

GESTION DE LA GLYCÉMIE AUX SOINS INTENSIFS

J.C. PREISER (1), P. DEVOS (2)

RÉSUMÉ : Le présent article vise à décrire l'état actuel des connaissances et les données cliniques relatives aux effets du contrôle strict de la glycémie par insulinothérapie intensive (Tight Glucose Control by Intensive Insulin therapy, TGCII) chez les patients de soins intensifs.

Des données récentes collectées prospectivement dans un centre ont démontré une réduction de la mortalité et de l'incidence de plusieurs complications sous TGCII. Ces résultats spectaculaires attendent d'être confirmés, quoique les données d'études prospectives multicentriques tendent à infirmer la validité externe du bénéfice d'une insulinothérapie visant une cible glycémique entre 0,8 et 1,1 g/l. Par ailleurs, des études récentes soulèvent de nouvelles questions relatives à la variabilité de la glycémie, aux risques liés à l'hypoglycémie, et aux catégories de patients chez qui la TGCII était réellement bénéfique.

MOTS-CLÉS : *Insuline - Hyperglycémie de stress - Hypoglycémie - Néoglucogenèse - Essai clinique randomisé contrôlé*

La restauration et le maintien de la «normo-glycémie» (glycémie entre 0,8 et 1,1 g/l) par insulinothérapie intraveineuse intensive (Tight Glucose Control by Intensive Insulin Therapy, ou TGCII) est devenue l'objet de vives discussions dans la communauté des intensivistes depuis six ans. En effet, la notion, précédemment admise, de l'hyperglycémie de stress comme mécanisme adaptatif faisant partie intégrante de la réponse à l'agression a été remise en question par les études louvanistes de Van den Berghe et coll. Cette équipe a rapporté en 2001 une diminution de 4% de la mortalité absolue par TGCII dans une population de soins intensifs chirurgicaux (1). Les effets bénéfiques de TGCII ont été partiellement confirmés par la même équipe dans une population médicale de soins intensifs (2, 3). L'attrait pour cette modalité thérapeutique simple et aisément accessible a été en outre renforcé par un bénéfice en termes économiques (4).

Simultanément, de nouvelles avancées dans la compréhension des mécanismes cellulaires de la toxicité de glucose ont été rapportées par des chercheurs travaillant dans le domaine de la diabétologie. En bref, l'hyperglycémie grave peut influencer le métabolisme cellulaire en modifiant la structure des macromolécules (5, 6). En présence de concentrations élevées de glucose, plusieurs étapes des voies glycolytiques peuvent induire la libération de dérivés toxiques, dont les polyols dérivés du glucose, les hexosamines dérivées du fructose-6-phosphate, les produits avancés de glycation et les activateurs de la voie de la protéine kinase C du glycéral-

MANAGEMENT OF BLOOD GLUCOSE LEVEL IN INTENSIVE CARE

SUMMARY : The aim of this article is to describe the current status and understanding and the clinical data related to the effects of Tight Glucose Control by Intensive Insulin therapy, TGCII, in critically ill patients. Recent prospectively collected data, from one centre, demonstrated decreases of mortality and of various other outcomes in critically ill patients treated with TGCII. These results are currently awaiting confirmation, although available data from prospective multi-centre studies do not seem to support the external validity of the beneficial effects of TGCII titrated to restore blood glucose between 80 and 110 mg/dl. Also, recent data raised new closely related and relevant issues including the variability of blood glucose, the risks of hypoglycaemia, and the delineation of the categories of patients in whom TGCII could bring an actual benefit.

KEYWORDS : *Insulin - Stress hyperglycemia - Hypoglycemia - Neoglucogenesis - Randomised controlled clinical trial*

déhyde-3-phosphate. Ces voies biochimiques, potentiellement toxiques et regroupées sous le nom de «théorie de Brownlee», sont réversibles à l'inhibition pharmacologique de la Poly-ADP-Ribosyl-Polymérase, enzyme de réparation du noyau cellulaire, suggérant la participation de ce complexe enzymatique dans les effets toxiques de l'hyperglycémie (7-9).

