Ghanim H, Dandona P. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2970-2973
- [30] Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002;106:2067-2072
- [31] Wasmuth HE, Kunz D, Graf J, Stanzel S, Purucker EA, Koch A, et al Hyperglycemia at admission to the intensive care unit is associated with elevated serum concentrations of interleukin-6 and reduced ex vivo secretion of tumor necrosis factor-alpha. *Crit Care Med* 2004;32:1109-1114
- [32] 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
- [33] 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
- [34] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1359-67
- [35] Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003;290:2041-2047
- [36] Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79:992-1000
- [37] Krinsley JS. Glycemic control, diabetic status, and mortality in a heterogenous population of critically ill patients before and during the era of intensive glycaemic management: six and one-half years experience at a university-affiliated community hospital. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006;18:317-325
- [38] Reed CC, Stewart RM, Sherman M, et al Intensive insulin protocol improves glucose control and is associated with a reduction in intensive care unit mortality. *J Am Coll Surg* 2007;204:1048-1055
- [39] Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycaemic control. *Endocr Pract* 2004;10 (Suppl 2):46-52
- [40] Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, et al The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007;19:156-160
- [41] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-139
- [42] National Institutes of Health. Glucontrol study: comparing the effects of two glucose control regimens by insulin in intensive care unit patients. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00107601>. Accessed 24th February 2008
- [43] Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, et al Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients. *Crit Care* 2008;12:R29
- [44] De La Rosa GDC, Donado JH, Restrepo AH, et al Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care* 2008;12:R120

- [45] Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, et al Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36:3190-3197
- [46] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-461
- [47] National Institutes of Health. Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR study) Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00220987>. Accessed 24th February 2008
- [48] Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:933-944
- [49] Ali NA, O'Brien JM, Dungan K, et al Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2008;36:2316-2321
- [50] Kripsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36:3008-3013
- [51] Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al Variability of blood glucose monitoring and short term mortality of critically ill patients. *Anesthesiology* 2006;105:244-252
- [52] Dellinger RP, Lévy MM, Carlet JM, et al Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327
- [53] Gunst J, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Le contrôle glycémique en réanimation. Recommandations Formalisées d'Experts SFAR/SRLF. *Ann Fr Anesth Réanim* 2009;5: sous presse
- [54] Ichai C, Cariou A, Léone M, Veber B, Barnoud D, et le Groupe d'Experts. Le contrôle de la glycémie en Réanimation et en Anesthésie. Recommandations Formalisées d'Experts SFAR/SRLF. *Ann Fr Anesth Réanim* 2009;4:sous presse