



HAL
open science

Profils glycémiques périopératoires des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de l'aorte abdominale

Aurélien Picoche

► **To cite this version:**

Aurélien Picoche. Profils glycémiques périopératoires des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de l'aorte abdominale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01733513

HAL Id: hal-01733513

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733513>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

Université Henri Poincaré, Nancy I

Faculté de Médecine de NANCY

2008

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

AURELIEN PICOCHÉ

Le 20 Mai 2010

PROFILS GLYCÉMIQUES PÉRIOPÉRATOIRES DES PATIENTS
AYANT BÉNÉFICIÉ D'UNE CHIRURGIE DE L'AORTE
ABDOMINALE

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur C.MEISTELMAN, Président

M. le Professeur A. GERARD, Juge

M. le Professeur D.LONGROIS, Directeur

M. le Docteur J.M.LALOT, Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :
- 1^{er} Cycle :
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et
universitarisation études para-médicales »
- 2^{ème} Cycle :
- 3^{ème} Cycle :
- « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* »
- « *DES Spécialité Médecine Générale* »
- Filières professionnalisées :
- Formation Continue :
- Commission de Prospective :
- Recherche :
- DPC :

Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ

Professeur Bernard FOLIGUET

M. Christophe NÉMOS

Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Professeur Francis RAPHAËL

M. Walter BLONDEL

Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Professeur Didier MAINARD

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====
PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

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

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

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

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

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

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

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

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

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

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

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

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

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

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

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

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

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

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

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

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

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

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

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

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

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

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

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

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

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

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

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

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

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

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

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

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

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

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

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

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

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

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

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

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

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

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

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

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

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

Docteur Damien MANDRY

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

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

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

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

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

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

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

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

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

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

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

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

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

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

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

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

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

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

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

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

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

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

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

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

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

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997).
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le professeur Meistelman.

Professeur d'Anesthésiologie et de Réanimation chirurgicale.

Nous sommes très sensibles de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre thèse.

L'étendue vos connaissances et la qualité de votre raisonnement forcent notre admiration et notre respect.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Longrois.

Professeur d'Anesthésiologie et de Réanimation chirurgicale.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail. L'étendue de vos connaissances et vos qualités de pédagogue auront marqué nos études.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère admiration.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Gérard.

Professeur de Réanimation Médicale.

Nous vous remercions de l'intérêt manifesté à l'endroit de notre étude.

Veillez trouver ici l'assurance de notre sincère reconnaissance.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur Lalot.

Vous nous avez accompagné et soutenu tout au long de nos études ainsi que dans

l'« aventure » spinaliennne.

Soyez en ici remercié

A Lucie, qui m'a supporté, dans toute l'acception du terme, pendant la réalisation de ce travail.

A mes parents qui vont enfin finir de se désespérer.

A Antoine, Arnaud, Olivier et Thibault pour toutes ces années d'études et de camaraderie.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

INTRODUCTION

I - ETAT DES CONNAISSANCES

1. Physiologie de l'équilibre glycémique et mesure de la glycémie
 - 1.1. Régulation de la glycémie
 - 1.2. Effets non hypoglycémisants de l'insuline
 - 1.2.1. Insuline et vasodilatation
 - 1.2.2. Insuline et réaction inflammatoire
 - 1.2.3. Insuline et coagulation
 - 1.3. Mesure de la glycémie
 - 1.3.1. Appareil de mesure
 - 1.3.2. Erreurs liées à la procédure
 - 1.3.3. Erreurs liées au patient
2. Les différents types de diabète et leurs complications aiguës et chroniques
 - 2.1. Les différents types de diabète
 - 2.1.1. Diabète de type 1
 - 2.1.2. Diabète de type 2
 - 2.1.3. Diabète gestationnel
 - 2.1.4. Autres types de diabète
 - 2.2. Complications aiguës du diabète
 - 2.2.1. Coma hyperosmolaire
 - 2.2.2. Acidocétose diabétique
 - 2.3. Complications chroniques du diabète
 - 2.3.1. Neuropathie diabétique
 - 2.3.2. Néphropathie diabétique
 - 2.3.3. Macroangiopathie diabétique
 - 2.3.4. Rétinopathie diabétique
3. Hypoglycémie
4. Dysrégulation glycémique en chirurgie et en réanimation
 - 4.1. Mécanisme de l'hyperglycémie en situation de stress
 - 4.2. Hyperglycémie en réanimation
 - 4.3. Hypoglycémie en réanimation
 - 4.4. Hyperglycémie et chirurgie cardiaque
 - 4.5. Hyperglycémie et chirurgie vasculaire

II - MATERIEL ET METHODES

1. Matériel
 - 1.1. Type d'étude
 - 1.2. Population étudiée
2. Méthode
 - 2.1. Dosage de la glycémie
 - 2.2. Prise en charge préopératoire
 - 2.3. Prise en charge peropératoire
 - 2.3.1. Anesthésie
 - 2.3.2. Chirurgie
 - 2.4. Prise en charge postopératoire
 - 2.4.1. Fin de bloc
 - 2.4.2. Surveillance biologique postopératoire
 - 2.4.3. Traitement
 - 2.4.4. Gestion de l'insulinothérapie
3. Recueil de données
 - 3.1. Les variables démographiques
 - 3.2. Les antécédents cardiovasculaires
 - 3.3. Le type de pathologie
 - 3.4. Le type de chirurgie
 - 3.5. Le type d'intervention
 - 3.6. L'évaluation cardiovasculaire préopératoire
 - 3.7. Les caractéristiques peropératoires
 - 3.8. Les caractéristiques postopératoires
4. Analyse statistique

III – RESULTATS

1. Population
2. Décès pendant le séjour
 - 2.1. Variables préopératoires
 - 2.2. Variables peropératoires

- 2.3. Variables postopératoires
- 3. Calcul de la puissance de l'étude

IV - DISCUSSION

- 1. Facteurs pré, per, et post opératoires associés à la mortalité
 - 1.1. Facteurs préopératoires
 - 1.2. Facteurs peropératoires
 - 1.3. Facteurs postopératoires
- 2. Définition des cibles glycémiques à atteindre
- 3 Perspectives d'avenir
 - 3.1. Amélioration des protocoles d'insulinothérapie
 - 3.2. Mesure continue de la glycémie
 - 3.3. Administration automatisée d'insuline
 - 3.4. Le GLP1 (Glucagon Like Peptide 1) et ses analogues
- 4. Limites du travail

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

Table des illustrations.

Figure 1 Transduction du signal de l'insuline

Figure 2 Effets non hypoglycémisants de l'insuline

Figure 3 Mécanisme de l'hyperglycémie en situation de stress

Tableau 1 Récapitulatif des différentes études sur l'ITI

Tableau 2 Protocole d'insulinothérapie de l'étude

Tableau 3 Description de l'échantillon

Tableau 4 Analyse des variables qualitatives

Tableau 5 Analyse des variables quantitatives

Tableau 6 Risque de décès selon le dosage de glycémie

Tableau 7 Facteurs associés à la probabilité de décéder

Tableau 8 Caractéristiques des populations selon le recueil de la glycémie à J1

INTRODUCTION

Chez toutes les personnes en bonne santé, et indépendamment du jeûne ou de l'environnement, la glycémie est toujours maintenue entre 4 et 7 mmol/L (72-126 mg/dL). Cependant, lors d'une intervention chirurgicale, il existe une hyperglycémie transitoire longtemps considérée comme une réponse au stress liée à l'agression chirurgicale.

De plus en plus, l'intérêt pour le devenir chirurgical a mis en évidence qu'un mauvais contrôle glycémique per et post opératoire pouvait gêner la fonction leucocytaire [1], être un facteur prédictif d'infection profonde précoce [2], et montrer une association avec les complications chirurgicales post opératoires. Enfin de plus en plus d'études soulignent une relation entre hyperglycémie et effets secondaires chez des patients non diabétiques connus [3][4][5][6].

Une méta analyse récente démontre que pour le patient en réanimation ou en soins continus, le contrôle strict de la glycémie en post opératoire est associé avec une diminution du risque de sepsis [7]. Cependant, il n'existe aucune valeur seuil de variation de glycémie chez le patient chirurgical, en dehors de la valeur diagnostique de 7,1 mmol/l (127 mg/dL) chez le patient standard en ambulatoire [8].

Dans ce travail, nous nous intéressons aux profils glycémiques de patients bénéficiant d'une chirurgie de l'aorte abdominale. Après analyse de la dysrégulation glycémique en chirurgie et en réanimation, nous envisagerons une amélioration du système actuel via les protocoles d'insulinothérapie, la mesure continue de la glycémie, l'administration automatisée d'insuline ou l'utilisation du GLP1 (Glucagon Like Peptide 1).

I - ETAT DES CONNAISSANCES

1 Physiologie de l'équilibre glycémique et mesure de la glycémie

1.1. Régulation de la glycémie

Les principaux organes impliqués dans l'homéostasie du glucose sont le cerveau, le pancréas, le muscle squelettique, le tissu adipeux, le foie et les récepteurs sensibles au glucose dans l'espace hépatoportal.

Physiologiquement, la glycémie ne varie que dans des limites étroites: 4 à 5 mmol /L à l'état basal, 7 à 8 mmol /l après un repas. La régulation de la glycémie fait intervenir l'insuline et les hormones de contre-régulation que sont le glucagon, l'adrénaline, l'hormone de croissance (ou Growth Hormone, GH) le cortisol. et les hormones intestinales nommées incrétines. A l'état basal, la production endogène de glucose (PEG) est de 1,8 à 2,3 mg/kg/min chez l'adulte, provenant pour 50 à 70% de la glycogénolyse hépatique et pour 10 à 20% de la néoglucogénèse, essentiellement à partir du lactate, du pyruvate et des acides aminés glucoformateurs. Lors du jeûne (12-24 heures), le rapport insuline / hormones de contre-régulation diminue, aboutissant à un état d'insulinorésistance qui est caractérisé par une augmentation de la PEG (néoglucogénèse) et une diminution de l'utilisation du glucose (glycolyse). Environ 60% du glucose métabolisé est oxydé, la moitié seulement sous l'influence de l'insuline, les 40% restant sont stockés sous forme de glycogène musculaire. Plus de 50% de ce glucose est utilisé par le cerveau (environ 1mg /kg / min).

Bien que de nombreuses hormones soient impliquées dans la régulation de la glycémie l'insuline reste la plus importante.

L'augmentation du niveau de glucose plasmatique déclenche la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans. Le niveau basal de sécrétion d'insuline est de 0,4 à 0,7 UI/h (unités internationales par heure) augmentant rapidement de 4 à 5 fois après ingestion de nourriture [9].

La demi-vie plasmatique de l'insuline est de 5 à 6 minutes mais son activité cellulaire via sa liaison aux récepteurs membranaires est plus longue.

Tous les agents qui augmentent la concentration intracellulaire d'AMP cyclique (adénosine monophosphate cyclique) ou de calcium peuvent également potentiellement faire augmenter la sécrétion d'insuline. Ces agents incluent les agonistes β adrénergiques et les inhibiteurs de

la phosphodiérase. La concentration intracellulaire de calcium peut aussi être augmentée par l'acétylcholine, ainsi une stimulation vagale peut faire augmenter la sécrétion d'insuline.

Inversement la stimulation sympathique inhibe la sécrétion d'insuline. Cette action est médiée par la noradrénaline et la galanine (protéine qui active les canaux potassium ATP dépendants). Les catécholamines inhibent aussi la sécrétion d'insuline via la stimulation des récepteurs α_2 adrénergiques. Ainsi l'effet de l'adrénaline et de la noradrénaline est une inhibition de la sécrétion d'insuline. La déplétion du pool potassique intracellulaire diminue également la libération d'insuline par le pancréas.

La pénétration du glucose dans la cellule se fait par l'intermédiaire de 2 récepteurs spécifiques qui sont des protéines transmembranaires [10]. Il en existe plusieurs sous groupes: les cotransporteurs glucose sodium (SGLT) qui agissent contre un gradient de concentration et consomment de l'énergie, et les transporteurs facilitateurs (GLUT 1-4). Ces derniers sont divisés en plusieurs sous groupes. Les GLUT 1-3 sont répartis au sein des différents organes dits insulinoindépendants (principalement le foie, les reins, l'intestin, les cellules épithéliales et endothéliales et le cerveau). Le GLUT 4, qui est le transporteur stimulé par l'insuline, est présent au sein des tissus insulino dépendants, c'est à dire le muscle squelettique, le cœur et le tissu adipeux. En présence d'insuline, le GLUT 4, qui est stocké dans des vésicules, est redistribué par translocation vers les membranes cellulaires permettant alors la captation du glucose. En situation basale, 80% du glucose capté n'est pas médié par l'insuline. L'insuline agit en se fixant sur un récepteur spécifique membranaire qui est constitué de 2 sous unités alpha (α) et béta (β). L'activation de ce récepteur induit 2 voies signalétiques: une voie métabolique et une voie de croissance cellulaire [11][12]. La liaison de l'insuline à son récepteur conduit à une autophosphorylation des sous-unités β . La voie métabolique se poursuit par une cascade de réactions de phosphorylations du substrat Insulin Receptor Substrate 1 (IRS1) puis du PhosphoInositol-3-kinase (PI-3-kinase). Ces réactions provoquent la translocation des vésicules intracellulaires de GLUT 4 vers la membrane cellulaire, ce qui permet la pénétration de glucose dans les cellules. L'insuline, en activant cette voie métabolique se positionne comme la seule hormone hypoglycémiante. Elle stimule la captation périphérique du glucose et la glycolyse surtout au niveau musculaire; favorise la glycogénogenèse et freine la PEG. Les hormones hyperglycémiantes de contre-régulation ont des effets inverses à ceux de l'insuline. La voie cellulaire mitogène de l'insuline passe par la phosphorylation de la protéine Shc et la voie de la MAP kinase (mitogen-activated protein kinase) qui active la synthèse d'ADN (acide désoxyribonucléique)[11].

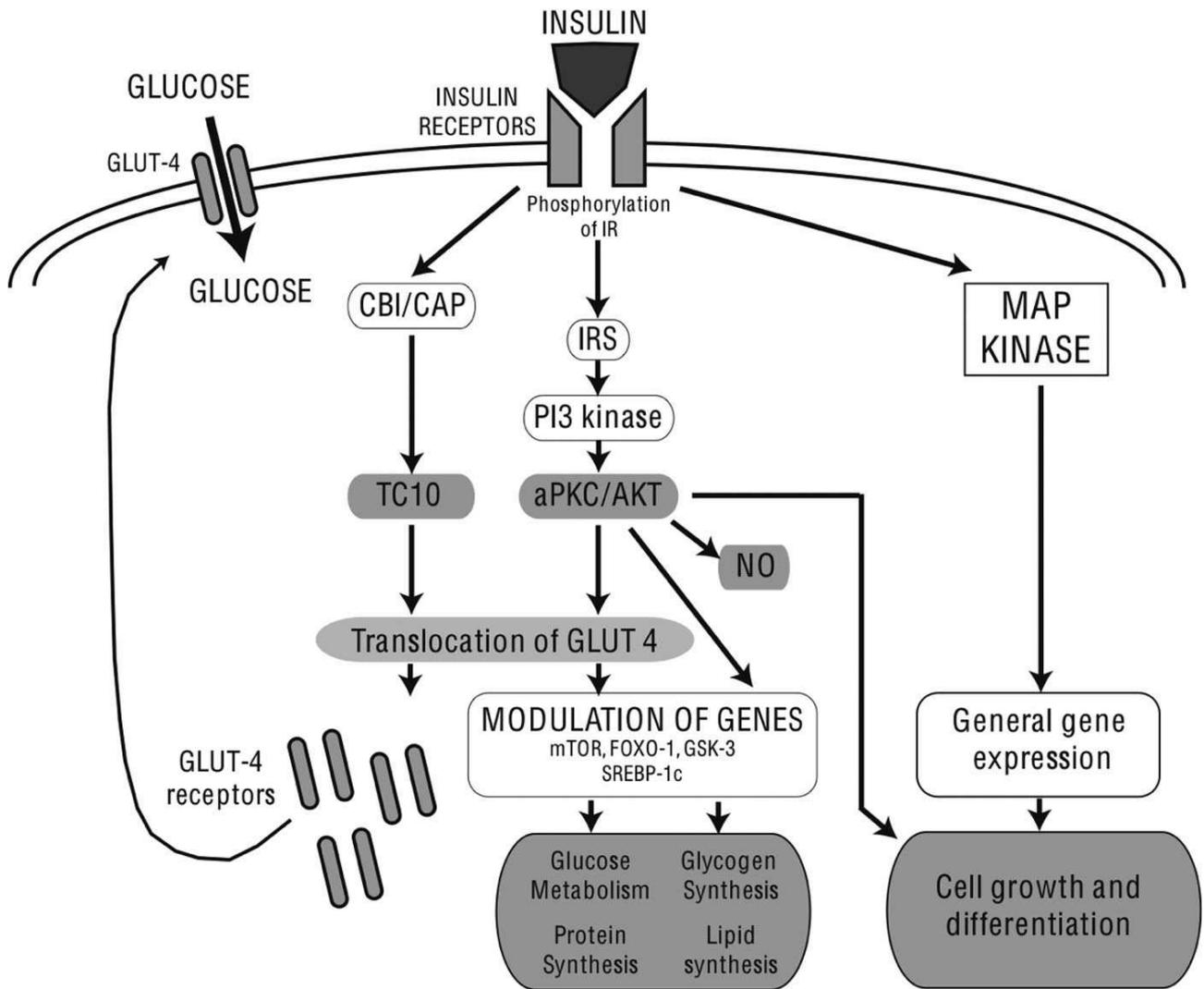


Figure 1: Transduction du signal de l'insuline

L'insuline exerce son action via son récepteur membranaire (IR). La liaison de l'insuline à son récepteur active de nombreuses réactions en aval via des réactions de phosphorylation. Ces réactions peuvent être schématiquement regroupées en deux voies, une voie métabolique et une voie de prolifération cellulaire. La voie métabolique implique la PI-3-kinase et le CBI (casitas b-lineage protooncogène) alors que la voie proliférative implique la MAP-kinase.

1.2. Effets non hypoglycémiants de l'insuline

1.2.1. Insuline et vasodilatation

Parmi les effets non glycémiqes de l'insuline, son potentiel d'activation de l'eNOS (NO synthase endothéliale) apparaît comme un effet majeur. L'insuline, en activant l'eNOS, avec

un effet dose-dépendant, restaure la vasodilatation dans les territoires ischémiques, au niveau du myocarde [13] comme au niveau du cerveau, avec, en outre, un effet anti-apoptotique démontré au niveau des cellules myocardiques dans les situations d'ischémie/reperfusion. Mais il est important de savoir que l'eNOS est totalement inhibée par l'hyperglycémie et que, dans cette situation, l'effet de l'insulinémie sur l'eNOS est inversé [14]. Le succès de l'insuline, dans ces situations pathologiques, Insuline requiert donc en préalable, une glycémie normale. En dehors de ce cadre, les effets respectifs de l'insuline sur l'eNOS et de l'hyperglycémie sur l'iNOS (NO induced adhesion molecules synthase inductible) s'opposent, créant un déséquilibre de la balance eNOS/iNOS qui débouche sur la synthèse de molécules d'adhésion induites par le VEGF (vascular endothelial growth factor) et sur un état inflammatoire, avec lésions cellulaires et dysfonctions d'organes

1.2.2. Insuline et réaction inflammatoire

L'action anti-inflammatoire de l'insuline s'exerce, entre autres, par l'intermédiaire de l'activation de l'eNOS qui, inhibant la production de NFkB intra-nucléaire, augmente l'IkB dans les cellules mononucléaires, en réduisant le niveau du stress oxydant et la production d'ions superoxyde [15]. Par ailleurs, l'activation de l'eNOS inhibe l'expression de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF α (tumor necrosis factor α), IL-1, et IL-6 (interleukine 1 et 6) et diminue l'expression des ECAM (endothelial cell adhesion molecules) [16]. Elle entraîne en outre la libération d'IL-8 anti-inflammatoire. Ce rôle déterminant du stress oxydant dans la survenue de défaillance systémique a été souligné par Van den Berghe [11] qui a évoqué notamment la dangerosité des ions superoxyde et des peroxydites.

1.2.3. Insuline et coagulation

L'insuline corrige en outre l'état prothrombotique, très fréquemment présent dans de nombreuses pathologies prises en charge en réanimation, selon deux mécanismes principaux : la diminution de l'agrégabilité plaquettaire et la diminution de l'activité du PAI 1 (plasminogen activator inhibitor) [17] et du thromboxane A2 [18].

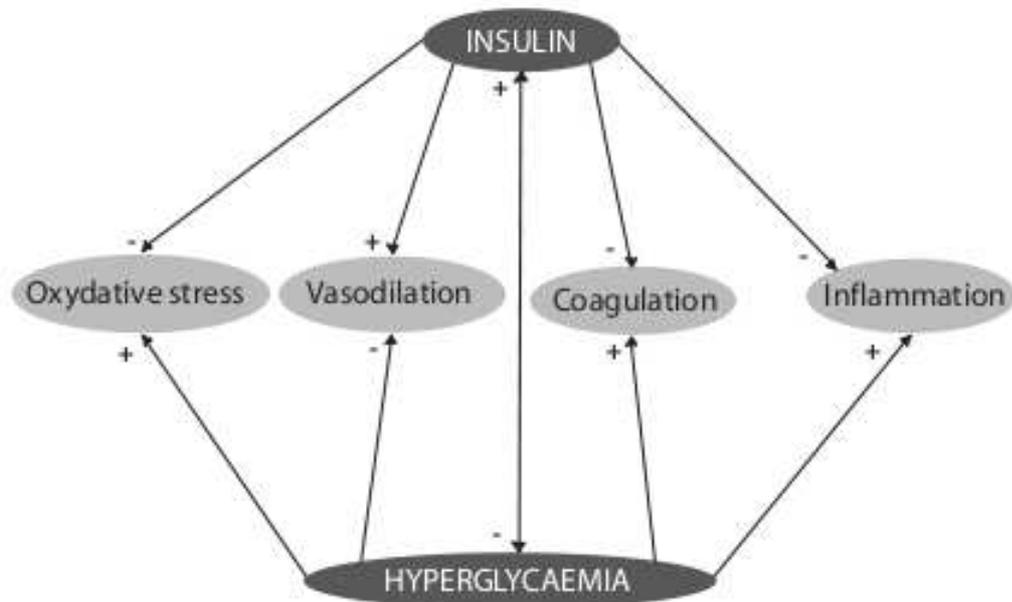


figure 2 Effets non hypoglycémiant de l'insuline [19]

1.3. Mesure de la glycémie

1.3.1. Appareil de mesure

Les lecteurs portables utilisés fréquemment pour le contrôle glycémique en réanimation ont été conçus pour le contrôle de la glycémie sur sang capillaire, principalement chez des patients diabétiques ambulatoires. La mesure de la glycémie par lecteur portable se base sur une technique enzymatique utilisant la glucose déshydrogénase (GD), alors que la technique de référence au laboratoire utilise l'hexokinase.