Ces résultats cliniques et biochimiques viennent à l'appui du concept que l'hyperglycémie pourrait être un médiateur plutôt qu'un simple témoin des désordres liés à l'agression et au stress. Cependant, comme souligné récemment par Corstjens et coll. (10), la preuve définitive que l'hyperglycémie est un facteur de risque indépendant de mortalité du patient de soins intensifs fait encore défaut. Des données collectées rétrospectivement ont été publiées, et confirmaient partiellement les résultats de Louvain, à savoir que le pronostic vital des patients qui avaient une glycémie moyenne supérieure à 1,4-1,5g/l durant leur séjour en soins intensifs était moins bon que celui des patients qui avaient une glycémie moyenne inférieure à ces valeurs (11-14). Néanmoins, la confirmation définitive de la validité externe et de la généralisabilité des résultats de Van den Berghe (1-3) par des études prospectives, multicentriques, randomisées et à large échelle est toujours attendue.

L'une de ces études a été débutée en Allemagne chez des patients septiques (étude VISEP), une autre en Australie, Nouvelle-Zélande et au Canada (étude NICE-SUGAR) et une troisième, que nous avons coordonnée dans 7 pays européens (étude GLUCONTROL). VISEP et GLUCONTROL ont été arrêtées prématurément pour les mêmes raisons, à savoir souci de sécurité et manque d'efficacité du TGCII. Les résultats

(1) Chef de Clinique, (2) Chef de Clinique adjoint, Service de Soins Intensifs Généraux, CHU Sart Tilman, Liège.

de VISEP et de GLUCONTROL, non encore publiés, ne semblent, en effet, pas confirmer les données du groupe de Louvain et évoquent des craintes quant aux difficultés d'application du TGCIT, en dehors des conditions particulières de l'étude *princeps*. Par conséquent, il semble prématuré de recommander l'utilisation du TGCIT pour tout patient hospitalisé en soins intensifs (15).

Dans cet article, nous essayerons de récapituler les connaissances actuelles à propos du TGCIT, y compris les questions et difficultés pratiques soulevées par les divergences de résultats des différentes études.

CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES PROSPECTIVES MULTICENTRIQUES DU TGCIT

Les détails de la conception et les critères d'évaluation des trois études sont résumés dans le tableau I. L'étude VISEP a été conçue pour répondre simultanément à deux questions, chez un groupe homogène de patients septiques : effets des colloïdes *versus* cristalloïdes et effets du TGCIT. Cette étude a été arrêtée après l'inclusion de 488 patients dans 17 centres, pour une raison de sécurité, à savoir une augmentation de l'incidence d'hypoglycémie, et pour un manque d'efficacité, à savoir l'absence de différence significative de mortalité à 28 et à 90 jours (16). De même, l'inclusion de patients dans GLUCONTROL a été arrêtée après l'inclusion de 1.109 patients dans 21 unités pour les mêmes raisons. En revanche, l'étude NICE-SUGAR est toujours en cours et devrait inclure 9.000 patients. La publication des résultats de ces trois études doit être attendue avant d'émettre des recommandations quant à la cible glycémique optimale, et quant aux conditions de sécurité requises pour l'application du TGCIT.

CONDITIONS DE SÉCURITÉ MINIMALES POUR L'APPLICATION DU TGCIT

Avant la publication des études multicentriques, il est très probable que plusieurs services de soins intensifs dans le monde ont déjà changé leurs pratiques en ciblant une glycémie plus basse qu'anciennement. Cette pratique implique une surveillance plus rapprochée des niveaux de glycémie et l'utilisation exclusive de la voie intraveineuse pour l'administration d'insuline. Ces changements sont réalisables à peu de frais, et sont indispensables en vue de réduire au minimum les risques d'effets secondaires. Néanmoins, l'application du TGCIT exige l'utilisation de protocoles stricts qui doivent être mis en application, validés et expliqués

TABLEAU I : CARACTÉRISTIQUES MÉTHODOLOGIQUES DES ÉTUDES PROSPECTIVES MULTICENTRIQUES DE CONTRÔLE GLYCÉMIQUE EN SOINS INTENSIFS

Etude	Conception	Critère d'évaluation primaire	Cible «contrôle»	Cible «intensive»
VISEP	Factoriel (2x2)	Mortalité à 28J	1,8-2,2 g/l	0,8-1,1 g/l
NICE-SUGAR	Ouvert stratifié	Mortalité à 90J	1,4-1,8 g/l	0,8-1,1 g/l
GLUCONTROL	Ouvert stratifié séquentiel	Mortalité USI	1,4-1,8 g/l	0,8-1,1 g/l

USI = Unité de Soins Intensifs

en détail à tous les acteurs de santé impliqués (17). Les divers algorithmes déjà édités ont été passés en revue et discutés récemment (18, 19). En bref, les algorithmes systématiques suggéreront l'adaptation du taux d'insuline en utilisant une échelle dynamique plutôt que statique et indiqueront le moment du contrôle suivant de la glycémie. La qualité des algorithmes peut être comparée par différents indices: le rapport entre l'incidence d'hypoglycémies et la fréquence des contrôles glycémiques, la proportion de temps passée dans la zone cible et, peut-être, un index de la variabilité de la glycémie. Naturellement, les algorithmes doivent être faciles à utiliser, et anticiper les questions courantes, par exemple l'adaptation du débit d'insuline lors d'une interruption de l'alimentation artificielle, les sites de prélèvement, les limites de fiabilité des glucomètres, etc (20, 21). Ces aspects, comme d'autres, exigent une collaboration étroite entre le personnel médical et paramédical. Une fois développé et appliqué, le protocole doit être soigneusement expliqué et réévalué (17).

CIBLE GLYCÉMIQUE OPTIMALE

La réponse à cette question fondamentale peut être déduite des données cliniques plutôt que des résultats expérimentaux. En effet, les effets néfastes cellulaires des concentrations élevées en glucose ont été observés en présence des niveaux largement plus élevés de glucose que ceux habituellement observés chez les patients. Sur base des données des deux études de Louvain (1-3), une cible glycémique supérieure à 1,8 g/l ne peut plus être considérée comme acceptable. Cependant, la question de la gamme la plus sûre au-dessous de ce niveau est encore mal définie.

Les études rétrospectives (11-14) concordent à suggérer que des niveaux glycémiques de 1,4 – 1,5 g/l sont associés à une amélioration de la survie. Une réponse plus précise viendra

probablement de GLUCONTROL et de NICE-SUGAR, puisque ces études comparent des cibles glycémiques de 1,4-1,8 à la «normoglycémie» (0,8-1,1 g/l) (Tableau I). Sur base des résultats de GLUCONTROL, la cible 1,4-1,8 g/l semble plus appropriée, puisque associée à une incidence 4 fois moindre d'hypoglycémie sans modification significative de la survie (résultats soumis à publication). La majorité des cliniciens emploient actuellement cette cible intermédiaire (17, 22).

EFFETS NÉFASTES DE LA VARIABILITÉ ÉLEVÉE DE LA GLYCÉMIE

Cette question importante a été soulevée très récemment par Egi et coll. (23). En effet, ces investigateurs ont observé, à partir de données collectées rétrospectivement chez 7.049 patients de soins intensifs, une corrélation inverse entre variabilité glycémique et survie. En outre, en utilisant une régression logistique, le coefficient de variabilité défini à partir de l'écart type des valeurs de glycémie était inversement corrélé à la survie (23). D'autres auteurs avaient déjà démontré une association entre variabilité des niveaux de glycémie, mauvais pronostic, et stress oxydant chez les patients diabétiques (24). Ces données cliniques peuvent être corrélées aux données «cellulaires» où les dégâts des cellules sont les plus sévères lors de fluctuations importantes de la concentration en glucose du milieu de culture (5). Cette question potentiellement significative de la variabilité de glucose n'a pas été analysée en tant que telle dans les études cliniques prospectives. Dans GLUCONTROL, nous avons observé une variabilité comparable entre les groupes expérimentaux (écart type de la glycémie identique).

En pratique, les effets délétères d'une variabilité importante de la glycémie devront être traduits dans les algorithmes, lesquels devront être adaptés pour garantir une stabilité glycémique maximale.