Le glucose n'est dissout que dans la partie aqueuse de l'échantillon prélevé, et non dans tout son volume (qui contient d'autres matières solides dissoutes comme les protéines). C'est la raison majeure pour laquelle on observe des différences de concentration de glucose entre le plasma et les échantillons de sang total [20]. La teneur en protéines est différente dans les cellules sanguines (surtout les globules rouges) et le plasma (ou sérum ou hémolysat). La teneur en eau des globules rouges est plus faible (en raison d'une forte concentration de l'hémoglobine) que celle d'un volume égal de plasma (qui a une plus faible concentration d'albumine et de protéines plasmatiques). Même avec la même concentration de glucose dans l'eau plasmatique et dans l'eau des globules rouges la concentration de glucose par unité de volume de globules rouges est inférieur à celle par unité de volume de plasma. La

concentration de glucose par unité de volume du sang total est entre celle du plasma et celle des globules rouges. Comme la teneur en eau du sang total est la somme de l'eau du plasma et de l'eau des globules rouges, la concentration de glucose dépendra fortement de l'hématocrite de l'échantillon. En l'absence de changements dans la concentration des protéines du plasma ou des globules rouges, une modification de l'hématocrite de 0,4 à 0,7 changera le ratio plasma/sang total pour le glucose de 1,10 à 1,38 soit une erreur de 26%.

Les bandelettes des appareils filtrent les globules rouges pour pouvoir mesurer le glucose plasmatique dans leur zone de réaction. C'est encore une autre voie par laquelle l'hématocrite peut influencer les résultats: les échantillons de sang entier avec des quantités différentes de globules rouges modifient la circulation et le volume de plasma entrant dans la zone de réaction [21].

La glucose oxydase est dépendante de la pression artérielle en oxygène ce qui est un problème majeur chez les patients de soins intensifs. Les patients gravement malades peuvent avoir des hématocrites très faibles, des pressions en oxygène artériel ou veineuse faibles et peuvent avoir des anomalies importantes de l'équilibre acidobasique, ce qui peut être source d'erreur préanalytique [22][23]. Une attention particulière doit être accordée aux interférences médicamenteuses avec les appareils de mesure typiques de l'unité de soins intensifs [24].

Une recommandation récente de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) suggère d'appliquer un facteur de correction de 0,9, c'est-à-dire de multiplier la valeur plasmatique par 0,9 pour obtenir la valeur correspondante sur sang total [25]. La précision, la fiabilité et la reproductibilité des mesures de la concentration sanguine de glucose sont bien évidemment cruciales. De manière générale, les valeurs mesurées par les lecteurs de glycémie portables présentent régulièrement une déviation de plus de 10 % par rapport aux valeurs de laboratoire.

Dans le contexte des soins intensifs, quelques études [26][27][28][29] ont montré que la précision des lecteurs de glycémie portables est insuffisante notamment en cas d'hypothermie ou de choc sévère.

1.3.2. Erreurs liées à la procédure

Les erreurs liées à la procédure ou au matériel sont [30]:

- une mauvaise manipulation des bandelettes électrodes,
- l'insuffisance de remplissage de la cavité réactive,

- un doigt encore humide au moment de la ponction,
- le non respect de la chronologie de la procédure,
- le mauvais entretien du lecteur,
- la mauvaise calibration du lecteur,

1.3.3. Erreurs liées au patient

Quelle que soit la qualité de la procédure, des erreurs importantes de mesure de la glycémie capillaire peuvent survenir en raison de l'état physiologique du patient.

Les erreurs liées au malade sont [31]:

- les perturbations hémodynamiques,
- la vasoconstriction périphérique,
- l'administration de vasopresseurs,
- les œdèmes distaux,

2 Les différents types de diabète et leurs complications aiguës et chroniques

2.1 Les différents types de diabète [32]

Le diabète est défini par l'association de symptômes du diabète (polyurie, polydipsie et perte de poids) à une glycémie supérieure à 11,1 mmol/L ; ou par une glycémie à jeun supérieure à 7 mmol/L; ou par une glycémie supérieure à 11,1 mmol/L après ingestion de 75 grammes de glucose.

Actuellement le diabète concerne 170 millions de personnes dans le monde. L'incidence de cette pathologie a augmenté régulièrement au cours des dernières années en grande partie à cause des changements de mode de vie. Cette tendance touche les deux types de diabète [33][34]. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que cette incidence sera de 5,4 % de la population mondiale en 2025 soit 300 millions de personnes. En France, 3,4 % de la population présentent un diabète [35] et 3,06 % sont traités pour cela [36]. La prévalence du diabète type 2 est de 90 % des diabétiques.

2.1.1. Diabète de type 1

Le diabète de type 1 représente 5 à 10% des diabètes. Il est la conséquence de la destruction des cellules β du pancréas par un mécanisme auto-immun qui conduit à un déficit en insuline. La destruction de la cellule β est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes T helper CD4 et des lymphocytes T cytotoxiques CD8. Ce processus se déroule à bas bruit pendant plusieurs années. Au cours de cette réaction sont produits des auto-

anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques. Ces auto-anticorps n'ont pas en eux-mêmes de rôle pathogène mais sont des marqueurs fiables du déroulement du processus auto-immun pathologique.

Ces anticorps sont essentiellement au nombre de 4 :

- * Les anticorps anti-îlots (Islet Cell Antibody: ICA).

- * Les anticorps anti-GAD (glutamate acide décarboxylase). Ces anticorps sont dirigés contre une enzyme ubiquitaire mais qui est exprimée uniquement au niveau pancréatique. Leur présence traduit l'existence d'un processus auto-immun dirigé contre les cellules β du pancréas.

- * Les auto-anticorps anti-insuline, retrouvés surtout chez l'enfant.

- * Les anticorps anti-IA2: ce sont des anticorps dirigés contre une phosphatase membranaire des cellules β .

2.1.2. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 (DT2) résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, dont l'expression dépend de facteurs d'environnement tels que la consommation excessive de graisses saturées et de sucres rapides et la sédentarité.

L'insulino-déficience responsable de l'hyperglycémie du diabète de type 2 est précédée par 10 ou 20 ans d'hypersécrétion insulinaire (hyperinsulinisme) secondaire à une insulino-résistance des tissus périphériques. L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le DT2 est l'insulinorésistance.

Le DT2 représente 90 à 95% des diabètes. Les principaux facteurs cliniques d'insulinorésistance sont :

- * L'obésité, appréciée par l'index de masse corporel (IMC) (poids en kilos sur carré de la taille en mètre). On parle d'obésité pour un IMC supérieur à 30.

- * La répartition abdominale, sous-cutanée et plus encore viscérale des graisses. On distingue deux types de tissus adipeux de topographie différente : le tissu adipeux gynoïde (de type féminin) qui prédomine à la partie inférieure du corps au niveau des cuisses et des fesses et le tissu adipeux androïde sous-cutané et viscéral. Ce tissu adipeux androïde (de type masculin) se localise au contraire à la partie supérieure du corps. Il est caractérisé par une hypertrophie adipocytaire et une sensibilité lipolytique importante. Cette topographie androïde avec surcharge adipeuse viscérale serait favorisée entre autre par une augmentation du tonus sympathique et par l'hyperinsulinisme. La répartition abdominale des graisses est appréciée grossièrement par le rapport du périmètre de la ceinture mesurée au niveau de

l'ombilic sur le périmètre des hanches, mesurée au niveau des trochanters. C'est ce que l'on appelle le rapport taille/hanche. Une répartition androïde des graisses est définie par un rapport taille/hanche supérieur à 0.8 chez la femme et supérieur à 1 chez l'homme. Cette répartition androïde des graisses comporte un risque d'apparition de diabète multiplié par 3 à 6 en comparaison à une population de poids identique avec une répartition différente des graisses.

*La sédentarité qui multiplie le risque de diabète par 2.

*La présence d'un facteur génétique. L'insulinorésistance pourrait s'expliquer par une augmentation des fibres musculaires à contraction rapide plus insulino-résistantes que les fibres à contraction lente. En effet, les fibres à contraction lente dites de type 1 sont richement vascularisées et à métabolisme oxydatif, et sont très sensibles à l'insuline. Elles sont sollicitées par les efforts d'endurance et leur nombre est accru chez les sportifs entraînés. Au contraire, les fibres à contraction rapide dites de type 2 sont insulino-résistantes.

La répartition topographique du tissu adipeux et la variation typologique du tissu musculaire dépendraient de facteurs hormonaux et environnementaux. Le stress, l'alcool et le tabagisme favorisent la topographie androïde des graisses. La sédentarité et le vieillissement entraînent une élévation des fibres musculaires de type 2 par rapport aux fibres musculaires de type 1.

* L'âge : le sujet âgé cumule plusieurs facteurs d'insulinorésistance: l'hypertension artérielle (HTA) essentielle, l'augmentation des triglycérides et la baisse du HDL cholestérol apparaissent comme des conséquences de l'insulinorésistance, ce qui rendrait compte de la fréquence de leur association avec le diabète de type 2.

2.1.3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est défini comme une intolérance au glucose de sévérité variable survenant ou diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse, quelque soit le terme de cette grossesse et quelque soit le traitement nécessaire et l'évolution après l'accouchement.

Le diagnostic est généralement fait entre les 24 et 28 ème semaines d'aménorrhée (6 ème mois) [37].

La fréquence du diabète gestationnel est très variable à travers le monde et est estimée en France entre 4 et 6 % des grossesses.

Les facteurs de risque de diabète gestationnel sont : l'âge maternel (> 30 ou 35 ans), le surpoids maternel avant la grossesse (BMI > 25 kg/m²), la prise de poids excessive pendant la grossesse, l'origine ethnique (origine indienne et asiatique, notamment chinoise ; le risque chez les races noires et hispaniques est plus controversé), les antécédents familiaux de diabète, les antécédents de diabète gestationnel ou de macrosomie et les antécédents

d'hypertension artérielle.

2.1.4. Autres types de diabète

Les autres types de diabètes sont représentés par les déficits génétiques altérant la fonction des cellules β des îlots de Langerhans, les déficits génétiques altérant l'action de l'insuline, les maladies du pancréas exocrine, les endocrinopathies, les diabètes induits par des médicaments ou des toxiques, les diabètes de cause infectieuse et les diabètes rentrant dans le cadre de syndromes génétiques.

2.2. Complications aiguës du diabète

2.2.1. Coma hyperosmolaire

Le coma hyperosmolaire est l'aboutissement d'un processus auto-entretenu. L'hyperglycémie initiale est responsable d'une polyurie dite «osmotique». Cette polyurie non ou insuffisamment compensée par les apports hydriques entraîne une hypovolémie. Cette hypovolémie induit une insuffisance rénale fonctionnelle provoquant une rétention sodée et une élévation importante du seuil rénal du glucose. La glycémie s'élève alors fortement. La polyurie n'est plus réellement osmotique. Elle persiste jusqu'à ce que la chute de la perfusion rénale entraîne une oligo-anurie.

L'absence de cétose est corrélée à l'absence d'élévation importante des acides gras libres. Cette inhibition de la lipolyse s'expliquerait par la persistance, au début du processus, d'une insulïnémie périphérique insuffisante pour permettre la pénétration intracellulaire du glucose, mais suffisante pour inhiber la lipolyse.

La cétonurie est faible ou nulle, mais on constate une fois sur deux une acidose métabolique avec une réserve alcaline inférieure à 20 mEq/L. Cette acidose avec trou anionique élevé s'explique par la rétention de phosphates et de sulfates due à l'insuffisance rénale et par la production accrue de lactates; voire par l'augmentation du 3 β hydroxybutyrate.

Les hormones de la contre-régulation, en particulier le glucagon, sont augmentées. C'est pourquoi la néoglucogénèse hépatique est un déterminant majeur de l'hyperglycémie.

La physiopathologie explique les circonstances de survenue:

- patients de plus de 60 ans.
- diabète non insulino-dépendant dans 95% des cas, souvent considéré comme «mineur», traité par le régime seul ou associé aux hypoglycémifiants oraux, ce diabète est même méconnu une fois sur deux.

- patients ne percevant pas la sensation de soif ou étant dans l'impossibilité de l'assouvir pour des raisons neurologiques.
- le processus hyper-osmolaire peut être enclenché par toute cause de déshydratation telles que des vomissements, des diarrhées, une infection en particulier pulmonaire, une prescription mal surveillée de diurétiques ou par tout facteur d'hyperglycémie comme une «agression» responsable d'une hyper-sécrétion des hormones de contre-régulation (infection, accident vasculaire), mais aussi lors d'une prescription de médicaments ou de solutés hyperglycémiantes (corticoïdes ou tétracosactide, hydantoïne, diazoxide, nutrition entérale mal conduite ou administration excessive de sérum glucosé hypertonique).

Le terrain d'élection du coma hyperosmolaire est donc plus banalement la personne âgée ayant une hypertension artérielle traitée par des diurétiques, faisant un accident vasculaire cérébral, le vieillard traité par corticoïdes pour une maladie de Horton, ou la vieille dame institutionnalisée pour démence victime d'une infection broncho-pulmonaire.

On retrouve en effet en général deux ou trois causes favorisantes associées et dans tous les cas, un défaut de surveillance du bilan hydrique. A l'opposé, on peut voir des comas hyperosmolaires chez des patients jeunes consommant de grandes quantités de boissons sucrées.

2.2.2. Acidocétose diabétique

L'acidocétose est la conséquence d'une carence profonde en insuline.

La chute de l'insulinémie lors du jeûne entraîne la mise en route de la voie catabolique, permettant à l'organisme de puiser dans ses réserves. Le muscle, cardiaque en particulier, utilise les acides gras provenant du tissu adipeux et les corps cétoniques produits par leur métabolisme hépatique. Le système nerveux, le cerveau principalement, a besoin de glucose. Mais les réserves hépatiques en glycogène ne pouvant satisfaire que la moitié de la consommation quotidienne de glucose par le cerveau, l'essentiel des besoins est assuré par la néoglucogenèse hépatique.

Chez une personne normale, le catabolisme est contrôlé par la persistance d'une insulino-sécrétion basale, car les corps cétoniques entraînent une insulino-sécrétion freinant en retour la lipolyse selon le schéma suivant : diminution de l'insulino-sécrétion → augmentation de la lipolyse → augmentation de la cétogenèse → augmentation de l'insulinémie → diminution de la lipolyse → diminution de la cétogenèse...

Le catabolisme du diabétique insulino-prive échappe à ce rétrocontrôle, si bien que le taux d'acides gras libres est de 2 à 4 fois plus élevé durant l'acidocétose que durant le jeûne. La décompensation du diabète entraîne donc hyperglycémie et cétose.

L'hyperglycémie est due :

- * à l'absence de transport insulino-sensible du glucose dans le tissu adipeux et le muscle
- * à la glycogénolyse hépatique,
- * à la néoglucogénèse surtout. Elle produit quelques centaines de grammes de glucose par jour, essentiellement à partir des acides aminés (alanine),

L'hyperglycémie induit une hyperosmolarité extra-cellulaire qui entraîne un passage de l'eau et du potassium intracellulaires vers le compartiment extracellulaire. L'hypervolémie provoque une augmentation du flux et du filtrat glomérulaires. La non réabsorption du glucose par le tubule rénal au-delà de sa capacité maximale de réabsorption entraîne une glycosurie avec diurèse osmotique. Cette diurèse osmotique insuffisamment compensée par les boissons, a pour conséquence un déficit hydrique important avec hypovolémie responsable secondairement d'une chute du flux et du filtrat glomérulaires. Cette insuffisance rénale fonctionnelle, élevant le seuil rénal du glucose, majore l'hyperglycémie.

L'insuline qui inhibe la lipase adipocytaire est la seule hormone anti-lipolytique. La carence en insuline provoque donc un accroissement de la lipolyse. Cet accroissement de la lipolyse entraîne une libération des acides gras libres, qui sont oxydés en acétyl-coenzyme A au niveau du foie. De toutes les voies de réutilisation de l'acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA), la synthèse des corps cétoniques est la voie préférentielle d'autant que la « machinerie enzymatique » des hépatocytes est orientée vers l'oxydation intramitochondriale où a lieu la cétogénèse. En particulier, l'acyl-carnitine-transférase (ACT), enzyme qui permet la pénétration intramitochondriale de l'acétyl-CoA formé dans le cytoplasme à partir des acides gras à longue chaîne, est augmentée. L'activité de cet enzyme dépend du taux de malonyl CoA, reflet de l'orientation métabolique du foie : déprimé dans les situations anaboliques, l'acyl-carnitine-transférase (ACT) est au contraire stimulé dans les situations cataboliques.

L'augmentation de la cétonémie et l'apparition d'une cétonurie résultent donc essentiellement de l'hypercétogénèse. En outre, l'utilisation des corps cétoniques par les tissus est diminuée en l'absence d'insuline.

Les deux acides cétoniques sont l'acide acéto-acétique et l'acide béta-hydroxybutyrique.

L'acétone se forme spontanément par décarboxylation de l'acide acéto-acétique.

Les conséquences de l'hypercétonémie sont les suivantes:

- * les acides cétoniques sont des acides forts, totalement ionisés au pH du plasma. Cet apport d'ions H⁺ plasmatiques provoque une acidose métabolique, lorsque les mécanismes de compensation sont débordés.

- * l'élimination rénale des corps cétoniques sous forme de sel de sodium et de sel de potassium est responsable d'une perte importante de ces deux cations. Parallèlement, l'anion chlore est réabsorbé. Cette élimination est diminuée en cas d'insuffisance rénale fonctionnelle secondaire à l'hypovolémie.

- * l'élimination pulmonaire grâce au système tampon bicarbonate - acide carbonique permet de transformer un acide fort en acide faible volatile. L'hyperventilation n'atteint son maximum que lorsque la réserve alcaline est inférieure à 10 mEq/litre.

- * l'acidose grave peut provoquer en s'intensifiant, une dépression respiratoire. Elle est responsable d'une diminution de la contractilité myocardique et d'une diminution du tonus vasculaire, avec baisse de la sensibilité aux catécholamines endogènes, entraînant finalement un collapsus cardiovasculaire.

- * il existe d'autres conséquences de la cétose : l'odeur caractéristique de l'haleine due à l'élimination d'acétone dans l'air alvéolaire et l'inhibition de l'excrétion rénale de l'acide urique responsable d'une hyper-uricémie.

Finalement, la déshydratation est la conséquence :

- * de la diurèse osmotique

- * de la polyurie qui peut être responsable d'une perte de 2 litres en 24 heures,

- * de vomissements qui sont très fréquents et peuvent entraîner une perte de 1 à 3 litres.

Au total, la perte est d'environ 75 ml par kg, dont 60% proviennent de l'espace intracellulaire. Cette déshydratation entraîne une hypovolémie responsable d'une insuffisance rénale fonctionnelle avec hyperaldostéronisme secondaire.

La perte de sodium est due à la diurèse osmotique, à l'élimination des corps cétoniques sous forme de sel et aux vomissements. Par contre, l'hyperaldostéronisme induit par l'hypovolémie tend à épargner le sodium urinaire.

L'acidose mais surtout le catabolisme (glycogénolyse et protéolyse) et l'hyperosmolarité entraînent un passage du potassium intracellulaire vers le compartiment extracellulaire. Le potassium extracellulaire est éliminé dans les urines en raison de la diurèse osmotique, de l'élimination des corps cétoniques sous forme de sel de potassium et de l'hyperaldostéronisme.

Ainsi, la kaliémie peut être haute, normale ou basse, mais il y a toujours un déficit potassique qui va se révéler pendant les premières heures du traitement.

2.3. Complications chroniques du diabète

2.3.1. Neuropathie diabétique

La fréquence de la neuropathie diabétique est diversement appréciée selon les critères pris en compte pour la définir. Si on retient des critères cliniques, on estime sa prévalence à 50% chez les diabétiques dont la maladie évolue depuis plus de 20 ans et également à 50% chez les diabétiques âgés de plus de 65 ans. [38]

Parmi les formes cliniques, on distingue:

- les mononeuropathies et mononeuropathies multiples
- les polyneuropathies diabétiques
- la neuropathie végétative

Les mononeuropathies et les mononeuropathies multiples

Elles ne représentent que 10 à 15 % des neuropathies diabétiques. Leur début est souvent brutal, faisant suspecter une pathologie ischémique, mais parfois il s'agit seulement de la compression radiculaire ou tronculaire d'un nerf «fragilisé» par le diabète. Ces mononeuropathies se traduisent essentiellement par des signes moteurs déficitaires et des douleurs évocatrices par leur exacerbation nocturne.

Les polyneuropathies diabétiques

Elles sont beaucoup plus fréquentes, puisqu'elles représentent 80 à 85% des neuropathies diabétiques. Il s'agit le plus souvent de polyneuropathies sensitives. Leur topographie est habituellement distale, le plus souvent en chaussettes, plus rarement en gants, exceptionnellement thoraco-abdominale.

La neuropathie végétative comporte:

1. des manifestations cardio-vasculaires et sudorales

- On peut dépister précocement une *dénervation cardiaque* parasympathique par l'étude des variations de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde, lors de la manœuvre de Valsalva et lors du passage de la position couchée à la position debout. La dénévation cardiaque est responsable d'une perte du baro-réflexe physiologique et majore donc les fluctuations tensionnelles. Surtout,

elles pourraient comporter selon certains auteurs un risque de mort subite, justifiant une surveillance particulière de ces diabétiques lors d'une anesthésie générale, ou d'une hypoxie. Toutefois, la dénervation cardiaque ne semble pas être la cause principale de la fréquence importante chez les diabétiques de l'ischémie myocardique silencieuse.

- *L'hypotension orthostatique* avec chute de la pression systolique supérieure à 30 mmHg et chute de la pression diastolique supérieure à 5 mmHg est plus tardive. Elle témoigne d'une dénervation sympathique périphérique intéressant les membres inférieurs et le territoire splanchnique. Elle est aggravée par les traitements anti-hypertenseurs ou vasodilatateurs, par une éventuelle hypovolémie et une dénervation cardiaque.
- *Les troubles vasomoteurs* vont de la sympathicotomie avec peau glacée couverte de sueurs pouvant faire croire à une artérite des membres inférieurs, à la sympathicoplégie avec à l'inverse peau rosée, chaude, sèche et parfois pouls «bondissant».
- *L'atteinte sudorale* est classique et fréquente dans le diabète: anhydrose prédominant aux membres inférieurs dont elle aggrave les troubles trophiques ou au contraire crises sudorales profuses qui peuvent donner le change avec une hypoglycémie.