RISQUES LIÉS À L'HYPOGLYCÉMIE

Ce point est fondamental, dans la mesure où la survenue d'une hypoglycémie est beaucoup plus fréquente chez les patients traités par TGCIIT, et que ceci représente un stress considérable et un accroissement de la charge de travail. L'augmentation de l'incidence d'hypoglycémie, par un facteur de 4 à 6, a d'ailleurs motivé l'arrêt de VISEP et de GLUCONTROL, dans la mesure où le surcroît de travail n'était pas compensé par un gain de survie (16). En revanche, quoique l'incidence d'hypoglycémie ait été du même ordre de grandeur dans les deux études de Lou-

vain, le bénéfice en termes de survie justifiait amplement le risque de cet effet secondaire (1, 2). Toutefois, les épisodes d'hypoglycémie rapportés ont été de courte durée, en raison de l'intensité de la prise en charge. Dès lors, des effets délétères d'une hypoglycémie prolongée ne peuvent être exclus.

Bien entendu, d'autres facteurs de risque d'hypoglycémie, comme l'insuffisance hépatique, surrénalienne ou rénale doivent être pris en compte dans la conception d'algorithmes. Récemment, Vriesendorp et coll. (25) ont identifié le sexe féminin, la présence d'un diabète préexistant, le sepsis, l'utilisation d'une hémofiltration veino-veineuse continue (particulièrement avec le liquide de substitution à base de bicarbonate) et une réduction du débit d'infusion d'une solution de nutrition sans ajustement concomitant du débit d'infusion d'insuline comme facteurs de risque indépendants d'hypoglycémie. Chez le malade de soins intensifs, la réponse physiologique à l'hypoglycémie pourrait elle-même être altérée, comme suggéré récemment par Cryer et collaborateurs (26). Concernant les complications non vitales de l'hypoglycémie, des troubles cognitifs et d'autres séquelles neurologiques à long terme ont été parfois rapportés (27).

INFLUENCE POTENTIELLE DU TYPE DE PATHOLOGIE SUR LES EFFETS DU TGCIIT

Dans la première étude de Louvain (1), la mortalité absolue et plusieurs autres variables secondaires ont été spectaculairement améliorées pour chaque catégorie de patients. Dans la deuxième étude de Louvain (2), les résultats étaient moins nets, dans la mesure où le bénéfice était observé uniquement chez les patients qui ont séjourné plus de 3 jours en unité de soins intensifs, alors que la mortalité tendait à augmenter chez ceux qui y restaient moins longtemps. Sur base de ces données, un «moratoire» de trois jours avant l'utilisation du TGCIIT a été suggéré (28). Par ailleurs, chez les patients médicaux de Louvain, quelques critères d'évaluation secondaires (voir référence 29 pour discussion détaillée), n'ont pas été améliorés par le TGCIIT (2), et les patients diabétiques ne semblaient pas bénéficier de ce dernier (3). À l'inverse, les études rétrospectives (11-13) ont été réalisées dans des populations mixtes et ont conclu de manière univoque que le maintien de la glycémie sous 1,4-1,5 g/l était associé à un meilleur pronostic, quelle que soit la catégorie de patients.

Ces éléments pourraient servir à identifier des sous-groupes de patients plus ou moins susceptibles de bénéficier du TGCIIT, et /ou d'une cible glycémique spécifique (30-32).

CONCLUSIONS

Malgré la diminution spectaculaire de la mortalité rapportée par l'équipe de Louvain, plusieurs questions relatives à l'efficacité et au profil de sécurité du TGCIIT restent en suspens. Notamment, la cible glycémique optimale, l'importance de la réduction de la variabilité glycémique, la prévention et la gestion des hypoglycémies, et les catégories de patients les plus susceptibles de bénéficier d'un TGCIIT attendent d'être définis. Pour le moment, le choix d'une cible glycémique intermédiaire paraît représenter le choix le plus judicieux, sur base des données actuellement disponibles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al.— Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 1359-1367.
2. 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.
3. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, et al.— Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes*, 2006, **55**, 3151-3159.
4. Van den Berghe G, Wouters PJ, Kesteloot K, et al.— Analysis of healthcare resource utilization with intensive insulin therapy in critically ill patients. *Crit Care Med*, 2006, **34**, 612-616.
5. Brownlee M.— Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 2001, **414**, 813-820.
6. Hirsch IB, Brownlee M.— Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control?. *J Diabetes Complications*, 2005, **19**, 178-181.
7. Garcia Soriano F, Virag L, Jagtap P, et al.— Diabetic endothelial dysfunction: the role of poly(ADP-ribose) polymerase activation. *Nat Med*, 2001, **7**, 108-113.
8. Szabo C, Biser A, Benko R, et al.— Poly(ADP-Ribose) polymerase inhibitors ameliorate nephropathy of type 2 diabetic Leprdb/db Mice. *Diabetes*, 2006, **55**, 3004-3012.
9. Ceriello A.— Oxidative stress and diabetes-associated complications. *Endocr Pract*, 2006, **12**, 60-62.
10. Corstjens AM, van der Horst IC, Zijlstra JG, et al.— Hyperglycaemia in critically ill patients: marker or mediator of mortality? *Crit Care*, 2006, **10**, 216.
11. Krinsley JS.— Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc*, 2004, **79**, 992-1000.
12. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, et al.— Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA*, 2003, **290**, 2041-2047.
13. Gabbanelli V, Pantanetti S, Donati A, et al.— Correlation between hyperglycemia and mortality in a medical and surgical intensive care unit. *Minerva Anesthesiol*, 2005, **71**, 717-725.
14. Ouattara A, Lecomte P, Le Manach Y, et al.— Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology*, 2005, **103**, 687-694.
15. Angus DC, Abraham E.— Intensive insulin therapy in critical illness. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, **172**, 1358-1359.
16. Brunkhorst FM, Kuhnt E, Engel C, et al.— Intensive insulin therapy in patients with severe sepsis and septic shock is associated with an increased rate of hypoglycaemia – results from a randomized multicenter study. *Infection*, 2005, **33**, 19.
17. McMullin J, Brozek J, Jaeschke R, et al.— Glycemic control in the ICU: a multicenter survey. *Intensive Care Med*, 2004, **30**, 798-803.
18. Meijering S, Corstjens AM, Tulleken JE, et al.— Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: a systematic review of the literature. *Crit Care*, 2006, **10**, R19.
19. Preiser JC, Devos P.— Steps for the implementation and validation of tight glucose control. *Intensive Care Med*, 2007, **33**, 570-571.
20. Kanji S, Buffie J, Hutton B, et al.— Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med*, 2005, **33**, 2778-2785.
21. Brunkhorst FM, Wahl HG.— Blood glucose measurements in the critically ill : more than just a blood draw. *Crit Care*, 2006, **10**, 178.
22. Devos Ph, Ledoux D, Preiser JC, on behalf of the GLU-CONTROL Steering Committee.— Current practice of glycaemia control in European intensive care units (ICUs). *Intensive Care Med*, 2005, **31**, 130.
23. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al.— Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*, 2006, **105**, 244-252.
24. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al.— Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*, 2006, **295**, 1681-1687.
25. Vriesendorp TM, van Santen S, DeVries JH, et al.— Pre-disposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 2006, **34**, 96-101.
26. Cryer PE.— Mechanisms of sympathoadrenal failure and hypoglycemia in diabetes. *J Clin Invest*, 2006, **116**, 1470-1473.
27. Vriesendorp TM, DeVries JH, van Santen S, et al.— Evaluation of short-term consequences of hypoglycemia in an intensive care unit. *Crit Care Med*, 2006, **34**, 2714-2718.
28. Malhotra A.— Intensive insulin in intensive care. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 516-518.
29. Devos P, Preiser JC.— Is it time for implementation of tight glycaemia control by intensive insulin therapy in every ICU ? *Crit Care*, 2006, **10**, 130.
30. Devos P, Chiolero R, Van den Berghe G, et al.— Glucose, insulin and myocardial ischaemia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2006, **9**, 131-139.
31. Devos P, Preiser JC.— Tight blood glucose control: a recommendation applicable to any critically ill patient ? *Crit Care*, 2004, **8**, 427-429.
32. Preiser JC, Devos P, Van den Berghe G.— Tight control of glycaemia in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2002, **5**, 533-537.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. J.C. Preiser, Service de Soins Intensifs Généraux, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : Jean-Charles.Preiser@chu.ulg.ac.be