2.3.2. Néphropathie diabétique [39]

Données épidémiologiques

La prévalence d'une albuminurie supérieure à 30 mg/24 heures est de 20 à 30% chez les diabétiques. Le risque cardiovasculaire est multiplié par 10 chez les diabétiques de type 1 et multiplié par 3 chez les diabétiques de type 2. Les décès en insuffisance rénale terminale représentent 25 à 30% des diabétiques de type 1 et 5% des diabétiques de type 2. Plus de 13% des dialysés en France sont diabétiques. Enfin 50 à 80% des diabétiques dialysés sont des diabétiques de type 2.

Stade clinique

Stade I: *néphropathie fonctionnelle*

- augmentation de la taille des reins et du volume glomérulaire
- augmentation de la filtration glomérulaire de 20 à 40%
- pression artérielle normale

- albuminurie normale

Stade II: *lésions rénales histologiques sans traduction clinique*

Stade III: *néphropathie incipiens*

- augmentation de la filtration glomérulaire
- augmentation de l'albuminurie > 20µg/min (croissance annuelle de 20 à 50%)
- augmentation annuelle de la pression artérielle de 3 à 4 mmHg (micro HTA)

Stade IV: *néphropathie clinique*

- albuminurie > 300mg/24h (protéinurie > 500 mg/24h)
- dépôts mésangiaux nodulaires ou diffus
- hyalinose artériolaire (touchant les artères glomérulaires afférente et efférente)
- diminution de la filtration glomérulaire
- protéinurie croissante
- hypertension artérielle (>140/90mmHg)
- l'absence de rétinopathie diabétique doit amener à réviser le diagnostic et en tout cas à demander l'avis d'un néphrologue qui décidera de l'opportunité éventuelle d'une ponction biopsie rénale.

Stade V : *insuffisance rénale terminale*

- obstructions glomérulaires
- filtration glomérulaire < 10 ml/min
- HTA volodépendante

2.3.3. Macroangiopathie diabétique

Par opposition à la microangiopathie qui touche la micro-circulation, on désigne sous le terme de macroangiopathie diabétique, l'atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200 µm.

En réalité, la macroangiopathie diabétique associe deux maladies artérielles distinctes:

- d'une part, l'athérosclérose qui semble histologiquement identique à l'athérosclérose du patient non diabétique
- d'autre part, l'artériosclérose, caractérisée par une prolifération endothéliale et une dégénérescence de la média aboutissant à la médiocalcose.

Ainsi 75% des diabétiques décèdent d'accidents vasculaires, au premier rang desquels

l'ischémie coronarienne responsable de 50% des décès. Lorsqu'on prend en compte les facteurs de risque classiques tels que l'âge, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le tabagisme, le diabète entraîne un risque relatif modéré de 2 à 3 chez l'homme, plus important chez la femme de 4 à 5. En effet, en matière d'athérosclérose, la femme diabétique perd son avantage naturel sur l'homme avec un sex ratio hommes diabétiques/femmes diabétiques entre 1 et 2 alors qu'il se situe entre 5 et 10 dans la population non diabétique de moins de 50 ans.

En fait, le poids relatif des facteurs de risque vasculaire varie selon la topographie artérielle. Ainsi, l'hypertension artérielle est un facteur de risque majeur pour les accidents vasculaires cérébraux et pour l'insuffisance coronaire alors que l'hypercholestérolémie est responsable principalement d'atteinte coronarienne et de lésions aortiques. Quant au tabac, il favorise l'insuffisance coronaire et l'artérite des membres inférieurs.

De même, le diabète entraîne un risque relatif d'athérosclérose hiérarchisé: de 1,5 à 2 pour les accidents vasculaires cérébraux, de 2 à 4 pour l'insuffisance coronaire, de 5 à 10 pour l'artérite des membres inférieurs.

2.3.4. Rétinopathie diabétique [40]

Dans les pays développés, la rétinopathie diabétique reste la première cause de cécité chez les sujets de 20 à 60 ans. Au total, 2 % des diabétiques deviennent aveugles et 10 % deviennent mal voyants.

La rétinopathie est la conséquence d'une hyperglycémie chronique. Elle fait partie des complications microangiopathiques du diabète. Sa survenue est corrélée à la durée du diabète et au degré d'équilibre glycémique. La rétinopathie menace donc les patients diabétiques après quelques années d'hyperglycémie mal maîtrisée.

L'hyperglycémie chronique est en effet responsable de perturbations précoces de la micro-circulation avec sur le plan fonctionnel:

- * une augmentation du débit, de la pression et de la perméabilité capillaire.
- * une perte de l'autorégulation hémodynamique avec vasoplégie artériolaire d'amont. Cette vasodilatation pourrait être secondaire, au niveau de la rétine, à une situation métabolique de pseudo-hypoxie tissulaire avec production de radicaux libres de l'oxygène.
- * une tendance thrombogène avec notamment une augmentation du facteur de Willebrand synthétisé par les cellules endothéliales et une augmentation de la viscosité sanguine.

L'hypertension artérielle est un facteur aggravant majeur de la rétinopathie diabétique.

Inversement, le glaucome primitif et la myopie sévère sont des facteurs protecteurs reconnus de la rétinopathie diabétique sévère.

3 Hypoglycémie

Le seuil inférieur de glycémie retenu pour étayer le diagnostic d'hypoglycémie est compris entre 2,8–3,3 mmol/l (soit entre 0,5 et 0,6 g/l) [41]. L'hypoglycémie est qualifiée de sévère, avec ou sans signes neurologiques graves, si l'intervention d'une tierce personne est nécessaire soit pour permettre l'ingestion d'hydrates de carbone, soit pour l'administration de glucagon ou de soluté glucosé [42].

La chute de la glycémie se traduit par un panel de sensations liées à l'activation du système nerveux végétatif dans sa globalité[41]. Ainsi certains symptômes, tels que les tremblements, les palpitations, l'anxiété et l'état d'excitation, sont médiés par le système nerveux sympathique et la médullosurrénale. D'autres tels que la transpiration, la sensation de faim et les paresthésies sont liés à la libération d'acétylcholine. Ces symptômes constituent alors des signes d'alerte permettant d'activer les défenses comportementales, à savoir la recherche et l'ingestion de nourriture.

Les signes observés sont principalement liés à l'activation sympathique. La pâleur et la diaphorèse sont souvent au premier plan tandis que la tachycardie ou l'hypertension artérielle sont en général plus modérées.

Les symptômes liés à la neuroglycopénie sont le résultat direct du manque du substrat énergétique cérébral. Ces symptômes incluent la sensation de chaleur, la fatigue, mais aussi les difficultés idéatoires et les changements de comportement. Des signes focaux tels une diplopie ou une hémiparésie sont plus rares. Des convulsions, voire un état de mal épileptique peuvent aussi survenir [43] Un coma peut intervenir en dessous de valeurs comprises entre 2,3 et 2,7 mmol/l [44]. Initialement, il s'agit d'un coma agité avec hyperréflexie tendineuse et irritation pyramidale puis, si l'hypoglycémie se prolonge, le coma devient calme et aréflexique.

4 Dysrégulation glycémique en chirurgie et en réanimation

4.1 Mécanisme de l'hyperglycémie en situation de stress

L'agression au sens large du terme (inflammation, infection, chirurgie) induit une hyperglycémie dont les mécanismes sont multiples et sont regroupés sous le nom de "diabète de stress"[11][45][46].

Les modifications hormonales débutent par une sécrétion accrue des hormones de contre-régulation telles que le cortisol, le glucagon, l'adrénaline et l'hormone de croissance, conduisant à une augmentation du niveau de la néoglucogénèse hépatique et de la glycolyse et ce malgré l'hyperinsulinisme et le défaut d'utilisation périphérique du glucose. Secondairement, et l'hyperglycémie perdure du fait de l'installation d'une véritable insulino-résistance.

L'absorption du glucose est augmentée dans tous les tissus mais survient initialement dans les organes insulino-dépendants tels que le cerveau et les globules rouges. L'absorption du glucose et la synthèse du glycogène dans les muscles squelettiques diminuent, du fait d'un défaut dans le transporteur du glucose GLUT 4.

La néoglucogénèse représente plus de 90% de la production totale de glucose dans la période périopératoire. La production de glucose augmente d'environ 30% en réponse au stress chirurgical alors que la clairance du glucose diminue. La diminution de la clairance du glucose est principalement due à la diminution de l'utilisation de glucose par le muscle squelettique.

Bien que le rationnel de la réponse hyperglycémique au stress ne soit pas réellement compris, l'hyperglycémie aiguë a plusieurs effets délétères: diminution de la vasodilatation, diminution de la production endothéliale de NO, diminution de la fonction du complément, augmentation de l'expression des leucocytes et des molécules endothéliales d'adhésion, augmentation des taux de cytokines et blocage de la migration des neutrophiles et de la phagocytose, tout cela conduisant à une augmentation de l'inflammation, une plus grande sensibilité aux infections et à une défaillance multiviscérale.

L'insulino-résistance stimule aussi la lipolyse adipocytaire, et augmente la concentration plasmatique en acides gras libres et en glycérol. Dans ce contexte, l'inflammation génère des phénomènes d'aggravation de l'hyperglycémie. Il se crée un cercle vicieux d'aggravation mutuelle hyperglycémie/inflammation [11][47].

Les patients en hyperglycémie ont des taux circulants de cytokines pro-inflammatoires élevés, notamment de TNF alpha qui est connu pour causer des lésions à la fois rénales et pulmonaires. Esposito et al ont constaté une augmentation des taux de TNF alpha, d'interleukin 1 β et d'interleukine 8 au cours d'une hyperglycémie aiguë, avec une diminution de ces cytokines proinflammatoires après administration d'insuline. La relation entre les cytokines de l'inflammation et le métabolisme du glucose est complexe; en fait, l'hyperglycémie elle même pourrait être causée par les cytokines via l'induction d'une résistance périphérique à l'insuline. Cette association est visible cliniquement: les patients en sepsis sévère ont souvent besoin de fortes doses d'insuline pour maintenir une normoglycémie.

Plusieurs études montrent que les médiateurs proinflammatoires (TNF alpha, IL1 et 6) affectent la régulation glycémique indirectement par le biais d'une stimulation des hormones de contre-régulation, mais aussi directement en altérant le message au niveau des récepteurs insuliniques. Les mécanismes en cause sont multiples : anomalies de l'autophosphorylation des tyrosines, destruction de l'IRS 1 et inhibition de la transcription du gène des GLUT 4. Toutes ces modifications entraînent une diminution de la translocation vers la membrane cellulaire des GLUT 4, donc une baisse de la captation tissulaire insulino-dépendante du glucose [45]. A l'inverse, les cytokines induisent une surexpression des GLUT 1 et 3 à la surface membranaire, conduisant à une augmentation de captation du glucose par les tissus insulino-indépendants [46][47]. Dans le contexte périopératoire, le degré d'insulinorésistance dépend de l'agressivité du geste opératoire et de sa durée [48][49][50]. Comme pour toutes les situations de stress, l'hyperglycémie périopératoire résulte principalement d'une insulinorésistance périphérique, mais aussi hépatique et d'une diminution de la clairance du glucose. La libération des hormones de stress joue un rôle prépondérant dans la genèse de l'insulinorésistance et sa persistance dans les jours postopératoires [51][52]. D'autres facteurs accentuent cette insulinorésistance tels que les pertes sanguines périopératoires, l'immobilisation prolongée et le jeûne préopératoire prolongé [52][53].

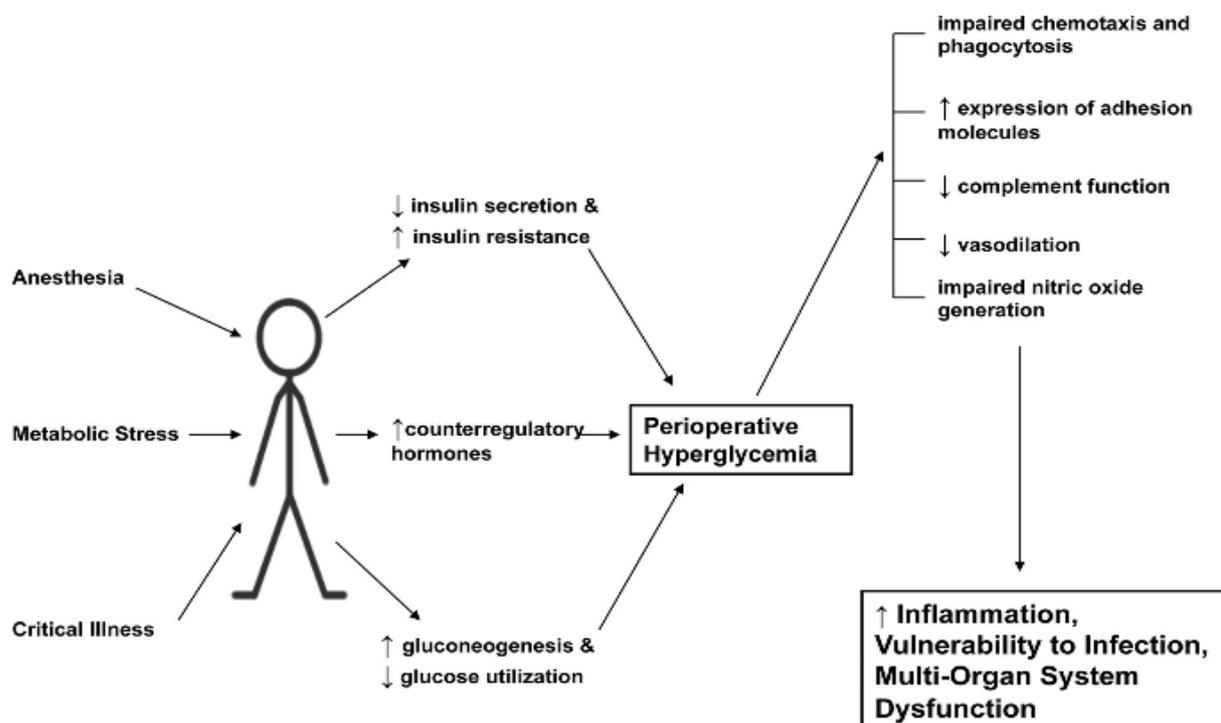


Figure 3 Mécanisme de l'hyperglycémie de stress

4.2. Hyperglycémie en réanimation

Une étude prospective randomisée contrôlée (n = 1548) réalisée par Van den Berghe et al. [54] à Leuven a comparé les effets du contrôle glycémique strict par insulinothérapie intensive (ITI) de façon à obtenir un niveau de glycémie de 4,4 à 6,1 mmol/l (0,8 à 1,1 g/l) à ceux d'un contrôle glycémique conventionnel. Dans l'approche conventionnelle, l'hyperglycémie n'est traitée que si le niveau de glycémie dépassait la valeur de 11,9 mmol/l (2,15 g/l), suivi d'un objectif glycémique de 10 à 11,1 mmol/l (1,8 à 2 g/l). Les glycémies moyennes mesurées le matin diminuaient de 8,5 mmol/l (1,53 g/l) à 5,7 mmol/l (1,03 g/l). L'étude a été réalisée principalement chez des patients chirurgicaux de réanimation incluant 62 % de patients en postopératoire de chirurgie cardiaque. Il est frappant de constater que le contrôle glycémique strict diminue la mortalité durant le séjour en réanimation de 8 à 4,6 %, ainsi que la mortalité intrahospitalière de 10,9 à 7,2 %. Cet effet était encore plus prononcé chez les patients nécessitant une hospitalisation en réanimation de plus de cinq jours. Dans ce sous-groupe de patients, la mortalité intraréanimation et intrahospitalière passe, respectivement de 20,2 à 10,6 % et de 26,3 à 16,8 %.

À côté des effets bénéfiques sur la survie, le contrôle glycémique strict réduisait aussi l'incidence de nombreuses complications inhérentes à la réanimation incluant les infections systémiques, l'insuffisance rénale aiguë, l'anémie, les polyneuropathies de réanimation et l'hyperbilirubinémie. Les patients étaient sevrés plus rapidement de la ventilation mécanique et leur durée de séjour en réanimation était diminuée. Le traitement par ITI s'est également associé à moins de dépenses [55]. Les effets bénéfiques sont également retrouvés dans le sous-groupe de patients admis après chirurgie cardiaque, avec une réduction de morbidité et de mortalité de 5,1 à 2,1% [56]. Le suivi à quatre ans de ces patients de chirurgie cardiaque a montré que le bénéfice en termes de mortalité est maintenu sans recours à des traitements médicamenteux croissants [57]. Dans un petit sous-groupe de patients admis pour traumatisme crânien isolé (n = 63), l'ITI améliore aussi le devenir neurologique, avec une augmentation significative du nombre de survivants ayant récupéré largement leur autonomie 12 mois après le traumatisme [58].

Après cette première étude randomisée réalisée principalement dans une unité chirurgicale, les mêmes investigateurs ont conduit une étude prospective randomisée chez des patients exclusivement médicaux de réanimation [59]. Le même protocole d'insulinothérapie est utilisé. À l'admission, les patients sont randomisés de façon à recevoir soit un contrôle glycémique strict avec les mêmes cibles de glycémie de 4,4 à 6,1 mmol/l, soit un contrôle conventionnel. Tenant compte des données de l'étude précédente, la puissance statistique de cette étude a été calculée pour démontrer ou exclure un effet bénéfique sur la survie chez les patients hospitalisés plus de trois jours en réanimation. Les résultats sont comparables à ceux de l'étude précédente. Le contrôle glycémique obtenu dans les deux groupes est comparable à celui de la précédente étude. En intention de traiter chez les 1200 patients, la morbidité est significativement abaissée, du fait d'une diminution du taux de survenue d'insuffisance rénale aiguë, de polyneuropathies de réanimation, d'un sevrage plus précoce de la ventilation artificielle et d'une diminution de la durée de séjour intraréanimation et intrahospitalière [59] [60]. Cette baisse de morbidité est encore plus prononcée dans le groupe de patients ayant une hospitalisation prolongée en réanimation (plus de trois jours, groupe envisagé dans le calcul de la puissance statistique). La mortalité n'est pas significativement diminuée en analyse en intention de traiter (mortalité intrahospitalière de 40% versus 37,3 % ; p = 0,3) mais cela n'est pas surprenant puisque la puissance de l'étude n'est pas été calculée pour cet objectif de mortalité. En revanche, dans le sous-groupe à hospitalisation de longue durée, la mortalité est effectivement abaissée de 52,5 à 43 % (p = 0,009) par le contrôle glycémique strict [59].

Récemment, une nouvelle étude prospective randomisée basée sur le même concept a été réalisée chez des patients de réanimation pédiatrique [61]. Les patients sont randomisés de façon à recevoir soit un contrôle glycémique strict ajusté à leur âge (2,8 à 4,4 mmol/l ou 0,5 à 0,8 g/l pour les enfants de moins d'un an et 3,9 à 5,6 mmol/l ou 0,6 à 1 g/l pour les enfants plus âgés), soit de l'insuline intraveineuse seulement si la glycémie dépassait 11,9 mmol/l (2,15 g/l). Soixante-quinze pour cent des patients sont admis après chirurgie cardiaque pour des lésions cardiaques congénitales. Le contrôle glycémique strict améliore le devenir à court terme de ces patients, comme l'attestent la réduction de durée de séjour en réanimation pédiatrique avec moins de patients nécessitant une hospitalisation prolongée en réanimation (de 47 à 38 %), moins de patients se compliquant d'infections acquises, une atténuation de la réponse inflammatoire et une réduction significative du taux de mortalité de 5,7 à 2,6 %.

Plusieurs autres auteurs retrouvent des effets bénéfiques lors du contrôle glycémique strict obtenu par ITI en réanimation. Une étude observationnelle (n = 1600) de Krinsley et al. [62] réalisée chez des patients de réanimation mixte médicochirurgicale évalue l'impact de la mise en place d'un contrôle glycémique moins strict, dont le but est de maintenir des glycémies entre 4,4 et 7,8 mmol/l (0,8 à 1,4 g/l). Les auteurs comparent ce groupe à un groupe historique servant de référence. Les glycémies basales du groupe témoin diminuent de 8,4 mmol/l (1,52 g/l) à 7,3 mmol/l (1,3 g/l) dans le groupe protocolisé. Ce traitement permet de diminuer la mortalité (de 20,9 à 14,8%) et la morbidité en diminuant la survenue d'insuffisance rénale aiguë, les besoins en transfusions et la durée de séjour en réanimation. L'incidence d'infections sévères n'est pas modifiée mais elle est déjà basse au départ. Dans un travail élargi (n = 5365) réalisé dans le même hôpital, la mortalité est diminuée de 19,5 à 14,8%[63]. La mise en place du contrôle glycémique strict permet aussi de diminuer les coûts [64]. Dans une autre étude réalisée dans une réanimation traumatologique chirurgicale (n = 3536), la diminution des glycémies moyennes de 7,8 mmol/l (1,4 g/l) à 6,9 mmol/l (1,25 g/l) s'associe à une baisse du taux de mortalité, du nombre d'abcès intra-abdominaux et de jours de ventilation artificielle [65]]. Une autre étude randomisée contrôlée de Grey et Perdrizet [66] réalisée chez 61 patients de réanimation chirurgicale confirme la réduction de l'incidence des infections nosocomiales lors de la mise en place d'un contrôle glycémique strict visant des cibles de 4,4 à 6,7 mmol/l (0,8 à 1,2 g/l). Cette stratégie conduit à diminuer la glycémie de 9,9 mmol/l (1,79 g/l) dans le groupe conventionnel et à 6,9 mmol/l (1,25 g/l) dans le groupe traité de façon intensive.

Table 1. Studies of Intensive Insulin Therapy (IIT) in the Critically Ill

Study	Design	Patient Population	Primary Endpoint	Major Findings
Van den Bergh, <i>et al.</i> ¹	Single-center RCT, partially blinded of IIT (target BG, 80-110 mg/dL) vs. conventional treatment (insulin infusion if BG > 215 mg/dL, with target BG 180-200)	1,548 surgical ICU patients receiving mechanical ventilation	Death from any cause during intensive care	IIT reduced mortality in the ICU from 8.0 to 4.6% ($P < 0.04$), in-hospital mortality by 34%, bloodstream infections by 46%, ARF requiring dialysis or hemofiltration by 41%, red-cell transfusions by 50%, and polyneuropathy by 44%
Van den Berghe <i>et al.</i> ¹⁰	Single-center RCT of IIT (target BG, 80-110 mg/dL) vs. conventional treatment (insulin infusion if BG > 215 mg/dL; with target BG, 180-200 mg/dL)	1,200 patients admitted to medical ICU believed to need intensive care for at least 3 days	Death from any cause in the hospital	No reduction in in-hospital mortality in intention-to-treat analysis. Among patients who stayed in ICU for ≥ 3 days, there was a decrease in mortality from 52.5 to 43% ($P = 0.009$) in the treatment group; among those staying < 3 d, treatment group mortality was greater
Van den Berghe <i>et al.</i> ³⁸	Pooled dataset analysis of 2 RCTs comparing IIT (target BG, 80-110 mg/dL) to conventional treatment (insulin infusion if BG > 215 mg/dL; target BG, 180-200 mg/dL)	Pooled data of 2,748 medical and surgical ICU patients from 2 RCTs	Goals to investigate harm in brief treatment in mixed population, identify subgroups who may not benefit from IIT, to determine optimal target BG, and to study hypoglycemia	IIT decreased mortality in intention-to-treat group (20.4% vs. 23.6%; $P = 0.04$); short-stayers had no difference in mortality; mortality was higher with BG > 150 mg/dL and lower with BG < 110 mg/dL compared to BG 110-150 mg/dL; patients with diabetes showed no benefit; hypoglycemia was more likely with target BG < 110 mg/dL and was not associated with morbidity
Krinsley ²²	Before-after study of intensive glucose management protocol (target BG < 140 mg/dL maintained with SC insulin unless BG > 200 mg/dL on two successive fingersticks)	1,600 patients in university-affiliated community hospital mixed medical/surgical ICU	Hospital mortality	After implementation of the protocol, hospital mortality decreased 29.3% ($P = 0.002$), LOS in ICU decreased 10.8% ($P = 0.01$), incidence of new renal insufficiency decreased 18.7% ($P = 0.04$), and red-cell transfusions decreased 18.7% ($P = 0.04$); there was no significant change in the incidence of hypoglycemia
Finney <i>et al.</i> ³⁰	Single-center, prospective observational study of effects of glycemic control and insulin administration	531 patients admitted to mixed medical/surgical ICU	ICU mortality	Increased administration of insulin was associated with increased ICU mortality (OR 1.02; $P < 0.001$) in normoglycemic patients (BG 111-144 mg/dL)
Krinsley and Grover ⁴⁰	Retrospective database review and case-control analysis of risk factors for severe hypoglycemia (BG < 40 mg/dL) before and after implementation of tight glycemic control protocol (target BG, 80-140 mg/dL, then 80-125 mg/dL)	102 patients in medical/surgical ICU with severe hypoglycemia from a series of 5365 patients	N/A	Treatment in tight glycemic control period is an independent risk factor for severe hypoglycemia, and severe hypoglycemia is an independent predictor of mortality (OR 2.28; $P = 0.0008$)
Toft <i>et al.</i> ¹⁰⁰	Prospective before-after study of IIT (target BG 80-110 mg/dL) vs. conventional therapy (target BG < 216 mg/dL)	271 noncardiac ICU patients	ICU mortality	Study was underpowered, but it showed a trend toward reduced mortality and decreased incidence of infection. Hypoglycemia was significantly more common in the IIT group (14% vs. 4%)
Ingels <i>et al.</i> ³⁵	Preplanned subanalysis of cardiac surgery patients from first Leuven study	970 patients admitted to the ICU after cardiac surgery	4-years all-cause mortality and number of post-hospital discharge deaths	Mortality at 4 years was similar among groups; among patients staying in ICU at least 3 days, mortality at 4 years was lower for IIT group (23% vs. 36%); post-hospital discharge deaths were similar; increased survival among long-stayers was associated with decreased perceived quality-of-life
Brunkhorst <i>et al.</i> ¹¹	Multicenter 2x2 factorial trial, randomly assigning patients to IIT or conventional therapy and either 10% pentastarch or modified Ringer lactate	Analysis of patients with severe sepsis or septic shock admitted to multidisciplinary ICUs at 18 hospitals; n = 488 for insulin arm, n = 537 for fluid arm	Death at 28 days and mean score for organ failure	Stopped early for safety reasons; no difference in rate of death or mean score for organ failure at 28 days; rate of severe hypoglycemia (BG < 40 mg/dL) was higher in treatment group (17% vs. 4.1%; $P < 0.001$), as was rate of serious adverse events (10.9% vs. 5.2%, $P = 0.01$)
GLUControl Trial*	Single-blinded, multicenter, RCT of IIT (target BG 80-110 mg/dL) vs. conventional therapy (target BG 140-180 mg/dL)	Goal to enroll 3500 patients; stopped after 1,101 medical/surgical ICU patients at 21 hospitals completed the study	ICU Mortality	Stopped early for safety reasons and a high rate of protocol violations; incidence of severe hypoglycemia increased in treatment arm (8.6% vs. 2.4%; $P < 0.001$); no difference in all-cause mortality or LOS

Tableau 1 Récapitulatif des différentes études sur l'ITI (d'après [67])

4.3. Hypoglycémie en réanimation

L'hypoglycémie peut également être délétère car le cerveau est un métaboliseur obligatoire du glucose. Une hypoglycémie sévère cause une nécrose neuronale via l'augmentation des acides aminés excitateurs avec une prédilection pour les neurones de la couche superficielle du cortex et le gyrus denté de l'hippocampe tandis que le cervelet et le tronc cérébral sont plutôt épargnés. Des glycémies basses entraînent aussi une augmentation de la sécrétion de glucagon, d'adrénaline, d'hormone de croissance et de cortisol. Des case report décrivent des crises comitiales et des coma après des hypoglycémies sévères et prolongées chez le patient de réanimation. Cependant, les effets d'une hypoglycémie accidentelle de courte durée chez ces mêmes patients sont peu connus.

L'excès relatif ou absolu d'insuline, associé à des apports nutritionnels inadéquats, est la cause principale des épisodes d'hypoglycémies. Ce phénomène est amplifié par la limitation de la synthèse endogène du glucose et par une glycolyse accélérée observées en réanimation. Les symptômes d'alerte de l'hypoglycémie en rapport avec l'activation du système nerveux végétatif ne sont pas spécifiques et les symptômes de neuroglycopénie peuvent être masqués par la sédation. Ainsi, une surveillance rapprochée de la glycémie est indispensable pour détecter les épisodes d'hypoglycémie.

Dans la littérature consacrée au contrôle glycémique en réanimation, l'hypoglycémie est, arbitrairement, considérée comme sévère pour un seuil inférieur à 2,2 mmol/l (soit 0,4g/L) [54] et la plupart du temps, seuls ces épisodes sont rapportés.

Il apparaît ainsi que le patient pris en charge en réanimation se trouve dans une situation précaire quand survient un épisode d'hypoglycémie. Ce danger est lié à l'absence de spécificité des symptômes d'alerte et à l'impossibilité d'évaluer les signes liés à la neuroglycopénie (patient sédaté). Ainsi, la mise en place d'une insulinothérapie, quel que soit le niveau de glycémie désiré, implique des contrôles glycémiques rapprochés. La finalité est la même: le dépistage et la correction de l'hypoglycémie dans les délais les plus brefs.

L'augmentation de l'incidence des épisodes d'hypoglycémies sévères lors de la mise en place d'une stratégie d'insulinothérapie intensive, est un fait indiscutable. Il est étayé par les résultats d'études randomisées consacrées à l'impact du maintien de la glycémie à deux niveaux différents, l'un qualifié de strict (objectif glycémique inférieur à 6,1 mmol/l) et l'autre de conventionnel (objectif glycémique inférieur à 11 mmol/l) [54][59][68][69] Ainsi, l'incidence des hypoglycémies profondes atteint respectivement 5,1% [54], 18,7% [59], 17 % [68] et 9,8%[69] dans le groupe contrôle glycémique strict versus 0,8%, 3,1%, 4,1% et 2,7%

dans le groupe contrôle glycémique conventionnel, soit un risque accru de survenue d'hypoglycémie profonde multiplié par un coefficient de 4 à 6 lors d'une stratégie d'insulinothérapie intensive.

Dans la majorité des cas, l'épisode d'hypoglycémie reste unique (75% des patients ayant présenté une hypoglycémie dans le groupe contrôle glycémique strict et 81% dans le groupe conventionnel) [54][59][68]

4.4. Hyperglycémie et chirurgie cardiaque

L'intérêt pour une insulinothérapie peropératoire s'est d'abord focalisé sur la population de chirurgie cardiaque, du fait de l'évidence d'un bénéfice sur la mortalité du mélange glucose-insuline-potassium chez les patients avec un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral et du lien entre hyperglycémie et infection parmi les patients diabétiques de cette population. Des études précoces sur l'insulinothérapie peropératoire en chirurgie cardiaque n'ont pas démontré de bénéfice du contrôle glycémique de même qu'elles n'ont pas réussi à trouver une relation entre hyperglycémie et mortalité et morbidité.

Une récente étude avant-après montre qu'une ITI peropératoire (glycémie cible 150-200mg/dL) suivie d'une ITI postopératoire (glycémie cible < 140 mg/dL) chez les patients diabétiques bénéficiant d'une revascularisation coronaire chirurgicale réduit la mortalité de 72%. Ouattara et al montre qu'un mauvais contrôle glycémique peropératoire est associé avec une morbidité sévère au cours du séjour hospitalier chez les patients diabétiques bénéficiant d'une chirurgie cardiaque. Dans cette population, quatre glycémies consécutives peropératoires supérieures à 200 mg/dL sont associées avec un odd ratio ajusté pour la morbidité de 7,2 comparé aux patients sans hyperglycémie.

Cependant, une étude contrôlée randomisée, chez des patients diabétiques ou non se faisant opérer d'un pontage coronaire, compare une ITI peropératoire (glycémie cible 80-100 mg/dL) avec un traitement conventionnel (glycémie cible < 200 mg/dL) et ne montre aucune réduction sur la morbidité périopératoire ou la mortalité.

Concernant le contrôle glycémique peropératoire en chirurgie non cardiaque, il existe un réel manque de données.

Plusieurs études ont évalué les effets de l'hyperglycémie en période postopératoire. Le contrôle glycémique est connu pour diminuer le risque d'infection sur cicatrice chez les patients diabétiques en post opératoire de chirurgie cardiaque. L'analyse d'une cohorte de 1585 patients diabétiques devant subir une chirurgie cardiaque avant et après la mise en place

d'un protocole de contrôle glycémique (avec une cible glycémique inférieure à 2 g/l) montre une diminution significative de l'incidence des infections profondes sur cicatrice passant de 2,4 à 1,5% [70]. Une autre étude portant sur 2467 patients avec une cible glycémique inférieure à 2 g/l retrouve une diminution de 66% des infections sur sternotomie [71]. Dans une étude rétrospective, Golden montre que l'hyperglycémie postopératoire est un facteur de risque indépendant de complication infectieuse chez les patients diabétiques subissant un pontage coronaire [72]. Une autre étude rétrospective montre même une diminution de la mortalité chez ces patients [73].

4.5. Hyperglycémie et chirurgie vasculaire

Il est démontré que chez les patients de chirurgie vasculaire, les dysrégulations glycémiques préopératoires ainsi que l'augmentation de l'hémoglobine glyquée sont un facteur de risque indépendant d'événement cardiaque ischémique (modifications électrocardiographiques ou élévation de la troponine T) [74].

Il existe peu de données sur les effets de l'hyperglycémie postopératoire en chirurgie vasculaire majeure. Les recommandations sur la gestion postopératoire de la glycémie chez les patients de chirurgie vasculaire sont extrapolées depuis les données obtenues chez les patients de réanimation.

Une étude rétrospective menée sur une cohorte de patients devant subir une chirurgie vasculaire majeure retrouve une association entre hyperglycémie et augmentation du risque d'infarctus myocardique (5,2% d'infarctus du myocarde dans le groupe de patients hyperglycémiques versus 2,1% chez les patients normoglycémiques; $p= 0,04$) ainsi qu'une augmentation du risque d'infection sur cicatrice (2,6% versus 0,6%; $p= 0,035$) [75]. Les auteurs montrent également une augmentation non significative du risque de décès, d'accident vasculaire cérébral et d'insuffisance rénale [75].

Une autre étude portant sur des patients hospitalisés pour une chirurgie vasculaire majeure montre que l'hyperglycémie postopératoire est associée à une augmentation des complications cardiovasculaires et à une augmentation de la durée d'hospitalisation [76].

Une étude rétrospective de cohorte conduite par Vriensendorp et al (70) trouve qu'un niveau élevé de glycémie en postopératoire est un facteur de risque indépendant d'infection chez les patients bénéficiant d'une chirurgie vasculaire infrainguinale.

Les études menées sur des patients hospitalisés pour une chirurgie vasculaire périphérique retrouvent une association entre des glycémies élevées en postopératoire et une majoration des infections du site opératoire [77][78][79] et de la durée d'hospitalisation [78]. Ces études

retrouvent également une augmentation de la morbidité définie par un décès, une amputation majeure ou une occlusion du pontage [77].

Hyperglycémie chez les patients non diabétiques:

Il n'existe aucune étude prospective qui a comparé spécifiquement les effets de l'ITI chez les personnes diabétiques versus non diabétiques.

Dans la seconde étude de Leuven, la mortalité dans le sous groupe des patients médicaux diabétiques ne diffère pas du groupe traité. De même, Van den Berghe et al démontrent que l'ITI réduit la mortalité chez tous les patients médicaux ou chirurgicaux de réanimation, à l'exception de ceux qui ont un diabète préexistant.

Dans une étude rétrospective cas témoin, Rady et al ont évalué l'influence des caractéristiques individuelles sur les effets de l'ITI en réanimation chez les patients diabétiques et chez les patients non diabétiques [80]. Cette étude est limitée par son design. Les patients avec une glycémie > 150 mg/dL sont traités par insuline et ceux avec une glycémie ≤ 150 mg/dL sont considérés comme les sujets contrôle. Comme attendu, le groupe traité a une plus grande sévérité de la maladie (mesurée par le SOFA score), rendant difficile toute comparaison. Cependant, les auteurs ont trouvé que la mortalité des patients diabétiques du groupe traité est égale à celle du groupe contrôle, malgré des valeurs de glycémie plus élevées de même qu'une plus grande sévérité de la maladie. La mortalité des patients non diabétiques du groupe traité est deux fois plus haute que les patients diabétiques traités, malgré un meilleur contrôle de la glycémie (glycémie moyenne 134 versus 170 mg/dL respectivement). Ces résultats suggèrent que le niveau idéal de glycémie chez les patients de réanimation diffère entre les patients diabétiques ou non.

La différence de bénéfice de l'ITI entre les patients diabétiques de type 1 et ceux de type 2 n'est pas du tout claire. En général, le diabète de type 1 est caractérisé par un déficit en insuline dû à une destruction auto-immune des cellules bêta du pancréas et le type 2 par une résistance à l'insuline.

Cependant les patients avec une insulino-résistance n'ont pas tous un diabète franc. De plus la normoglycémie chez les patients insulino-résistants est initialement possible par une augmentation de la sécrétion d'insuline.

Les patients diabétiques de type 2 ont généralement besoin de plus fortes doses d'insuline que ceux de type 1 pour atteindre un même niveau de glycémie. Au vu de l'existence d'une association entre l'augmentation des doses d'insuline et la mortalité, indépendamment du

niveau de glycémie [81], il paraît évident que les deux groupes vont différer dans leur réponse à l'ITI.

III - Matériel et méthodes

1. Matériel

1.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective menée de Novembre 2004 à Avril 2007 au sein du département d'Anesthésie-Réanimation du CHU de Nancy (Centre Hospitalo-Universitaire). Elle concerne les patients adressés pour chirurgie aortique abdominale nécessitant une surveillance en réanimation.

1.2. Population étudiée:

Durant cette période, tous les patients qui bénéficient d'une chirurgie de l'aorte abdominale et qui sont pris en charge en réanimation chirurgicale en post-opératoire sont recensés. Les chirurgies ne nécessitant pas de clampage aortique (endoprothèse aortique) et les chirurgies pour cure de fistule aortique sont exclues du recueil.

2. Méthodes:

2.1. Dosage de la glycémie

Le dosage de la glycémie est réalisé par les infirmières du service de réanimation sur des lecteurs de glycémie capillaire. La fréquence des dosages est dictée par le protocole de gestion de l'insuline utilisé dans le service. Les prélèvements utilisés pour le dosage sont indifféremment du sang capillaire artériel ou veineux

2.2 Prise en charge préopératoire:

Certains examens biologiques sont réalisés de manière systématique: groupe sanguin (1ère et 2ème détermination), rhésus sanguin, recherche d'agglutinines irrégulières, numération formule sanguine, plaquettes, bilan d'hémostase, ionogramme sanguin, urée et créatinine, glycémie, bilan hépatique et lipidique. Un électrocardiogramme est toujours réalisé, soit en consultation d'anesthésie ou de cardiologie, soit la veille de l'intervention.

En accord avec les recommandations de l'American College of Cardiology et l'American Heart Association, et en fonction des risques liés au patient ou au type d'intervention

chirurgicale (chirurgie à risque majeur), d'autres examens complémentaires tels qu'une échocardiographie transthoracique, une coronarographie, une scintigraphie myocardique au thallium, une échocardiographie de stress à la dobutamine ou une épreuve fonctionnelle respiratoire sont prescrits.

2.3. Prise en charge per-opératoire:

2.3.1. Anesthésie:

Elle est laissée à la discrétion du praticien hospitalier responsable du patient de même que l'expansion volémique par cristalloïdes ou colloïdes. Les pertes sanguines sont récupérées grâce à un dispositif de type Cell Saver.

Le monitoring per-opératoire est le suivant: électrocardiogramme avec analyse du segment ST en V5 et D2, pression artérielle invasive via un cathéter artériel radial, saturation artérielle en oxygène, fraction télé-expiratoire du dioxyde de carbone, analyse des gaz expirés, sonde thermique œsophagienne et sonde urinaire (mise en place après l'induction).

Le patient bénéficie de la mise en place d'une voie veineuse centrale reliée à un accélérateur de perfusion.

La prévention de l'hypothermie repose sur l'utilisation d'une couverture chauffante (Bair Hugger).

2.3.2. Chirurgie

Elle est réalisée en décubitus dorsal avec mise en place d'un billot lombaire permettant une hyperlordose. La voie d'abord est une laparotomie le plus souvent bi-costale. Lors du clampage aortique, 50 unités/kg d'héparine sont administrées en bolus intraveineux.

2.4. Prise en charge postopératoire

2.4.1. Fin de bloc

En fin d'intervention chirurgicale, le patient est transféré dans le service de réanimation chirurgicale sous couvert d'une sédation et d'une ventilation mécanique.

L'extubation a lieu en réanimation après réchauffement externe (température tympanique > 36,5°C), stabilisation hémodynamique et correction d'une anémie (hémoglobine < 9g/dL). Si nécessaire, la sédation est assurée par du propofol à la seringue électrique.

L'hypovolémie est corrigée grâce à la perfusion de cristalloïdes ou de colloïdes. En absence

de réponse au remplissage et devant une instabilité hémodynamique persistante, des amines vasopressives sont utilisées.

L'analgésie post-opératoire est assurée par l'administration de paracétamol et de néfopam ainsi que par une titration de morphine avec relais par une analgésie contrôlée par le patient par morphine intraveineuse.

2.4.2. Surveillance biologique postopératoire:

A l'admission en réanimation, un bilan sanguin est réalisé (numération formule sanguine, plaquettes, ionogramme sanguin, urée et créatinine, troponine Ic, bilan d'hémostase, gazométrie artérielle) de même qu'un électrocardiogramme et une radiographie thoracique.

Les dosages sont contrôlés systématiquement à J1, J2, J3.

Les dosages de la glycémie sont réalisés soit sur sang artériel soit sur sang capillaire à l'aide d'un appareil portatif type Optium Medisense.

La fréquence des dosages est dictée par le protocole de contrôle glycémique en vigueur dans le service.

2.4.3. Traitement

En dehors de contre-indications (saignement actif), un traitement par Héparine Non Fractionnée (HNF) ou Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) est débuté en postopératoire :

- HNF : débutée 2 heures après le retour du bloc opératoire. Les objectifs de TCA sont à la discrétion du chirurgien.
- HBPM : débutée le soir de l'intervention. Les doses sont décidées par le chirurgien.

A J1, un traitement par antiagrégant plaquettaire est mis en place: aspirine, 100 mg par voie intraveineuse.

La reprise des bêtabloquants et des statines n'est pas systématique à J1 de même que les traitements à visée anti-ischémique.

2.4.4. Gestion de l'insulinothérapie.

L'insulinothérapie est administrée si besoin par perfusion intraveineuse à débit continu. Le débit d'insuline est géré par les infirmières selon le protocole en vigueur dans le service (tableau 2).

	<0,6g/L	0,60-0,80g/L	0,81-0,99g/L	1,00-1,50g/L	1,51-1,80g/L	1,81-2,50g/L	2,51-3,50g/L	3,51-5,0g/L	>5,0g/L
0-5 UI/H	STOP 1H & 1(A) de G30% & débit ÷2	STOP 1H & débit ÷2	Débit ÷2	\emptyset ou \pm 1UI/H	\emptyset ou \pm 1UI/H	+1UI/H	Bolus 3UI & +1UI/H	Bolus 5UI & +1UI/H	? Dr. ?
6-10 UI/H				\emptyset ou \pm 1UI/H	+2UI/H	Bolus 3UI & +2UI/H	Bolus 5UI & +2UI/H		
11-16 UI/H				\emptyset ou x/\div 2	+3UI/H	Bolus 5UI & +3UI/H	Bolus 10UI & +3UI/H		
> 16 UI/H				\emptyset ou \pm 2UI/H	+4UI/H	Bolus 5UI & +4UI/H	Bolus 10UI & +4UI/H		

Préparation de l'insuline : Umuline. Obtenir 50ml à 1UI/ml dans NaCl 0,9% Stable 24H. Utiliser un Octopus au plus près du patient.	Objectif glycémique 1 - 1,50g/L	INDUCTION DE L'INSULINOTHERAPIE Bolus et Débit initiaux en UI et UI/H = Glycémie à l'entrée en g/l. <i>ex: glycémie capillaire à l'entrée = 2,35g/l faire un bolus de 2,5UI puis 2,5UI/H</i>
Surveillance		
Glycémie horaire (capillaire ou KTA). Dès que 3 mesures consécutives dans les objectifs, espacer les mesures toutes les 2H (toutes les 4H si pas de modifications cliniques et nutritionnelles) Revenir à une surveillance horaire en cas de modifications cliniques, nutritionnelles, de corticoïdes, dialyse et de débit d'insuline.		

Tableau 2 Protocole d'insulinothérapie de l'étude

3. Recueil de données

Les données sont extraites de manière rétrospective des dossiers médicaux.

3.1. Les variables démographiques

- âge
- sexe
- date de l'intervention chirurgicale
- durée de séjour en réanimation
- date de décès

3.2. Les antécédents cardio-vasculaires

Une simplification des critères utilisés dans l'évaluation préopératoire est nécessaire. Nous utilisons le travail de Lee et coll [82] basé sur un collectif important de patients de plus de 50 ans opérés de chirurgie moyenne ou majeure.

Après analyse multivariée, 6 facteurs de risque sont retenus et sont combinés sous forme d'un score de risque. Ce score est simple et permet de déterminer 4 classes de risque.

Chaque facteur de risque vaut 1 point:

1. Chirurgie à haut risque: intrapéritonéale, intrathoracique ou vasculaire.
2. Antécédent de cardiopathie ischémique non revascularisée: insuffisance coronaire (c'est à dire antécédent d'infarctus du myocarde, angor clinique ou utilisation de dérivés nitrés, onde Q sur l'électrocardiogramme ou test non invasif positif).
3. Antécédent d'insuffisance cardiaque congestive : antécédent d'insuffisance ventriculaire gauche ou d'œdème aigu du poumon, présence de crépitations au niveau des bases pulmonaires, bruit de galop à l'auscultation cardiaque ou redistribution vasculaire radiologique.
4. Antécédent d'accident vasculaire cérébral :
5. Antécédent de diabète insulino-dépendant :
6. Antécédent d'insuffisance rénale (créatininémie > 20 mg/L).

Le risque d'évènements cardiaques majeurs (infarctus du myocarde, oedème pulmonaire, fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque, bloc complet) est de :

- 0,4% pour 0 point (CLASSE 1)
- 0,9% pour 1 point (CLASSE 2)
- 6,6% pour 2 points (CLASSE 3)
- 11% pour 3 points ou plus (CLASSE 4).

D'autres facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'hypertension artérielle (HTA) ou les antécédents d'infarctus du myocarde sont également notés.

3.3. Le type de pathologie :

- anévrisme de l'aorte abdominale sous rénale (AAA)
- anévrisme de l'aorte abdominale sus rénale
- maladie occlusive sténosante
- maladie occlusive compliquée d'une ischémie aiguë

3.4. Le type de chirurgie

- pontage aorto-aortique (tube droit)
- pontage aorto-bifémoral
- pontage aorto-fémoral droit ou gauche

3.5. Le type d'intervention

- réglée
- en urgence : il s'agit d'une rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale, d'un syndrome fissuraire ou d'une ischémie aigue.

3.6. L'évaluation cardio-vasculaire pré-opératoire:

- prise d'un traitement à visée cardiovasculaire : bêtabloquant, statine
- réalisation d'un geste de revascularisation coronaire avant la chirurgie: angioplastie coronaire avec ou sans pose de stent, pontage aorto-coronarien.

3.7. Les caractéristiques per-opératoires

- durée de la chirurgie
- durée du clampage aortique
- évaluation des pertes sanguines
- expansion volémique (quantité de cristalloïdes et de colloïdes perfusés exprimés en mL)
- nécessité d'amines vasopressives
- température à la sortie du bloc opératoire

3.8. Les caractéristiques post-opératoires:

- recueil quotidien des valeurs de glycémie maximale, de troponine Ic, de l'hémoglobine, de la créatinine
- fréquence cardiaque maximale sur 24 heures à J1, J2, J3
- rapport PaO₂/FiO₂ minimum sur 24 heures

4. Analyse statistique

L'analyse statistique est réalisée avec l'aide du service d'épidémiologie du CHU de Nancy avec le logiciel de statistiques SAS (version 9).

L'analyse des variables qualitatives consiste en une comparaison de fréquence par test du Khi-deux.

L'analyse des variables quantitatives consiste en une comparaison de moyennes (test T de Student) pour les variables à distribution normale et en une comparaison de médianes (test de Wilcoxon) pour les variables à distribution non normale.

En analyse univariée comme en analyse multivariée, une valeur de $p < 0,05$ est retenue comme de signification statistique.

III - RESULTATS

1. Population

De novembre 2004 et avril 2007, 233 patients bénéficient d'une chirurgie de l'aorte abdominale suivie d'une prise en charge postopératoire en réanimation chirurgicale au CHU de Nancy Brabois.

Seuls les patients ayant au moins un dosage de glycémie à J1 postopératoire sont pris en compte dans l'analyse. Parmi les 233 patients, 97 n'ont pas eu de dosage de glycémie à J1. De mi-août 2005 à mi-juin 2006, la glycémie n'a pas été recueillie (91 patients) car le recueil des données est réalisé initialement pour l'étude « Troponine et autres facteurs associés à la mortalité en chirurgie de l'aorte abdominale » dans lequel le recueil de la glycémie est facultatif.

Au total l'analyse est réalisée sur les 136 patients ayant eu un dosage de glycémie à J1 postopératoire.

	N	%	moy	ET*
Sexe				
Homme	124	91,2		
Femme	12	8,8		
Age (années)	136		66,2	11,8
Pathologie				
anévrisme sous rénal	65	47,8		
anévrisme sus rénal	2	1,5		
maladie occlusive	50	36,8		
anévrisme en urgence	15	11,0		
maladie occlusive avec ischémie aiguë	4	2,9		
Chirurgie				
Pontage aorto-aortique	31	22,8		
prothèse aorto bifémoral ou aorto bi iliaque	95	69,9		
prothèse partielle	10	7,4		
Intervention				
réglée	117	86,7		
syndrome fissuraire	9	6,7		
anévrisme rompu	7	4,4		
urgence ischémique	3	2		
ANTECEDENTS				
Insuffisance cardiaque	8	5,9		
Hypertension artérielle	74	54,4		
Antécédent d'AVC ou d'AIT	10	7,4		
Coronaropathie	73	53,7		
Insuffisance rénale	13	9,6		
Diabète	14	10,3		
Score de Lee				
1	35	33,7		
2	50	48,1		
3	15	14,4		
4	3	2,9		
5	0	0		
6	1	1,0		
Score de Lee par classe				
Classe 1				
Classe 2	35	33,7		
Classe 3	50	48,1		
Classe 4	19	18,2		
Revascularisation				
	29	21,3		
Statine	60	44,1		
Aspirine	65	48,5		
Plavix	24	17,8		
Inhibiteur de l'enzyme de conversion traitement	36	26,7		
Bêta bloquant	43	31,9		

* écart-type

Tableau 3. Description de l'échantillon (n= 136)

Les caractéristiques démographiques de notre population de 136 patients sont résumées dans le tableau I.

Cette population est constituée de 124 hommes et 12 femmes. La moyenne d'âge est de 66,2 ans (écart type= 11,8).

Les indications de chirurgie réglée sont l'anévrisme de l'aorte abdominale sous (47,8%) ou sus rénale (1,5%) ainsi que la maladie occlusive de l'aorte (36,8%). Au total, 87% des patients (n= 117) sont opérés en chirurgie réglée ; tandis que 13% (n= 19) le sont en urgence.

Les indications de chirurgie en urgence sont l'anévrisme de l'aorte abdominale fissuré ou rompu (11,1%) et la maladie occlusive avec ischémie aiguë (2%).

Dans les antécédents des patients, on note que de nombreux patients sont hypertendus (54,4%) et/ou atteints d'une coronaropathie (53,7%). Très peu étaient insuffisants rénaux (9,6%).

Concernant le score de Lee, 85 patients sont de classe 2 ou 3 (81,8%), et 19 de classe 4 (18,2%). La chirurgie vasculaire aortique comptant pour 1 point dans le score de Lee, aucun patient n'a un score à 0 (ou classe 1).

L'analyse des traitements pris par les patients montre que presque la moitié d'entre eux est sous statines (44,1%), un tiers sous β bloquant (31,9%) et 29 sujets (21,3%) ont subi une revascularisation préopératoire.

2. Décès pendant le séjour

	vivant			décédé			p**
	N=126 (92,6%)			N=10 (7,4%)			
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	
Sexe							0,5994
Homme	114	90,5		10	100,0		
Femme	12	9,5		0	0,0		
Age (années)	126	65,6	11,7	10	74,5	10,4	0,0214
Pathologie							0,3401
anévrisme sous rénal	60	47,6		5	50,0		
anévrisme sus rénal	1	0,8		1	10,0		
maladie occlusive	47	37,3		3	30,0		
anévrisme en urgence	14	11,1		1	10,0		

		vivant			décédé			p**
		N=126 (92,6%)			N=10 (7,4%)			
		N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	
maladie occlusive avec ischémie aigue		4	3,2		0	0,0		
Chirurgie								0,1216
Pontage aorto-aortique		31	24,6		0	0,0		
prothèse aorto bifémoral ou aorto bi iliaque		85	67,5		10	100,0		
prothèse partielle		10	7,9		0	0,0		
Intervention								0,5848
réglée		108	86,4		9	90,0		
syndrome fissuraire		9	7,2		0	0,0		
anévrisme rompu		5	4,0		1	10,0		
urgence ischémique		3	2,4		0	0,0		
Durée du séjour		124	8,0	33,2	1	3,0		0,7213
Insuffisance cardiaque								0,4663
non		119	94,4		9	90,0		
oui		7	5,6		1	10,0		
Antécédent d'AVC ou d'AIT								0,0264
non		119	94,4		7	70,0		
oui		7	5,6		3	30,0		
Coronaropathie								0,3391
non		60	47,6		3	30,0		
oui		66	52,4		7	70,0		
Insuffisance rénale								0,0556
non		116	92,1		7	70,0		
oui		10	7,9		3	30,0		
Diabète								0,0679
non		115	91,3		7	70,0		
oui		11	8,7		3	30,0		
Chirurgie à risque								.
oui		126	100,0		10	100,0		
Score de Lee		94	1,8	0,7	10	2,7	1,6	0,0846
Score de Lee								0,0300
1		32	34,0		3	30,0		
2		48	51,1		2	20,0		
3 ou plus		14	14,9		5	50,0		
Hypertension artérielle								0,7548
non		58	46,0		4	40,0		
oui		68	54,0		6	60,0		
Revascularisation								1,0000
Statine								0,7492
non		71	56,3		5	50,0		
oui		55	43,7		5	50,0		
Aspirine								0,7454
non		63	50,8		6	60,0		
oui		61	49,2		4	40,0		
Plavix								0,6906

		vivant			décédé			p**
		N=126 (92,6%)			N=10 (7,4%)			
		N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	
non		102	81,6		9	90,0		
oui		23	18,4		1	10,0		
Inhibiteur de l'enzyme de conversion								0,7261
non		92	73,6		7	70,0		
oui		33	26,4		3	30,0		
Bêta bloquant								0,0303
non		82	65,6		10	100,0		
oui		43	34,4		0	0,0		

Tableau 4. Analyse des variables qualitatives

		vivant			décédé			
		N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	
Durée de la chirurgie (heures)		125	2,8	1,1	10	4,4	1,7	0,0012
Durée du clampage aortique (minutes)		123	48,2	33,4	10	90,8	21,7	0,0001
Total du remplissage peropératoire (mL)		125	4202	1614	10	5860	1436	0,0020
Pertes sanguines peropératoires (mL)		122	1270	1066	10	2000	1259	0,0420
Administration d'amines en peropératoire		125	0,1	0,2	10	0,2	0,4	0,1154
Température à l'admission en réanimation (°C)		126	35,9	0,9	10	35,9	1,1	0,9918
Glycémie J1		126	1,9	0,4	10	2,4	0,5	0,0010
Glycémie J1								0,2085
<= 1.5 g/l		24	19,0		0	0,0		
> 1.5 g/l		102	81,0		10	100,0		
Glycémie J2		121	1,6	0,4	9	2,0	0,5	0,0109
Glycémie J2								0,0375
<= 1.5 g/l		59	48,8		1	11,1		
> 1.5 g/l		62	51,2		8	88,9		
Glycémie J3		16	1,7	0,3	0			
		0	0,0					
Glycémie J3								
<= 1.5 g/l		4	23,5		0	0,0		
> 1.5 g/l		13	76,5		0	0,0		
Insuline J1		32	34,8	36,3	0			
Insuline J2		28	47,7	103,6	0			
Insuline J3		20	51,3	78,7	0			
		0	0,0					
Hémoglobine préopératoire (g/dL)		124	13,5	1,6	10	11,8	2,2	0,0021
Hémoglobine J0 (g/dL)		124	11,0	1,6	10	9,9	1,5	0,0308
Hémoglobine J1 (g/dL)		126	11,8	1,4	9	10,9	1,7	0,0549
Hémoglobine J2 (g/dL)		121	11,1	1,2	8	10,6	1,2	0,2968
Hémoglobine J3 (g/dL)		93	10,6	1,1	8	10,0	0,9	0,1656
Protidémie (prot)		120	72,0	6,7	10	72,5	7,4	0,8990

	vivant			décédé				
Protidémie J0	121	43,6	8,8	9	39,1	5,6		0,1359
Protidémie J1	126	53,5	6,5	9	45,0	7,4		0,0002
Protidémie J2	122	55,8	5,4	8	48,1	4,8		0,0001
Protidémie J3	95	56,3	6,1	7	46,1	8,1		0,0033
Fréquence cardiaque max J0	126	95,8	17,9	10	115,9	16,0		0,0008
Fréquence cardiaque max J1	126	98,0	15,6	10	110,1	13,8		0,0097
Fréquence cardiaque max J2	121	98,7	16,6	8	112,4	15,8		0,0251
Fréquence cardiaque max J3	86	94,0	16,4	8	105,6	14,8		0,0560
PaO2/FiO2 J0	124	211,2	76,5	9	191,9	66,2		0,4632
PaO2/FiO2 J1	122	206,4	78,4	8	147,9	80,8		0,0434
PaO2/FiO2 J2	112	208,7	85,0	7	168,4	96,9		0,2298
PaO2/FiO2 J3	76	201,1	84,8	7	138,3	94,7		0,0666
Créatininémie J0	122	12,1	5,0	9	23,7	22,2		0,0336
Créatininémie J1	126	12,9	7,1	9	24,9	13,7		0,0031
Créatininémie J2	122	13,6	9,4	8	28,2	13,4		0,0016
Créatininémie J3	95	14,3	11,2	7	24,6	11,2		0,0059
Amines J0								0,0016
non	115	92,0		5	50,0			
oui	10	8,0		5	50,0			
Amines J1								0,0012
non	114	91,2		4	44,4			
oui	11	8,8		5	55,6			
Amines J2								0,0002
non	113	93,4		3	37,5			
oui	8	6,6		5	62,5			
Amines J3								<0,0001
non	87	92,6		2	25,0			
oui	7	7,4		6	75,0			

* écart-type

** Test exact de Fisher pour variables qualitatives, test issu d'un test de Student ou de Wilcoxon pour les variables quantitatives

Tableau 5 Analyse des variables quantitatives

2.1. Variables préopératoires

Nous constatons le décès de 10 patients au cours du séjour en réanimation au sein de notre population de 136 patients.

Le sex ratio et les indications chirurgicales ne sont pas statistiquement différents entre les groupes vivant et décédé.

En revanche un âge plus élevé est associé à un surcroît de mortalité (âge moyen de 65,6 ans dans le groupe vivant et de 74,5 ans dans le groupe décédé ; $p=0,0214$).

Le seul antécédent qui est associé à une augmentation de mortalité est un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire ($p=0,0264$).

Sans surprise nous retrouvons une association statistiquement significative entre décès et score de Lee élevé. Un score de Lee supérieur ou égal à 3 est associé à une nette augmentation de la mortalité (50% des patients du groupe décédé ont un score de Lee ≥ 3 alors que seulement 14,9% des patients du groupe vivant ont un score de Lee ≥ 3).

En ce qui concerne les traitements préopératoires seuls les β bloquants ont un rôle protecteur et diminuent le risque de décès ($p=0,0303$).

2.2. Variables peropératoires

Sans surprise plusieurs variables peropératoires sont liées de manière statistiquement significative à un surcroît de mortalité : l'augmentation de la durée de chirurgie ($p=0,0012$), l'augmentation de la durée de clampage aortique ($p=0,0001$), l'augmentation du volume total de remplissage peropératoire ($p=0,002$) et l'augmentation du volume des pertes sanguines ($p=0,0420$).

2.3. Variables postopératoires

Nous nous sommes particulièrement intéressés aux valeurs de glycémie postopératoire.

Au premier et au deuxième jour post opératoire nous parvenons à mettre en évidence une liaison statistique entre augmentation de la glycémie postopératoire et augmentation de la mortalité.

Au premier jour postopératoire la glycémie moyenne dans le groupe vivant est de 1,9 g/L alors qu'elle est de 2,4 g/L dans le groupe décès ($p=0,001$).

De même au deuxième jour postopératoire la glycémie moyenne dans le groupe décès est de 2 g/L alors qu'elle n'est que de 1,6 g/L dans le groupe vivant ($p=0,0109$).

Quand on classe les valeurs de glycémie en deux groupes, normale et élevée, on constate qu'à J2 le risque de décès est augmenté dans le groupe glycémie élevée ($p=0,0375$).

Lorsqu'on s'intéresse à l'odd ratio (tableau 6) on constate qu'une élévation de la glycémie au premier jour postopératoire entraîne une multiplication du risque de décès par 6,4 et au deuxième jour postopératoire ce risque est multiplié par 4,7.

Parmi les autres variables postopératoires qui sont liées à une augmentation de la mortalité, on retient :

- une hémoglobinémie basse en postopératoire immédiat ($p=0,0021$)
- une protidémie basse à J1, J2 et J3 postopératoires (respectivement $p=0,0002$, $p=0,00001$ et $p=0,0033$)
- une fréquence cardiaque maximale élevée à J0, J1 et J2 postopératoire (respectivement

p=0,0008, p=0,0097 et p=0,0251)

- une augmentation des valeurs de créatininémie à J0, J1, J2 et J3 postopératoires (p ≤ 0,0336)
- la nécessité d'avoir recours à des amines à J0, J1, J2 et J3 postopératoires (p ≤ 0,0016)

	N	Décès durant le séjour		Régression bivariée			p
		n	%	Odds ratio	IC* 95%		
					Inf*	Sup*	
Glycémie J1°	136	10	7,4	6,4	1,9	- 21,9	0,0029
Glycémie J1							
<= 1.5 g/l	24	0	0,0	0,0	0,0	- 3E155	
> 1.5 g/l	112	10	8,9	1			0,0442
Glycémie J2°	130	9	6,9	4,7	1,3	- 16,4	0,0211
Glycémie J2							
<= 1.5 g/l	60	1	1,7	1			0,0190
> 1.5 g/l	70	8	11,4	7,6	0,9	- 62,7	

* IC : Intervalle de confiance - Inf : Borne inférieure - Sup : Borne supérieure

° Les variables quantitatives n'ont pas de modalité de référence. L'odds ratio exprime la variation de risque pour une augmentation de 1 unité de la variable.

Tableau 6 Risque de décès selon le dosage de glycémie

Compte tenu du nombre de facteurs associés à la probabilité de décès et de la faible proportion de décès, seuls l'âge et le score de Lee ont été retenus comme facteurs d'ajustement ainsi qu'un antécédent de diabète.

	N	Décès durant le séjour		Régression bivariée			Régression multivariée**			
		n	%	Odds ratio	IC* 95%		p	Odds ratio	IC* 95%	
					Inf*	Sup*			Inf*	Sup*
Age (années)	136	10	7,4	1,1	1,0	- 1,1	0,0180	1,1	1,0	- 1,2
Diabète										
non	122	7	5,7	0,2	0,1	- 1,0		2,3	0,2	- 30,4
oui	14	3	21,4	1			0,0695	1		
Glycémie J1	136	10	7,4	6,4	1,9	- 21,9	0,0029	8,5	1,3	- 54,3
Score de Lee	104	10	9,6	2,6	1,3	- 5,2	0,0057	2,7	1,0	- 7,0

* IC : Intervalle de confiance - Inf : Borne inférieure - Sup : Borne supérieure

** Seuls les facteurs présentant une association significative au seuil 0.2 en modèle bivarié ont été candidates dans le modèle multivarié (n= 104).

Par conséquent, les variables qui n'apparaissent pas dans le modèle multivarié ne répondent pas à ce critère de sélection.

° Les variables quantitatives n'ont pas de modalité de référence. L'odds ratio exprime la variation de risque pour une augmentation de 1 unité de la variable.

Tableau 7 Facteurs associés à la probabilité de décéder

Nous nous sommes aussi intéressés à la différence potentielle entre la population de patients pour lesquels la glycémie postopératoire n'a pas été consignée (97 patients) et la population de 136 patients de cette étude. Les caractéristiques de ces deux populations sont comparables en tout point hormis en ce qui concerne le type de chirurgie, la durée de clampage aortique, la fréquence cardiaque maximale à J3 et l'hémoglobininémie à J1 et J2 postopératoires.

	Renseigné			Manquant			p**
	N=136 (58.4%)			N=97 (41.6%)			
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	
Sexe							0,7022
Homme	124	91,2		87	89,7		
Femme	12	8,8		10	10,3		
Age (années)	136	66,2	11,8	97	66,9	11,6	0,6801
Pathologie							0,7676
anévrisme sous rénal	65	47,8		51	52,6		
anévrisme sus rénal	2	1,5		2	2,1		
maladie occlusive	50	36,8		28	28,9		
anévrisme en urgence	15	11,0		13	13,4		
maladie occlusive avec ischémie aigue	4	2,9		3	3,1		
Chirurgie							0,0161
tube droit	31	22,8		38	39,2		
prothèse aorto bifémorale ou aorto bi iliaque	95	69,9		56	57,7		
prothèse partielle	10	7,4		3	3,1		
Intervention							0,7500
régulée	117	86,7		80	82,5		
syndrome fissuraire	9	6,7		7	7,2		
anévrisme rompu	6	4,4		7	7,2		
urgence ischémique	3	2,2		3	3,1		
Durée du séjour	125	8,0	33,1	86	5,7	6,7	0,5493
Décès durant le séjour							0,8010
non	126	92,6		89	91,8		
oui	10	7,4		8	8,2		
Délai du décès après chirurgie (en jours)	10	9,2	6,3	8	6,0	7,1	0,3261
Insuffisance cardiaque							0,3258
non	128	94,1		88	90,7		
oui	8	5,9		9	9,3		
Antécédent d'AVC ou d'AIT							0,7283
non	126	92,6		91	93,8		
oui	10	7,4		6	6,2		
Coronaropathie							0,6339
non	63	46,3		48	49,5		
oui	73	53,7		49	50,5		
Insuffisance rénale							0,7304

		Renseigné			Manquant			p**
		N=136 (58.4%)			N=97 (41.6%)			
		N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	
non		123	90,4		89	91,8		
oui		13	9,6		8	8,2		
Diabète								0,4650
non		122	89,7		84	86,6		
oui		14	10,3		13	13,4		
Chirurgie à risque								
oui		136	100,0		97	100,0		
Score de Lee								0,8307
		104	1,9	0,9	96	1,9	0,8	
Score de Lee								0,2884
1		35	33,7		38	39,6		
2		50	48,1		35	36,5		
3		15	14,4		21	21,9		
4		3	2,9		2	2,1		
6		1	1,0		.			
Hypertension artérielle								0,7819
non		62	45,6		46	47,4		
oui		74	54,4		51	52,6		
Revascularisation								0,3169
pas de revascularisation		107	78,7		76	78,4		
moins de 3 mois		2	1,5		4	4,1		
de 3 mois à moins de 1 an		4	2,9		5	5,2		
de 1 an à moins de 5 ans		15	11,0		5	5,2		
5 ans et plus		8	5,9		7	7,2		
Statine (traitement)								0,2980
non		76	55,9		47	49,0		
oui		60	44,1		49	51,0		
Aspirine (traitement)								0,3972
non		69	51,5		44	45,8		
oui		65	48,5		52	54,2		
Plavix (traitement)								0,8502
non		111	82,2		78	81,3		
oui		24	17,8		18	18,8		
Inhibiteur de l'enzyme de conversion traitement								0,2071
non		99	73,3		63	65,6		
oui		36	26,7		33	34,4		
Bêta bloquant								0,6629
non		92	68,1		68	70,8		
oui		43	31,9		28	29,2		
Durée de la chirurgie (heures)								0,3190
		135	2,9	1,2	94	3,0	1,2	
Durée du clampage aortique (minutes)								0,0264
		133	51,4	34,5	91	66,1	32,2	
Total du remplissage peropératoire (mL)								0,2064
		135	4325	1655	96	4816	2437	
Pertes sanguines peropératoires (mL)								0,0912
		132	1325	1094	93	1830	1821	

		Renseigné			Manquant			p**
		N=136 (58.4%)			N=97 (41.6%)			
		N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	
Administration d'amines en peropératoire		135	0,1	0,3	95	0,1	0,3	0,2805
Température à l'admission en réanimation (°C)		136	35,9	0,9	94	74,8	378,2	0,3824
Hémoglobine préopératoire (g/dL)		134	13,3	1,7	91	13,1	2,0	0,3343
Hémoglobine J0 (g/dL)		134	10,9	1,6	91	11,2	1,7	0,2664
Hémoglobine J1 (g/dL)		135	11,8	1,5	92	12,2	2,1	0,0332
Hémoglobine J2 (g/dL)		129	11,1	1,2	90	11,5	1,6	0,0399
Hémoglobine J3 (g/dL)		101	10,5	1,1	66	11,0	1,4	0,0274
Protidémie (g/L)		130	72,0	6,7	86	73,6	7,5	0,0100
Protidémie J0 (g/L)		130	43,3	8,7	88	42,3	8,0	0,3781
Protidémie J1 (g/L)		135	53,0	6,8	91	53,2	7,4	0,8185
Protidémie J2 (g/L)		130	55,4	5,6	89	56,2	5,7	0,3073
Protidémie J3 (g/L)		102	55,6	6,7	67	57,3	5,7	0,0895
Fréquence cardiaque max J0		136	97,3	18,4	93	95,4	21,8	0,1803
Fréquence cardiaque max J1		136	98,8	15,8	91	96,2	17,1	0,2385
Fréquence cardiaque max J2		129	99,5	16,8	90	94,7	18,9	0,0489
Fréquence cardiaque max J3		94	94,9	16,6	71	89,9	20,0	0,0156
PaO2/FiO2 J0		133	209,9	75,8	91	216,3	83,8	0,5500
PaO2/FiO2 J1		130	202,8	79,5	89	254,4	338,1	0,1310
PaO2/FiO2 J2		119	206,4	85,8	86	221,8	86,8	0,2071
PaO2/FiO2 J3		83	195,8	86,9	63	221,3	89,1	0,0842
Créatininémie J0		131	12,9	7,9	89	13,6	11,2	0,7584
Créatininémie J1		135	13,7	8,2	90	15,2	15,4	0,7954
Créatininémie J2		130	14,5	10,2	88	15,7	14,0	0,4006
Créatininémie J3		102	15,0	11,4	67	17,2	16,5	0,1908
Amines J0								0,5367
non		120	88,9		81	86,2		
oui		15	11,1		13	13,8		
Amines J1								0,8043
non		118	88,1		82	89,1		
oui		16	11,9		10	10,9		
Amines J2								0,5445
non		116	89,9		84	92,3		
oui		13	10,1		7	7,7		
Amines J3								0,0930
non		89	87,3		72	94,7		
oui		13	12,7		4	5,3		

* écart-type

** Test du Chi-2 ou exact de Fisher pour variables qualitatives, test issu d'un test de Student ou de Wilcoxon pour les variables quantitatives

Tableau 8. Caractéristiques des populations selon le recueil de la glycémie à J1 (n= 233)

3. Calcul de la puissance de l'étude

On considère que la glycémie à J1 est distribuée normalement dans les 2 groupes. Cependant, compte tenu du faible effectif dans le groupe décédé, l'association entre la glycémie et la mortalité au cours du séjour hospitalier a été étudiée à partir d'un test de Wilcoxon. Nous calculons donc la puissance pour une comparaison de la glycémie médiane à J1 selon la survenue du décès avec un test de Wilcoxon.

La puissance a posteriori est de 59%. Ce manque de puissance est lié à un trop faible effectif de patients.

Dans des conditions similaires, afin d'obtenir une puissance de 80%, il aurait fallu avoir au moins 17 patients dans chacun des 2 groupes vivant et décédé.

IV - DISCUSSION

La chirurgie vasculaire est la chirurgie au cours de laquelle les complications cardiovasculaires sont les plus fréquentes. En effet, selon les séries, ces complications cardiovasculaires ont une prévalence d'environ 5% en chirurgie non vasculaire, contre près de 30% en chirurgie vasculaire [83].

Cette surmortalité peut s'expliquer par la conjugaison de 2 types de facteurs spécifiques [84]:

- des facteurs liés au geste chirurgical tels que le saignement important, le clampage aortique, les brusques modifications de volémie, les embolies, les troubles de la coagulation, le stress chirurgical intense.
- des facteurs liés à la population « type » de cette chirurgie tels que le sexe masculin, l'âge élevé, le tabagisme, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, la surcharge pondérale, les antécédents de cardiopathie.

1. Facteurs pré, per, et post opératoire associés à la mortalité

1.1. Facteurs pré opératoires

Parmi les facteurs préopératoires que nous étudions, la plupart confirme les données de la littérature. Ainsi nous mettons en évidence une relation entre l'âge du patient et la survenue d'un décès. En effet, il est déjà été montré que le taux de décès passe de 0,1% avant 40 ans, à près de 1,5% au-delà de 80 ans [82].

Le score de Lee est un indicateur de vulnérabilité préopératoire du patient. Il intègre la chirurgie à haut risque (telle que la chirurgie vasculaire) ainsi que les antécédents de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, de diabète insulino-requérant ou d'insuffisance rénale. Chacun de ces 6 facteurs de risque vaut 1 point et le total des points correspond au score de Lee. Ainsi, le pourcentage de complications cardiovasculaire graves est de 0,5% pour un score de Lee à zéro (classe 1), 1,3% avec un score de Lee à un (classe 2), 4% avec un score de Lee à deux (classe 3) et enfin 9% avec un score de Lee à plus de 3 (classe 4) [82]. Il est prouvé que le score de Lee est lié au taux de décès en périopératoire d'une chirurgie non-cardiaque [85] : le taux de décès attendu serait de 0,3% pour la classe 1, 0,7% pour la classe 2, 1,7% en classe 3, et enfin 3,6% en classe 4.

Concernant la prise de β -bloquants en préopératoire, les études de Poldermans et Mangano montrent une diminution de la mortalité chez les patients sous β -bloquant [86][87].

Cependant, l'optimisme de ces résultats n'est pas partagé par tous puisque Yang et Juul ne retrouvent pas cet effet protecteur des β -bloquants sur d'importants effectifs de patients [88][89].

Pour les statines, un effet protecteur est retrouvé dans au moins 3 études observationnelles et une étude contrôlée randomisée [90][91][92][93]. Cet effet bénéfique des statines dans le contexte péri-opératoire peut être lié à un effet de stabilisation des plaques d'athéromes préexistantes.

1.2. Facteurs per opératoires

Durant la phase per-opératoire, l'augmentation de la durée de l'intervention, l'augmentation du temps de clampage aortique ou une majoration des pertes sanguines sont associées à une plus grande mortalité.

Il s'agit de facteurs pour lesquels nous n'avons pas d'influence. Le rôle de l'anesthésiste est d'optimiser la volémie du patient en s'adaptant au saignement per-opératoire, et de veiller à avoir une analgésie de qualité pour éviter la survenue d'épisodes de tachycardie délétères pour la perfusion myocardique.

1.3. Facteurs post opératoires

Parmi les facteurs postopératoires, il en existe plusieurs statistiquement associés à la mortalité.

Nous constatons qu'une glycémie élevée est associée à la mortalité aussi bien en analyse univariée que multivariée. Cela va dans le sens d'autres études déjà citées (voir tableau 1). Ceci est intéressant dans la mesure où le maintien d'une glycémie « normale » peut se faire avec peu de moyens et à moindre coût. La régulation de la glycémie postopératoire en chirurgie de l'aorte abdominale pourrait donc être un levier intéressant pour diminuer la mortalité. Ceci reste à explorer dans le cadre d'une étude de plus grande ampleur.

La tachycardie, à J1 ou J2, est retrouvée comme étant statistiquement associée à la mortalité. Le mécanisme physiopathologique expliquant ce phénomène semble être le déséquilibre de la balance énergétique du myocarde avec d'un côté, une augmentation de la consommation en oxygène du myocarde, de l'autre côté une diminution de la perfusion coronaire.

Un autre facteur postopératoire attire notre attention : il s'agit de l'hémoglobémie, plus basse dans le groupe des patients décédés ($p=0,033$) que dans le groupe des patients vivants. L'interprétation qu'on peut en faire est qu'un saignement important en peropératoire insuffisamment compensé par transfusion, ou qu'une hémodilution par remplissage excessif, sont associés à la mortalité postopératoire

Nous retrouvons que des valeurs de créatinine supérieures à la normale en postopératoire sont liées à la mortalité. Que faire de cette information sachant que les insuffisants rénaux connus dès la phase préopératoire sont plus à risque de décès que les autres ?

Dans la mesure où nous ne pouvons pas, ou peu, agir sur la fonction rénale de ces patients, il peut être intéressant de se concentrer sur ceux qui présentent une augmentation de la créatininémie en postopératoire alors qu'ils ne sont pas insuffisants rénaux connus.

Le fait de développer une insuffisance rénale en postopératoire est-il lié à la survenue du décès ?

Enfin, sans surprise, nous découvrons que les patients transfusés ou sous amines sont plus à risque de décéder.

2. Définition des cibles glycémiques à atteindre

Le bénéfice du contrôle glycémique en réanimation et en périopératoire reste l'objet de nombreuses controverses. L'intérêt d'un contrôle glycémique strict est d'abord démontré en pathologie cardiovasculaire. Plus récemment, les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign intègrent le maintien d'une glycémie inférieure à 150 mg/dL en tant que thérapeutique adjuvante du sepsis.

Ces recommandations font suite principalement aux travaux de Van den Berghe montrant l'intérêt du contrôle glycémique strict chez les malades de réanimation [54][59]. Dans une première étude randomisée, Van den Berghe et al [54] comparent 2 types d'insulinothérapie chez plus de 1500 patients de réanimation chirurgicale (62% de postopératoire de chirurgie cardiaque). L'objectif thérapeutique est l'obtention dans un groupe d'une glycémie < 2 g/L par une insulinothérapie standard versus une normoglycémie stricte $< 1,1$ g/L par une insulinothérapie intensive dans l'autre groupe. Les résultats montrent une diminution significative de mortalité chez les patients normoglycémiques (11% vs 7%), la différence étant encore plus prononcée chez les patients hospitalisés plus de 5 jours en réanimation (26% vs 17%). La morbidité est également diminuée qu'il s'agisse des complications infectieuses, rénales, neurologiques, respiratoires ou de la durée de ventilation contrôlée et

d'hospitalisation. Néanmoins, le taux d'hypoglycémie s'élève à 5,2% pour les patients normoglycémiques, sans pour autant que les auteurs ne décrivent de conséquences graves de ces épisodes. Mais il s'agit d'une étude monocentrique réalisée essentiellement chez des patients de postopératoire de chirurgie cardiaque et recevant une alimentation calorique glucidique non négligeable (200 g/j). A la suite de cette étude, d'autres travaux complètent ces données. Dans une étude observationnelle, Finney et al [81] retrouvent des résultats comparables avec une limite supérieure de glycémie à 145 mg/dL. Le travail de Krinsley [62] compare une population de 800 patients dans laquelle la glycémie est maintenue inférieure à 140 mg/dL à une population historique. Cette étude retrouve une réduction de la mortalité, la durée de séjour, la survenue d'une insuffisance rénale aiguë et la transfusion de produits sanguins dans le groupe traité. Il est intéressant de noter que le contrôle glycémique diminue la mortalité de 45% dans la sous population des patients présentant un choc septique. Les mêmes auteurs retrouvent les effets bénéfiques sur la mortalité de tous les patients du même hôpital [63].

Dans leur étude avant-après sur les patients diabétiques en chirurgie cardiaque, Furnary et al2 montrent une diminution de la mortalité avec l'ITI et ce malgré un changement de la cible glycémique durant l'étude, avec un objectif glycémique le plus bas à 100-150 mg/dL. D'autres études montrent une amélioration du pronostic avec une glycémie < 200 mg/dL.[94][71][95] De plus il est évident que la variation de la glycémie, et pas seulement le taux de glycémie, affecte la morbidité et la mortalité. Une étude rétrospective de 7049 patients de 4 réanimations polyvalentes (médicale et chirurgicale) montre que la variation de la glycémie est un facteur prédictif significatif de la mortalité dans le service de réanimation et au cours du séjour à l'hôpital parmi des patients diabétiques ou non et c'est un facteur prédictif plus important que la glycémie moyenne.[96] Ces résultats sont confirmés par une autre étude rétrospective chez des patients en sepsis utilisant l'index de labilité glycémique, une mesure de la variabilité du glucose au cours du temps.[97]

Une étude randomisée chez des patients de réanimation chirurgicale montre également une réduction du taux d'infections nosocomiales chez les patients bénéficiant d'un contrôle glycémique strict (moyenne à 1,25 g/L) versus traitement conventionnel (moyenne à 1,79 g/L) [66]. En 2006, Van den Berghe et al [59] reconduisent une nouvelle étude faisant appel à la même méthodologie que celle de 2001, mais s'adressant à 1200 malades médicaux. Les résultats diffèrent partiellement puisque les auteurs ne retrouvent pas de différence globale sur la mortalité entre les 2 groupes. Cependant, les effets bénéfiques du contrôle glycémique strict sur la morbidité sont confirmés. L'analyse post hoc des patients hospitalisés plus de 3

jours en réanimation retrouve à la fois la baisse de mortalité et de morbidité dans le groupe insulinothérapie intensive. Ces effets sont obtenus au prix d'un nombre non négligeable d'hypoglycémies (19,8% vs 3%). Par ailleurs, les auteurs montrent une surmortalité dans le sous groupe des patients normoglycémiques et hospitalisés moins de 3 jours. D'autres études encore plus récentes confirment le bénéfice du contrôle glycémique sur la mortalité et les complications infectieuses intra abdominales chez des patients traumatisés [65], et sur les complications infectieuses de patients neurochirurgicaux [98].

A côté de ces nombreuses études positives, la littérature nous fournit également des études négatives [68][99][100]. L'étude VISEP randomisée multicentrique évalue l'impact du contrôle glycémique strict sur la morbi mortalité des patients en sepsis [68]. Les auteurs ne mettent pas en évidence de différence en terme de mortalité et de morbidité entre les 2 groupes de patients. Dans cette étude, l'inclusion des patients est stoppée prématurément du fait d'un nombre important d'hypoglycémie (17% vs 4,1% sur 537 patients) ce qui limite la puissance statistique de l'étude. Une nouvelle étude randomisée monocentrique incluant 250 patients de réanimation chirurgicale par groupe conclut à l'absence d'effet bénéfique sur la morbi-mortalité du contrôle strict glycémique [99].

L'interprétation des résultats de cette étude mérite là aussi beaucoup de prudence (insuffisance de puissance, cible glycémique non atteinte pour plus de 60% des patients du groupe contrôle glycémique strict). La grande étude contrôlée randomisée NICE SUGAR réalisée chez plus de 6000 patients de réanimation médicochirurgicale hospitalisés plus de 3 jours, rapporte une surmortalité à 90 jours chez les patients maintenus en normoglycémie stricte (< 1,1 g/L) versus les patients contrôles (glycémies moyennes à 1,44 g/L) [101]. Néanmoins, malgré le nombre important de patients inclus, cette étude souffre aussi de faiblesses méthodologiques et amène des questions (apport calorique faible, obtention de la cible chez environ 50% des patients, pas d'explication pour la surmortalité).

L'impact de l'apport du GIK (glucose-insuline-potassium) fait aussi l'objet de controverses. L'étude CREATEECLA [102] inclue 20201 patients hospitalisés pour infarctus du myocarde. Aucune différence de mortalité entre les 2 groupes n'est mise en évidence. Il faut souligner que la glycémie des patients des 2 groupes est élevée, ce qui rend l'interprétation des résultats délicate. Les mêmes restrictions doivent être apportées pour l'analyse de l'étude DIGAMI 2 [103]. Plusieurs études semblent confirmer l'absence de bénéfice du contrôle glycémique strict chez les patients diabétiques en réanimation par rapport aux non diabétiques [59][54][104].

Les études cliniques concernant spécifiquement la période périopératoire sont principalement des études observationnelles, réalisées dans le contexte de la chirurgie cardiaque et incluant le plus souvent des patients diabétiques [71][70][94][105][95].

Certaines d'entre elles montrent que le contrôle glycémique périopératoire permet de diminuer le taux d'infection ou la mortalité postopératoires [71][70][94]. Dans une étude randomisée, Lazar et al [95] montrent que le contrôle glycémique débuté en préopératoire et poursuivi dans les 12 heures postopératoires, améliore l'hémodynamique périopératoire, le taux d'infection postopératoire et la mortalité à long terme. Dans une étude observationnelle, Ouattara et al [94] montrent qu'un contrôle glycémique peropératoire et maintenu dans les 72 heures postopératoires, améliore la morbidité postopératoire de diabétiques bénéficiant d'une chirurgie cardiaque. A l'inverse, les études réalisées chez des patients non diabétiques [106] et/ou en appliquant un contrôle glycémique court peropératoire exclusif [105] ne retrouvent aucun bénéfice au contrôle glycémique. Ainsi, il semble bien que le seul contrôle glycémique peropératoire n'apporte aucun bénéfice, contrairement à une prise en charge plus longue sur toute la période périopératoire. De plus presque toutes ces études visent un objectif de glycémie non strict variant entre 1,4 et 1,8 g/L.

Trois méta analyses alimentent la controverse [107][7][108]. Celle de Pittas et al [34] inclut les études randomisées chez des patients adultes de réanimation recevant de l'insuline (sous forme de GIK ou non) quel que soit le niveau de contrôle glycémique. Les auteurs trouvent une réduction du risque relatif de mortalité de 27% uniquement lorsque l'administration d'insuline s'accompagne d'un contrôle du niveau de la glycémie. La récente méta analyse de Wiener RS et al [7] inclus 27 études randomisées évaluant l'effet du contrôle glycémique sur la morbi-mortalité de patients adultes souffrant de pathologies aiguës diverses (sepsis, postopératoire, IDM, AVC...). Les résultats montrent que le contrôle glycémique strict n'apporte aucun bénéfice sur la mortalité ou la morbidité, à l'exception d'une réduction significative des infections. La méta analyse la plus récente de Grisedale et al [36] qui prend en compte l'étude NICESUGAR ne montre ni bénéfice, ni effet délétère sur la mortalité des patients « standard » de réanimation. En revanche, il semble que le contrôle glycémique peut améliorer la survie des patients chirurgicaux de réanimation. Dans tous les cas, cette stratégie s'accompagne d'une augmentation significative des épisodes d'hypoglycémie sévère. Les faiblesses méthodologiques de toutes ces études, y compris des méta analyses ne permettent pas de conclure de façon formelle sur les bénéfices du contrôle glycémique en réanimation et en périopératoire.

Des recommandations formalisées d'experts basées sur les données de la littérature jusqu'à

juin 2008 viennent d'être publiées accompagnées d'un niveau global de preuve (NGP) et de l'accord ou désaccord des experts [37]. En fonction des résultats de l'étude NICESUGAR, il est convenu que les experts peuvent réajuster et reformuler ces recommandations. Ainsi, en mai 2009, les experts conviennent de ne quasiment rien modifier aux différents champs d'application (en particulier celui sur le contrôle glycémique en périopératoire). En revanche les recommandations concernant le champ de contrôle glycémique en réanimation viennent pour certaines d'entre elles d'être réajustées et sont dans l'attente de trouver un accord.

Nouvelles recommandations soumises au vote

Il faut probablement éviter l'hyperglycémie > 10 mmol/L (1,8 g/L) chez les patients adultes de réanimation. NGP faible

Il faut probablement exercer un contrôle du niveau glycémique sans pouvoir en préciser la valeur supérieure appropriée en toutes circonstances. NGP fort

Il est possible de limiter l'hyperglycémie en réduisant les apports glucidiques intraveineux en phase aiguë. NGP faible

Recommandations non modifiées

Il n'est pas raisonnable de recommander un contrôle strict de la glycémie en urgence. NGP faible, Accord Fort

En réanimation, il faut probablement éviter les variations glycémiques trop importantes. NGP faible, Accord Fort

En dehors de l'insuline intraveineuse, il n'est pas possible d'utiliser d'autres moyens médicamenteux pour le contrôle glycémique en réanimation. NGP fort, Accord Faible

La perfusion de glucose insuline potassium (GIK) n'a probablement pas d'effet bénéfique si le niveau glycémique n'est pas contrôlé. NGP fort, Accord Faible

Au cours de la chirurgie à risque (cardiovasculaire, obèse, sujet âgé, chirurgie longue ou urgente), il faut probablement éviter l'hyperglycémie $> 1,8$ g/L (10 mmol/L). NGP faible, Accord Fort

L'insulinothérapie peropératoire doit être intraveineuse continue et impose un contrôle glycémique toutes les 30 minutes. NGP fort, Accord Faible

Il faut probablement mesurer la glycémie peropératoire au cours des interventions à risque. NGP faible, Accord Fort

Chez les patients à risque, il faut réaliser une mesure de glycémie durant le séjour en SSPI (salle de surveillance post interventionnelle). NGP faible, Accord Fort

Les spécificités du diabétique

Il est indispensable de proposer un traitement de l'hyperglycémie chez tout patient diabétique admis en réanimation et dont la glycémie est $> 1,8$ g/L (10 mmol/L). NGP fort, Accord Fort

Il apparaît souhaitable de proposer un traitement de l'hyperglycémie pour tout diabétique admis en réanimation et dont la glycémie est comprise entre 1,5 et 1,8 g/L. NGP modéré, Accord Fort

Chez le patient diabétique admis en réanimation, l'impact d'un contrôle glycémique strict ($< 1,1$ g/L) sur la morbi mortalité n'est pas démontré. NGP modéré Accord Fort

Un objectif de glycémie $< 1,1$ g/L n'est probablement pas à recommander chez le patient diabétique en anesthésie réanimation. NGP faible, Accord Faible

Il faut administrer l'insuline en perfusion intraveineuse continue à la seringue électrique pour contrôler la glycémie chez tout patient diabétique en peropératoire ou admis en réanimation. NGP fort, Accord Fort

3. Perspectives d'avenir

3.1. Amélioration des protocoles d'insulinothérapie

Il n'existe aucune étude prospective randomisée comparant plusieurs protocoles de contrôle glycémique distincts en terme de pronostic.

La comparaison de la performance des multiples protocoles de contrôle glycémique utilisés est rendue très difficile en raison de leurs différences relatives à la cible glycémique, aux méthodes de mesure, au rythme de contrôle, à la définition de l'hypoglycémie sévère et aux modalités d'apports nutritionnels. De plus, les indicateurs de qualité du contrôle glycémique utilisés dans les diverses études sont très nombreux et très variables d'une étude à l'autre [109]. Ces indicateurs peuvent mesurer la qualité de l'algorithme en terme de respect de la cible (temps passé dans la cible, index d'hyperglycémie, glycémie, moyenne sur l'ensemble du séjour, glycémies matinales), en terme d'effets secondaires (indicateurs d'hypoglycémie nécessitant l'adoption d'un seuil commun d'hypoglycémie sévère en réanimation), en terme de charge de travail soignante [110] et en terme d'acceptation des recommandations par les soignants, aussi bien celles concernant les débits d'insuline proposés que les horaires de mesure (explorant ainsi l'exportabilité d'un protocole informatique en dehors du service clinique où son développement est intervenu [111]). Des auteurs proposent un indicateur composite explorant tout autant la capacité à ne pas dépasser la cible qu'à éviter les épisodes

d'hypoglycémie sévère [112]. Néanmoins, il semble illusoire d'obtenir un seul indicateur accepté par tous qui puisse décrire la complexité du signal glycémique en situation clinique réelle, et ce d'autant qu'une nouvelle métrique doit être développée pour mesurer la variabilité glycémique contre laquelle il s'agit de lutter.

En effet, le rôle pronostique de la variabilité glycémique est aujourd'hui établi [97] [113][96][114], peut-être par le biais de l'augmentation du stress oxydatif et de ses conséquences en terme de complications microvasculaires [115]. L'influence sur le pronostic est, notamment, indépendante de la glycémie moyenne [114] et le rôle délétère d'une recharge glucosée trop importante après un épisode hypoglycémique a été incriminé [116]. Sur ce point particulier, de nombreux marqueurs de variabilité glycémique sont proposés : écart-type, amplitude moyenne des excursions glycémiques, index de labilité glycémique, plus grande différence entre deux mesures consécutives de glycémie, index de variabilité (moyenne de tous les taux de variation entre deux mesures consécutives de glycémie), mais sans que des objectifs, ou seuils, adéquats puissent être définis pour qualifier un protocole de contrôle glycémique.

Cependant, quel que soit l'ensemble des indicateurs retenus, leur manipulation dans le but de comparer plusieurs protocoles en termes de qualité, nécessite que le nombre de mesures de glycémie soit identique, et que les durées d'application des protocoles soient proches. Il est donc préférable de présenter les résultats des calculs de ces indicateurs de qualité pour chaque jour passé en réanimation et non pour l'ensemble du séjour, ce qui permet de comparer des séjours de durée variable et d'apprécier la qualité d'un protocole de contrôle glycémique en début de séjour ou en fin de séjour.

Les protocoles de contrôle glycémique incluant des fonctions d'évaluation accessibles à tout instant aux soignants et réanimateurs doivent être privilégiés, ce qui a priori doit avoir pour conséquence de faciliter l'acceptation des recommandations.

Wilson et al. comparent les propriétés intrinsèques de douze protocoles de contrôle glycémique [117], en calculant a posteriori le débit d'insuline recommandé par chacun des protocoles après chaque contrôle horaire pour un patient réel en situation d'hyperglycémie pour lequel le protocole de Louvain est appliqué. La simulation conduit à calculer des doses d'insuline cumulées très variables selon les protocoles. Ce type de comparaison sur patient

réel est artificiel car les auteurs ne peuvent prédire la valeur de glycémie réelle qu'aurait présenté le patient si un autre protocole que celui de Louvain et donc un débit d'insuline différent était appliqué. Il est ainsi préférable de tester les propriétés intrinsèques d'un protocole à l'aide d'un patient virtuel de réanimation satisfaisant un modèle physiologique par exemple celui développé par Van Herpe et al. [118], le modèle MM-ICU dérivé du modèle minimal de Bergman représentant différents profils de patients diabétiques [119]. Cette méthode désignée par les experts comme une approche *in silico* présente l'avantage de sélectionner les protocoles meilleurs candidats à un contrôle glycémique stable avant de les tester en clinique.

L'évaluation d'un protocole de contrôle glycémique strict doit ainsi être multifactorielle et comprendre les dimensions suivantes : temps nécessaire à la mise en œuvre, efficacité ou respect de la cible visée, tolérance ou risque d'effets secondaires, charge en soins et taux d'erreurs ou de non respect des recommandations [120]. Il n'existe à ce jour aucune étude prenant en compte l'ensemble des dimensions d'une telle évaluation [121].

En ce qui concerne les effets indésirables d'un protocole de contrôle glycémique, le plus souvent il n'est rapporté que l'incidence des hypoglycémies sévères détectées par une méthode de mesure au lit du patient et non l'incidence des hypoglycémies sévères contrôlées par une mesure au laboratoire constituant la méthode de référence. Or, non seulement les erreurs de mesure de la glycémie peuvent conduire à une sous-évaluation du nombre réel d'épisodes d'hypoglycémie sévère mais elles peuvent aussi favoriser ces épisodes en étant à l'origine de recommandations inadaptées de débit d'insuline [122]. Il est considéré que l'instauration d'un protocole de contrôle glycémique strict est nécessairement associée à une augmentation de l'incidence des épisodes d'hypoglycémie sévère [7] [108]. Cependant, cet effet secondaire dépend au moins autant de la méthode utilisée que de la cible choisie : des protocoles de contrôle glycémique peuvent abaisser la cible tout en réduisant les épisodes d'hypoglycémie, grâce à la qualité des algorithmes et à des messages d'alerte destinés au personnel soignant pour rappeler les situations à risque (arrêt imprévu d'une alimentation entérale ou parentérale, hémofiltration continue, retard de contrôle par rapport à l'horaire proposé).

Un marqueur de la charge en soins peut être le nombre de mesures quotidiennes recommandées par le protocole ou le délai moyen entre deux mesures. Une évaluation plus

précise de la charge en soins repose sur la mesure du temps moyen que consacre chaque jour un infirmier à la réalisation du contrôle glycémique, en prenant en compte le temps de mesure ainsi que le temps d'application du protocole. La mesure de la glycémie à partir d'un échantillon de sang artériel prélevé sur un cathéter artériel à l'aide d'un analyseur de gaz du sang est plus fiable qu'une mesure de glycémie capillaire au lit du patient à l'aide d'un lecteur de glycémie mais mobilise davantage les soignants. Le temps d'application du protocole, fonction de sa complexité et de la qualité de l'interface homme-machine, peut être non négligeable [120]. Au total, un infirmier peut passer en moyenne deux heures par 24 heures et par patient pour cet objectif thérapeutique [123]. Avec le ratio infirmier-patient de 1/2,5 réglementaire en France, le contrôle glycémique strict en réanimation nécessiterait qu'un infirmier y consacre plus de 20 % de son temps de travail, nécessairement au détriment d'autres tâches avec le risque de générer une augmentation de morbidité.

La complexité des protocoles de contrôle glycémique strict est à l'origine d'erreurs d'administration de l'insuline. Or, rares sont les études relatives au contrôle glycémique strict qui évaluent le « taux d'erreur » ou plus globalement le taux de respect du protocole [111]. En effet, la plupart des protocoles produisent des instructions multiples, en plus du débit d'insuline, telles des instructions relatives aux modalités de correction d'une hypoglycémie sévère ou l'horaire de la prochaine mesure. L'évaluation du respect des horaires de mesure par exemple, en l'absence de protocoles informatisés, n'est jamais réalisée.

3.2 La mesure de la glycémie en continu [124]

Trois capteurs de glucose sont élaborés et testés dans le cadre du programmes : CLINICIP (Closed Loop Infusion For Critically Ill Patients) qui vise à mettre en place une gestion automatisée de l'administration d'insuline au patient.

- un capteur ampérométrique classique utilisant la technologie à couche épaisse
- un capteur de glucose fluorométrique basée sur la mesure de l'oxygène,
- un capteur de glucose spectroscopique dans l'infrarouge moyen

Capteur de glucose ampérométrique

Un capteur électrochimique enzymatique est développé pour la surveillance du glucose en continu. Basé sur les mêmes principes physico chimiques que les classiques lecteurs de glycémie capillaire utilisés en pratique quotidienne seule l'interface diffère.

Ce capteur est utilisé avec succès dans la mesure in vivo chez des volontaires sains, des

patients diabétiques et des patients de réanimation après chirurgie cardio-thoracique majeure

Capteur de glucose à fibre optique

Le système de capteurs à fibre optique utilise le concept d'oxydation enzymatique du glucose, en association avec un capteur optique d'oxygène. Une double fibre optique permettant la mesure du taux d'oxygène est en contact avec le sang du patient. Un capteur mesure la quantité d'oxygène dans le sang, l'autre capteur recouvert de glucose oxydase mesure la quantité d'oxygène dans le sang après oxydation du glucose. La différence de concentration en oxygène entre ces deux capteurs permet de déterminer la concentration sanguine de glucose. Le principal avantage de cette approche est l'excellente sélectivité de la sonde optique à oxygène.

Les capteurs sont déjà testés dans les deux études cliniques et les unités de soins intensifs avec des résultats très prometteurs.

Capteur de glucose spectroscopique

Un capteur dans l'infrarouge moyen pour la surveillance du glucose en continu avec une interface sous-cutanée ou vasculaire a été développé pour répondre à la demande de capteurs sans réactifs chimiques. Le capteur est conçu pour assurer la fiabilité nécessaire pour être utilisé dans un environnement de soins intensifs ou de réanimation. Le monitoring du glucose dans le liquide interstitiel ou dans le sang se fait par microdialyse. L'interface entre le patient et le dispositif de détection du glucose consiste en un cathéter implantable de microdialyse ou un dispositif extra-corporel de microdialyse du sang périphérique. Ce système entièrement automatisé est utilisable pour le dosage de la glycémie mais permet également un dosage de l'urée, des lactates, des bicarbonates, ainsi que de la pO_2 de la pCO_2 et du pH.

Le prototype est testé avec succès pour la surveillance de la glycémie chez le sujet sain et les sujets diabétiques de type 1, y compris en association avec une pompe à insuline pour fermer la boucle de contrôle glycémique.

3.3. Contrôle automatisé de la glycémie

Un système idéal de contrôle glycémique automatisé en réanimation doit ainsi satisfaire aux conditions suivantes.

- le temps de formation et plus globalement un coût d'installation réduits ;

- l'efficacité à produire un « signal glycémique » contrôlé et stable ;
- le risque limité d'hypoglycémie sévère ;
- le monitoring élaboré avec prise en compte du niveau d'apports glucosés ;
- la traçabilité et l'évaluation du respect des recommandations, aussi bien en terme de débit d'insuline que d'horaire et de type de mesure de glycémie,
- la charge en soins réduite avec des horaires de contrôle glycémique à intervalle variable selon l'équilibre glycémique ;
- l'intégration d'un protocole informatisé dans un système d'information afin d'améliorer les modèles existants ;
- l'adaptabilité du protocole selon le type de patients, avec cible glycémique différente selon le type de patients, médicaux ou chirurgicaux, diabétiques ou non, cérébrólésés ou non.

Les récentes études multicentriques ne retrouvant pas les résultats favorables de l'étude princeps conduisent à s'interroger sur les méthodes utilisées jusqu'à présent pour réaliser le contrôle glycémique. La charge de travail pour le personnel soignant, la réduction du risque d'hypoglycémie sévère et la survenue d'erreurs lors de l'application de ces protocoles sont à l'origine de recherches visant à automatiser le contrôle glycémique en réanimation.

Le contrôle de la glycémie des patients de réanimation repose actuellement sur la mesure de la glycémie, l'utilisation d'un algorithme permettant de calculer un débit d'insuline intraveineux et l'administration de l'insuline au patient. Si l'automatisation s'applique aux trois étapes du contrôle sans intervention humaine, le contrôle glycémique est réalisé par un système dit en boucle fermée, mimant le fonctionnement du pancréas [13], tel qu'il en existe pour les patients diabétiques en ambulatoire [14], ce qui représente un contexte bien différent de la réanimation où le patient nécessite de toute façon de multiples interventions des soignants. Cela suppose un monitoring continu et fiable de la glycémie, a priori à l'aide d'un capteur invasif pour mesure de glycémie, ce qui constitue le point faible de ces dispositifs. Un tel monitoring, rarement testé en réanimation [15], est à l'origine d'un surcoût lié au consommable représenté par les capteurs et pose le problème de responsabilité en cas de défaillance ou de mauvaise utilisation du système. Cet objectif est à l'origine du projet européen multidisciplinaire (Clinicip) qui a débuté en 2004 et qui s'est achevé en 2008 sans atteindre l'objectif initial de développement d'une station de contrôle glycémique strict fonctionnant en boucle fermée.

3.4. Le GLP1 (Glucagon like peptide 1)

- Données physiologiques [125]

Le GLP-1 est un peptide dérivé du proglucagon sécrété en réponse à des repas mixtes par les cellules L localisées de façon prédominante au niveau du tractus digestif inférieur. La demi-vie du GLP-1 est extrêmement courte (1-2 minutes), du fait de sa dégradation rapide par une enzyme relativement ubiquitaire et peu spécifique, la dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) conduisant à la formation d'un dérivé inactif, voire antagoniste.

Les effets du GLP-1 sont médiés par leur liaison à un récepteur spécifique membranaire couplé à une protéine G et agissant par la voie de l'AMP cyclique.

Le GLP-1 possède différentes propriétés pharmacodynamiques :

– un effet insulinosécrétagogue strictement glucose dépendant et qui disparaît pour des valeurs glycémiques inférieures à 80 mg/dL (4,4 mmol/L). Cet effet sur la sécrétion d'insuline s'accompagne d'une stimulation de sa synthèse et d'un effet trophique sur la cellule β (différenciation de cellules progénitrices, réduction de l'apoptose, prolifération des cellules β);

– une inhibition de la sécrétion de glucagon également glucose dépendante n'empêchant pas la contre-régulation hormonale de s'exercer pour des glycémies inférieures à 0,65 g/L; un ralentissement de la vidange gastrique et une réduction du péristaltisme intestinal ainsi qu'une diminution de l'activité sécrétoire du tractus digestif supérieur;

– un effet satiétogène conduisant à une réduction de la prise alimentaire et à une perte pondérale. Cet effet pourrait faire intervenir des afférences vagales ou résulter d'une action directe du GLP-1 circulant sur des régions du SNC (système nerveux central) non protégées par la barrière hématoencéphalique et dotées de récepteurs.

Meier et al. [126] montrent chez 8 patients diabétiques de type 2 ayant subi une intervention chirurgicale majeure qu'une perfusion de GLP-1 durant 8 heures à la posologie de 1,2 pmol/kg/min entre le second et le 8ème jour post-opératoire permet de normaliser la glycémie dans un délai de 150 minutes avec une bonne tolérance et sans aucune hypoglycémie.

Dans une étude randomisée (GLP-1 en perfusion IV versus placebo) chez 20 patients en périopératoire, Sokos et al. montrent que du GLP-1 à la posologie de 1,5 pmol/kg/min, dans les 12 heures précédant et les 48 heures suivant un pontage coronarien, permet un meilleur contrôle glycémique avec un recours moins fréquent à une insulinothérapie intraveineuse continue et des besoins en insuline diminués de 45% en cas d'instauration d'une insulinothérapie intraveineuse continue. Par ailleurs, pour maintenir de bonnes conditions

hémodynamiques en post-opératoire, l'utilisation de substances inotropes et anti-arythmiques est diminuée dans le groupe GLP-1 [127]. Dans une autre étude randomisée (GLP-1 en perfusion IV versus insulinothérapie intraveineuse continue) chez 20 patients DT2, au cours des 12 heures suivant un pontage coronarien, le GLP-1 (3,6 pmol/kg/min) normalise la glycémie tout aussi efficacement que l'insulinothérapie intraveineuse continue avec une très bonne tolérance et sans aucune hypoglycémie. Deux autres études montrent qu'une perfusion de GLP-1 durant 6 heures permet de normaliser l'élévation des glycémies secondaire à l'instauration d'une nutrition par entérale chez des patients avec une pathologie aigüe [128].

Le GLP-1 en perfusion IV continue permet de normaliser rapidement et de stabiliser la glycémie chez les patients DT2 en hyper glycémie. Ce traitement, à la posologie de 1 à 1,2 pmol/kg /min, est bien toléré, sans risque d'hypoglycémie, allégeant la fréquence des contrôles de glycémies capillaires. La limite actuelle reste le coût très élevé du GLP-1 en comparaison à l'insuline.

Cependant, ce traitement ouvre des perspectives très prometteuses d'application thérapeutique en alternative à l'insuline par voie IV continue dans toutes les situations de déséquilibre glycémique aigu chez les patients diabétiques de type 2. Des études d'intervention sont nécessaires pour confirmer, dans un premier temps, cette efficacité et montrer, dans un second temps, un bénéfice sur la morbi-mortalité.

4. Limites du travail

Les résultats que nous venons de présenter doivent être interprétés en tenant compte des limites et biais de notre travail :

- Effectif trop faible et manque de puissance : nous l'avons vu, pour obtenir une puissance suffisante (80%) et réussir à montrer que l'augmentation de la glycémie en postopératoire est un facteur de risque indépendant de mortalité, il aurait fallu recruter au moins 17 patients dans le groupe décès. Avec 186 patients dont 10 décédés, nous obtenons une puissance de 59% insuffisante pour répondre à la question posée.
- Non standardisation des procédures de mesure de glycémie (prélèvements sanguins pratiqués en artériel, veineux ou capillaire)
- Hétérogénéité des pratiques entre les intervenants dans la gestion de l'insulinothérapie malgré la présence d'un protocole. Cette hétérogénéité est liée au grand nombre d'intervenants (Infirmières, internes, médecins sénior).

CONCLUSION

Bien qu'il soit évident que l'hyperglycémie est délétère, il y a actuellement insuffisamment de preuve pour confirmer l'utilisation en routine d'un contrôle strict de la glycémie (glycémie cible 80-110 mg/dL) au bloc opératoire ou en service de réanimation. Avec précaution, l'implantation de protocole d'ITI maintenant une glycémie inférieure à 150 mg/dL et réduisant les variations de glycémie semble à la fois sûre et efficace. Il est certain qu'il existe des sous populations qui pourraient bénéficier d'un contrôle un peu plus strict de la glycémie (glycémie cible 80-110 mg/dL). Cependant, jusqu'à ce que ces populations soient identifiées, le risque réel d'hypoglycémie et ses effets secondaires graves ne peuvent être ignorés. Si un protocole d'ITI est mis en place, il est impératif de monitorer les épisodes d'hypoglycémie et les erreurs de doses.

De plus, l'inclusion de cibles glycémiques dans un protocole national de qualité et de sécurité des patients souligne la difficulté d'identifier et de définir des mesures de qualité dans un système de soins.

Ce travail propose de nouvelles perspectives de gestion de l'équilibre glycémique en périopératoire avec une amélioration possible des protocoles d'insulinothérapie via une mesure continue de la glycémie et/ou une administration automatisée d'insuline. Le GLP1 est également une autre éventualité dans le contrôle glycémique du fait de ses effets secondaires moindres.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Estrada CA, Young JA, Nifong LW & Chitwood WRJ. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* .75: pp. 1392-1399(2003)
- 2 Marhoffer W, Stein M, Maeser E & Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care* .15: pp. 256-260(1992)
- 3 Turina M, Fry DE & Polk HCJ. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit. Care Med.* .33: pp. 1624-1633(2005)
- 4 Montori VM, Bistrian BR & McMahon MM. Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA* .288: pp. 2167-2169(2002)
- 5 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* .355: pp. 773-778(2000)
- 6 Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the american heart association diabetes committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation* .117: pp. 1610-1619(2008)
- 7 McGirt MJ, Woodworth GF, Brooke BS, Coon AL, Jain S, Buck D, Huang J, Clatterbuck RE, Tamargo RJ & Perler BA. Hyperglycemia independently increases the risk of perioperative stroke, myocardial infarction, and death after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* .58: p. 1066-73; discussion 1066-73(2006)
- 8 Wiener RS, Wiener DC & Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* .300: pp. 933-944(2008)
- 9 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care* .31 Suppl 1: p. S12-54(2008)
- 10 Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J. Clin. Invest.* .117: pp. 24-32(2007)
- 11 Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am. J. Med.* .98: pp. 75-84(1995)
- 12 Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care?. *J. Clin. Invest.* .114: pp. 1187-1195(2004)
- 13 Andreelli F, Jacquier D & Troy S. Molecular aspects of insulin therapy in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* .9: pp. 124-130(2006)
- 14 Aljada A & Dandona P. Effect of insulin on human aortic endothelial nitric oxide synthase. *Metab. Clin. Exp.* .49: pp. 147-150(2000)

- 15 Srinivasan M, Herrero P, McGill JB, Bennik J, Heere B, Lesniak D, Davila-Roman VG & Gropler RJ. The effects of plasma insulin and glucose on myocardial blood flow in patients with type 1 diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* .46: pp. 42-48(2005)
- 16 Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E & Ahmad S. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates ikappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect?. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* .86: pp. 3257-3265(2001)
- 17 Marik PE & Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med.* .30: pp. 748-756(2004)
- 18 Collet JP, Montalescot G, Vicaud E, Ankri A, Walylo F, Lesty C, Choussat R, Beygui F, Borentain M, Vignolles N & Thomas D. Acute release of plasminogen activator inhibitor-1 in st-segment elevation myocardial infarction predicts mortality. *Circulation* .108: pp. 391-394(2003)
- 19 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.* .87: pp. 1419-1422(2002)
- 20 Devos P. Effets propres de l'insuline par rapport au contrôle glycémique. *Réanimation* .17 Supplement 1 Issue 5: pp. 8-11(2008)
- 21 Wiener K. Whole blood glucose: what are we actually measuring?. *Ann. Clin. Biochem.* .32 (Pt 1): pp. 1-8(1995)
- 22 Brunkhorst FM & Wahl HG. Blood glucose measurements in the critically ill: more than just a blood draw. *Crit Care* .10: p. 178(2006)
- 23 Tang Z, Louie RF, Lee JH, Lee DM, Miller EE & Kost GJ. Oxygen effects on glucose meter measurements with glucose dehydrogenase- and oxidase-based test strips for point-of-care testing. *Crit. Care Med.* .29: pp. 1062-1070(2001)
- 24 Tang Z, Du X, Louie RF & Kost GJ. Effects of ph on glucose measurements with handheld glucose meters and a portable glucose analyzer for point-of-care testing. *Arch. Pathol. Lab. Med.* .124: pp. 577-582(2000)
- 25 Tang Z, Du X, Louie RF & Kost GJ. Effects of drugs on glucose measurements with handheld glucose meters and a portable glucose analyzer. *Am. J. Clin. Pathol.* .113: pp. 75-86(2000)
- 26 Dungan K, Chapman J, Braithwaite SS & Buse J. Glucose measurement: confounding issues in setting targets for inpatient management. *Diabetes Care* .30: pp. 403-409(2007)
- 27 Desachy A, Vuagnat AC, Ghazali AD, Baudin OT, Longuet OH, Calvat SN & Gissot V. Accuracy of bedside glucometry in critically ill patients: influence of clinical characteristics and perfusion index. *Mayo Clin. Proc.* .83: pp. 400-405(2008)

- 28 Kulkarni A, Saxena M, Price G, O'Leary MJ, Jacques T & Myburgh JA. Analysis of blood glucose measurements using capillary and arterial blood samples in intensive care patients. *Intensive Care Med* .31: pp. 142-145(2005)
- 29 Kost GJ, Vu HT, Lee JH, Bourgeois P, Kiechle FL, Martin C, Miller SS, Okorodudu AO, Podczasy JJ, Webster R & Whitlow KJ. Multicenter study of oxygen-insensitive handheld glucose point-of-care testing in critical care/hospital/ambulatory patients in the united states and canada. *Crit. Care Med* .26: pp. 581-590(1998)
- 30 Critchell CD, Savarese V, Callahan A, Aboud C, Jabbour S & Marik P. Accuracy of bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients. *Intensive Care Med* .33: pp. 2079-2084(2007)
- 31 Maser RE, Butler MA & DeCherney GS. Use of arterial blood with bedside glucose reflectance meters in an intensive care unit: are they accurate?. *Crit. Care Med* .22: pp. 595-599(1994)
- 32 Kanji S, Buffie J, Hutton B, Bunting PS, Singh A, McDonald K, Fergusson D, McIntyre LA & Hebert PC. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit. Care Med* .33: pp. 2778-2785(2005)
33. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* .32 Suppl 1: p. S62-7(2009)
- 34 Ricordeau P, Weill A, Vallier N, Bourrel R, Schwartz D, Guilhot J, Fender P & Allemand H. The prevalence and cost of diabetes in metropolitan france: what trends between 1998 and 2000?*. *Diabetes Metab* .29: pp. 497-504(2003)
- 35 Harjutsalo V, Sjöberg L & Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in finnish children: a cohort study. *Lancet* .371: pp. 1777-1782(2008)
- 36 Detournay B, Raccach D, Cadilhac M & Eschwège E. Epidemiology and costs of diabetes treated with insulin in france. *Diabetes Metab* .31: pp. 3-18(2005)
- 37 Ricordeau P, Weill A, Vallier N, Bourrel R, Fender P & Allemand H. [epidemiology of diabetes in metropolitan france]. *Diabetes Metab* .26 Suppl 6: pp. 11-24(2000)
- 38 Carpenter MW & Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol* .144: pp. 768-773(1982)
- 39 Said G. [diabetic neuropathies: classification and management]. *Diabetes Metab* .24 Suppl 3: pp. 50-54(1998)
- 40 Weekers L & Krzesinski JM. [diabetic nephropathy]. *Rev Med Liege* .60: pp. 479-486(2005)
- 41 Grassi G. Diabetic retinopathy. *Minerva Med* .94: pp. 419-435(2003)
- 42 Cryer PE, Davis SN & Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* .26: pp. 1902-1912(2003)

- [43] Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the american diabetes association workgroup on hypoglycemia. . 2005.
- 44 McAulay V, Deary IJ & Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet. Med.* .18: pp. 690-705(2001)
- 45 Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A & Edoute Y. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Arch. Intern. Med.* .159: pp. 281-284(1999)
- 46 Andreelli F, Jacquier D & Keufer F. Propriétés antiinflammatoires de l'insuline chez les patients en réanimation. *Réanimation* .15: p. 467 73(2006)
- 47 Ingels C, Vanhorebeek I, Langouche L & Van den Berghe G. Rôle de l'insuline et du contrôle de la glycémie en réanimation. *Réanimation* .15 : p. 474 80(2006)
- 48 Wellen KE & Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.* .115: pp. 1111-1119(2005)
- 49 Bagry HS, Raghavendran S & Carli F. Metabolic syndrome and insulin resistance: perioperative considerations. *Anesthesiology* .108: pp. 506-523(2008)
- 50 Carvalho G, Moore A, Qizilbash B, Lachapelle K & Schricker T. Maintenance of normoglycemia during cardiac surgery. *Anesth. Analg.* .99: p. 319-24, table of contents(2004)
- 51 Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, Schrader LM, Rizza RA & McMahon MM. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin. Proc.* .80: pp. 862-866(2005)
- 52 Thorell A, Nygren J & Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* .2: pp. 69-78(1999)
- 53 Ljungqvist O, Nygren J & Thorell A. Insulin resistance and elective surgery. *Surgery* .128: pp. 757-760(2000)
- 54 Fasting S, Søreide E & Raeder JC. Changing preoperative fasting policies. impact of a national consensus. *Acta Anaesthesiol Scand* .42: pp. 1188-1191(1998)
- 55 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.* .345: pp. 1359-1367(2001)
- 56 Van den Berghe G, Wouters PJ, Kesteloot K & Hilleman DE. Analysis of healthcare resource utilization with intensive insulin therapy in critically ill patients. *Crit. Care Med.* .34: pp. 612-616(2006)
- 57 Vanhorebeek I, Ingels C & Van den Berghe G. Intensive insulin therapy in high-risk cardiac surgery patients: evidence from the leuven randomized study. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* .18: pp. 309-316(2006)

- 58 Ingels C, Debaveye Y, Milants I, Buelens E, Peeraer A, Devriendt Y, Vanhoutte T, Van Damme A, Schetz M, Wouters PJ & Van den Berghe G. Strict blood glucose control with insulin during intensive care after cardiac surgery: impact on 4-years survival, dependency on medical care, and quality-of-life. *Eur. Heart J.* .27: pp. 2716-2724(2006)
- 59 Van den Berghe G, Schoonheydt K, Bex P, Bruyninckx F & Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* .64: pp. 1348-1353(2005)
- 60 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.* .354: pp. 449-461(2006)
- 61 Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H, Bruyninckx F & Van den Berghe G. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* .175: pp. 480-489(2007)
- 62 Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, van den Heuvel I, Mesotten D, Casaer MP, Meyfroidt G, Ingels C, Muller J, Van Cromphaut S, Schetz M & Van den Berghe G. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet* .373: pp. 547-556(2009)
- 63 Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin. Proc.* .79: pp. 992-1000(2004)
- 64 Krinsley JS. Glycemic control, diabetic status, and mortality in a heterogeneous population of critically ill patients before and during the era of intensive glycemic management: six and one-half years experience at a university-affiliated community hospital. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* .18: pp. 317-325(2006)
- 65 Krinsley JS & Jones RL. Cost analysis of intensive glycemic control in critically ill adult patients. *Chest* .129: pp. 644-650(2006)
- 66 Reed CC, Stewart RM, Sherman M, Myers JG, Corneille MG, Larson N, Gerhardt S, Beadle R, Gamboa C, Dent D, Cohn SM & Pruitt BAJ. Intensive insulin protocol improves glucose control and is associated with a reduction in intensive care unit mortality. *J. Am. Coll. Surg.* .204: p. 1048-54; discussion 1054-5(2007)
- 67 Grey NJ & Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. *Endocr Pract* .10 Suppl 2: pp. 46-52(2004)
- 68 Lipshutz AKM & Gropper MA. Perioperative glycemic control: an evidence-based review. *Anesthesiology* .110: pp. 408-421(2009)
- 69 Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* .358: pp. 125-139(2008)

- 70 National Institute of Health. Glucontrol study: comparing the effects of two glucose regimens by insulin in intensive care unit patients.
available at:<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/nct00107601>. .. ()
- 71 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.* .63: pp. 356-361(1997)
- 72 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.* .67: p. 352-60; discussion 360-2(1999)
- 73 Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH & Brancati FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* .22: pp. 1408-1414(1999)
- 74 Schmeltz LR, DeSantis AJ, Thiyagarajan V, Schmidt K, O'Shea-Mahler E, Johnson D, Henske J, McCarthy PM, Gleason TG, McGee EC & Molitch ME. Reduction of surgical mortality and morbidity in diabetic patients undergoing cardiac surgery with a combined intravenous and subcutaneous insulin glucose management strategy. *Diabetes Care* .30: pp. 823-828(2007)
- 75 Feringa HHH, Vidakovic R, Karagiannis SE, Dunkelgrun M, Elhendy A, Boersma E, van Sambeek MRHM, Noordzij PG, Bax JJ & Poldermans D. Impaired glucose regulation, elevated glycated haemoglobin and cardiac ischaemic events in vascular surgery patients. *Diabet. Med.* .25: pp. 314-319(2008)
- 76 Treiman GS, Treiman RL, Foran RF, Cossman DV, Cohen JL, Levin PM, Wagner WH & Davidson MB. The influence of diabetes mellitus on the risk of abdominal aortic surgery. *Am Surg* .60: pp. 436-440(1994)
- 77 Axelrod DA, Upchurch GRJ, DeMonner S, Stanley JC, Khuri S, Daley J, Henderson WG & Hayward R. Perioperative cardiovascular risk stratification of patients with diabetes who undergo elective major vascular surgery. *J. Vasc. Surg.* .35: pp. 894-901(2002)
- 78 Malmstedt J, Wahlberg E, Jörneskog G & Swedenborg J. Influence of perioperative blood glucose levels on outcome after infrainguinal bypass surgery in patients with diabetes. *Br J Surg* .93: pp. 1360-1367(2006)
- 79 Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, Steinberg J, Panizales MT, Zinner M & Rogers SO. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery. *Ann. Surg.* .248: pp. 585-591(2008)
- 80 Vriesendorp TM, Moréllis QJ, Devries JH, Legemate DA & Hoekstra JBL. Early post-operative glucose levels are an independent risk factor for infection after peripheral vascular surgery. a retrospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* .28: pp. 520-525(2004)
- 81 Rady MY, Johnson DJ, Patel BM, Larson JS & Helmers RA. Influence of individual characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes mellitus. *Mayo Clin. Proc.* .80: pp. 1558-1567(2005)

- 82 Finney SJ, Zekveld C, Elia A & Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* .290: pp. 2041-2047(2003)
- 83 Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KK, Ludwig LE, Pedan A & Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* .100: pp. 1043-1049(1999)
- 84 Landesberg G, Mosseri M, Zahger D, Wolf Y, Perouansky M, Anner H, Drenger B, Hasin Y, Berlatzky Y & Weissman C. Myocardial infarction after vascular surgery: the role of prolonged stress-induced, ST depression-type ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* .37: pp. 1839-1845(2001)
- 85 Krupski WC, Layug EL, Reilly LM, Rapp JH & Mangano DT. Comparison of cardiac morbidity rates between aortic and infrainguinal operations: two-year follow-up. study of perioperative ischemia research group. *J. Vasc. Surg.* .18: p. 609-15; discussion 615-7(1993)
- 86 Boersma E, Kertai MD, Schouten O, Bax JJ, Noordzij P, Steyerberg EW, Schinkel AFL, van Santen M, Simoons ML, Thomson IR, Klein J, van Urk H & Poldermans D. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the lee cardiac risk index. *Am. J. Med.* .118: pp. 1134-1141(2005)
- 87 Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, Baars HF, Yo TI, Trocino G, Vigna C, Roelandt JR & van Urk H. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. dutch echocardiographic cardiac risk evaluation applying stress echocardiography study group. *N. Engl. J. Med.* .341: pp. 1789-1794(1999)
- 88 Mangano DT, Layug EL, Wallace A & Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. multicenter study of perioperative ischemia research group. *N. Engl. J. Med.* .335: pp. 1713-1720(1996)
- 89 Yang H, Raymer K, Butler R, Parlow J & Roberts R. The effects of perioperative beta-blockade: results of the metoprolol after vascular surgery (mavs) study, a randomized controlled trial. *Am. Heart J.* .152: pp. 983-990(2006)
- 90 Juul AB, Wetterslev J, Kofoed-Enevoldsen A, Callesen T, Jensen G, Gluud C. The diabetic postoperative mortality and morbidity (dipom) trial: rationale and design of a multicenter, randomized, placebo-controlled, clinical trial of metoprolol for patients with diabetes mellitus who are undergoing major noncardiac surgery. *Am. Heart J.* .147: pp. 677-683(2004)
- 91 Durazzo AES, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leão P & Caramelli B. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J. Vasc. Surg.* .39: p. 967-75; discussion 975-6(2004)
- 92 Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Gutierrez B & Benjamin EM. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *JAMA* .291: pp. 2092-2099(2004)

- 93 O'Neil-Callahan K, Katsimaglis G, Tepper MR, Ryan J, Mosby C, Ioannidis JPA & Danias PG. Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the statins for risk reduction in surgery (starrs) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* .45: pp. 336-342(2005)
- 94 Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, Krenning B, Westerhout CM, Schinkel AFL, Thomson IR, Lansberg PJ, Fleisher LA, Klein J, van Urk H, Roelandt JRTC & Boersma E. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* .107: pp. 1848-1851(2003)
- 95 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* .103: pp. 687-694(2005)
- 96 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* .109: pp. 1497-1502(2004)
- 97 Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ & Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* .105: pp. 244-252(2006)
- 98 Ali NA, O'Brien JM, Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, Connors AFJ & Preiser J. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit. Care Med.* .36: pp. 2316-2321(2008)
- 99 Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A, Delfini R & Rosa G. 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* .19: pp. 156-160(2007)
- 100 De La Rosa GDC, Donado JH, Restrepo AH, Quintero AM, González LG, Saldarriaga NE, Bedoya M, Toro JM, Velásquez JB, Valencia JC, Arango CM, Aleman PH, Vasquez EM, Chavarriaga JC, Yepes A, Pulido W, Cadavid CA. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care* .12: p. R120(2008)
- 101 Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, Syed SJ, Giridhar HR, Rishu AH, Al-Daker MO, Kahoul SH, Britts RJ & Sakkijha MH. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit. Care Med.* .36: pp. 3190-3197(2008)
- 102 Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG & Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* .360: pp. 1283-1297(2009)

- 103 Mehta SR, Yusuf S, Díaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Pogue J, Liu L. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute st-segment elevation myocardial infarction: the create-ecla randomized controlled trial. *JAMA* .293: pp. 437-446(2005)
- 104 Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenström A. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (digami 2): effects on mortality and morbidity. *Eur. Heart J.* .26: pp. 650-661(2005)
- 105 Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty C & Bailey M. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit. Care Med.* .36: pp. 2249-2255(2008)
- 106 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.* .146: pp. 233-243(2007)
- 107 Butterworth J, Wagenknecht LE, Legault C, Zaccaro DJ, Kon ND, Hammon JWJ, Rogers AT, Troost BT, Stump DA, Furberg CD & Coker LH. Attempted control of hyperglycemia during cardiopulmonary bypass fails to improve neurologic or neurobehavioral outcomes in patients without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* .130: p. 1319(2005)
- 108 Pittas AG, Siegel RD & Lau J. Insulin therapy and in-hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* .30: pp. 164-172(2006)
- 109 Griesdale DEG, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, Dhaliwal R, Henderson WR, Chittock DR, Finfer S & Talmor D. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including nice-sugar study data. *CMAJ* .180: pp. 821-827(2009)
- 110 Eslami S, de Keizer NF, de Jonge E, Schultz MJ & Abu-Hanna A. A systematic review on quality indicators for tight glycaemic control in critically ill patients: need for an unambiguous indicator reference subset. *Crit Care* .12: p. R139(2008)
- 111 Preston S, Laver SR, Lloyd W & Padkin A. Introducing intensive insulin therapy: the nursing perspective. *Nurs Crit Care* .11: pp. 75-79(2006)
- 112 Morris AH, Orme JJ, Truwit JD, Steingrub J, Grissom C, Lee KH, Li GL, Thompson BT, Brower R, Tidswell M, Bernard GR, Sorenson D, Sward K, Zheng H, Schoenfeld D & Warner H. A replicable method for blood glucose control in critically ill patients. *Crit. Care Med.* .36: pp. 1787-1795(2008)
- 113 Van Herpe T, De Brabanter J, Beullens M, De Moor B & Van den Berghe G. Glycemic penalty index for adequately assessing and comparing different blood glucose control algorithms. *Crit Care* .12: p. R24(2008)

- 114 Dossett LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris JMJ & May AK. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg* .74: p. 679-85; discussion 685(2008)
- 115 Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit. Care Med* .36: pp. 3008-3013(2008)
- 116 Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol J & Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* .295: pp. 1681-1687(2006)
- 117 Suh SW, Gum ET, Hamby AM, Chan PH & Swanson RA. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal nadph oxidase. *J. Clin. Invest* .117: pp. 910-918(2007)
- 118 Wilson M, Weinreb J & Hoo GWS. Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols. *Diabetes Care* .30: pp. 1005-1011(2007)
- 119 Van Herpe T, Pluymers B, Espinoza M, Van den Berghe G & De Moor B. A minimal model for glycemia control in critically ill patients. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* .1: pp. 5432-5435(2006)
- 120 Bergman RN. Minimal model: perspective from 2005. *Horm. Res* .64 Suppl 3: pp. 8-15(2005)
- 121 Malesker MA, Foral PA, McPhillips AC, Christensen KJ, Chang JA & Hilleman DE. An efficiency evaluation of protocols for tight glycemic control in intensive care units. *Am. J. Crit. Care* .16: pp. 589-598(2007)
- 122 Braithwaite SS, Edkins R, Macgregor KL, Sredzienski ES, Houston M, Zarzaur B, Rich PB, Benedetto B & Rutherford EJ. Performance of a dose-defining insulin infusion protocol among trauma service intensive care unit admissions. *Diabetes Technol. Ther* .8: pp. 476-488(2006)
- 123 Wilinska ME, Chassin LJ & Hovorka R. Automated glucose control in the icu: effect of nutritional protocol and measurement error. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* .1: pp. 67-70(2006)
- 124 Aragon D. Evaluation of nursing work effort and perceptions about blood glucose testing in tight glycemic control. *Am. J. Crit. Care* .15: pp. 370-377(2006)
- 125 <http://www.clinicip.org/>
- 126 Kim W & Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol. Rev* .60: pp. 470-512(2008)
- 127 Meier JJ, Weyhe D, Michaely M, Senkal M, Zumbobel V, Nauck MA, Holst JJ, Schmidt WE & Gallwitz B. Intravenous glucagon-like peptide 1 normalizes blood glucose after major surgery in patients with type 2 diabetes. *Crit. Care Med* .32: pp. 848-851(2004)

128 Sokos GG, Bolukoglu H, German J, Hentosz T, Magovern GJJ, Maher TD, Dean DA, Bailey SH, Marrone G, Benckart DH, Elahi D & Shannon RP. Effect of glucagon-like peptide-1 (glp-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol.* .100: pp. 824-829(2007)

129 Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (glp-1) in the treatment of diabetes. *Horm. Metab. Res.* .36: pp. 852-858(2004)

VU

NANCY, le 8 mars 2010
Le Président de Thèse

NANCY, le 16 avril 2010
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur C. MEISTELMAN

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE N° 3261

NANCY, le 19 avril 2010

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE:

Depuis quelques années, il est reconnu que l'agression au sens large du terme (inflammation, infection, chirurgie) induit une hyperglycémie dont les mécanismes sont multiples et sont regroupés sous le nom de « diabète de stress ». Les modifications hormonales débutent par une sécrétion accrue des hormones de contrerégulation et l'hyperglycémie perdure du fait de l'installation d'une véritable insulino-résistance. L'hyperglycémie aiguë est donc fréquemment rencontrée en réanimation et le degré d'insulino-résistance dépend de l'agressivité du geste opératoire et de sa durée.

La pratique courante jusqu'il y a peu, encore d'usage dans un tiers des soins intensifs européens à ce jour, vise au maintien de la glycémie entre 8,8 et 11,1 mmol/L, limite historique qui reposait vraisemblablement sur la notion de réabsorption tubulaire rénale. Cependant, lors de la mise en place d'une stratégie d'insulinothérapie intensive, il existe indiscutablement une augmentation de l'incidence des épisodes d'hypoglycémies sévères (inférieures à 0,4 g/l ou 2,2 mmol/L). Ce fait est étayé par les résultats des études randomisées consacrées à l'impact du maintien de la glycémie à deux niveaux différents, l'un qualifié de strict (objectif glycémique inférieur à 6,1 mmol/L) et l'autre de conventionnel (objectif glycémique inférieur à 11 mmol/L). Dès lors, la cible glycémique « optimale » est loin d'être définie à l'heure actuelle et pourrait d'ailleurs différer selon le type de patient ou de pathologie.

Ce travail est basé sur une étude rétrospective de 186 patients ayant bénéficié d'une chirurgie de l'aorte abdominale. La mesure de la glycémie capillaire est réalisée pluriquotidiennement pendant les 72 premières heures postopératoires. De nombreux autres facteurs périopératoires sont relevés tels que les antécédents du patient, les traitements à visée cardiologique, le déroulement de la chirurgie et l'évolution de plusieurs paramètres cliniques et biologiques.

Nous retrouvons une relation statistiquement significative entre augmentation de la glycémie et augmentation de la mortalité postopératoire ($p=0,001$). D'autres facteurs sont également liés à une surmortalité : l'augmentation de la durée de l'intervention, l'augmentation du temps de clampage aortique ou une majoration des pertes sanguines.

Ces résultats suggèrent qu'une action précoce pour réguler la glycémie postopératoire pourrait diminuer la mortalité en chirurgie vasculaire. Notre étude manquant de puissance statistique, d'autres investigations de plus grande ampleur seraient à réaliser afin de confirmer cette hypothèse et de définir une cible glycémique adaptée à chaque patient.

TITRE EN ANGLAIS: Glycemic profiles of patients undergoing abdominal aorta surgery.

THESE : Médecine spécialisée – Année 2010

MOTS CLEFS : glycémie, mortalité, chirurgie de l'aorte abdominale

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY cedex