



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>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2010

N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Régis LEFEVRE

Le 28 octobre 2010

**ETUDE DE PRATIQUES : CONTRÔLE GLYCEMIQUE ET MISE
EN PLACE D'UN PROTOCOLE D'INSULINOTHÉRAPIE DANS
UNE UNITE DE REANIMATION CHIRURGICALE**

Examineurs de la thèse :

M. C. MEISTELMAN	Professeur	Président
M. P.E. BOLLAERT	Professeur	} Juges
M. D. QUILLIOT	Professeur	
M. J.F. PERRIER	Docteur en médecine	

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2010

N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Régis LEFEVRE

Le 28 octobre 2010

**ETUDE DE PRATIQUES : CONTRÔLE GLYCEMIQUE ET MISE
EN PLACE D'UN PROTOCOLE D'INSULINOTHÉRAPIE DANS
UNE UNITE DE REANIMATION CHIRURGICALE**

Examineurs de la thèse :

M. C. MEISTELMAN	Professeur	Président
M. P.E. BOLLAERT	Professeur	}
M. D. QUILLIOT	Professeur	} Juges
M. J.F. PERRIER	Docteur en médecine	}

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 :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- DPC :	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 – 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 CHENUEL – 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 LOZNIOWSKI

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 : (Ophtalmologie)

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

Professeuse 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

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

Docteur Paolo DI PATRIZIO

=====

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 VERTProfesseur 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 Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Claude MEISTELMAN

Professeur d'Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale

Nous avons pu apprécier au cours de nos études la qualité de votre enseignement.

Vos qualités humaines de Chef de service sont un exemple.

*Merci de votre aide et votre accompagnement dans la réalisation de nos projets
professionnels.*

Vous nous faites le grand honneur d'assurer la Présidence du Jury de cette thèse.

*Veillez trouver à travers ce travail, l'expression de notre profond respect et de notre
sincère gratitude.*

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Professeur de Réanimation Médicale

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail.

*Nous avons beaucoup apprécié vos qualités pédagogiques dans l'enseignement de la
réanimation médicale.*

*En plus de vos compétences scientifiques, nous gardons de vous l'image du maître aux
qualités humaines inestimables.*

Votre esprit d'ouverture et votre constante disponibilité font de vous un exemple.

Soyez assuré de notre plus grand respect et de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Didier QUILLIOT

Professeur de Nutrition

Vous avez accepté de juger ce travail,

Nous vous sommes reconnaissants de l'intérêt que vous en avez porté.

Très sensible à cet honneur,

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A notre Directeur de thèse, Maître et Juge

Docteur Jean-François PERRIER

Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse.

Ce travail n'aurait jamais pu être réalisé sans votre présence.

Nous vous remercions de vos précieux conseils dans la réalisation de celui-ci.

Votre disponibilité et votre soutien nous ont beaucoup apporté.

Que ce travail soit l'occasion de vous témoigner notre gratitude.

A ma chérie, Sandrine

Merci pour ton aide précieuse et ta patience lors de la réalisation de cette thèse. Tout le bonheur que tu m'apportes depuis le jour de notre rencontre me comble. Tu t'apprêtes à me faire le plus beau des cadeaux. Rien ne me rend plus heureux que de te voir à mes côtés aujourd'hui. Je t'aime.

A ma famille, qui m'a toujours soutenu

A ma mère, Marie-Christine,

C'est grâce à ta confiance et à ton aide que j'ai pu devenir ce que je suis. Tout ce que tu as réalisé pour tes enfants nous a permis de continuer à aller de l'avant. Ta présence inconditionnelle est un cadeau inestimable.

A mon beau-père, Jacques,

Merci pour ton aide, ta gentillesse, ton soutien. Tes qualités humaines incomparables font de toi quelqu'un d'exceptionnel. Il n'existe pas de mots pour te remercier pour tout ce que tu nous as apporté.

A mon frère et ma sœur, Sébastien et Céline,

A toutes ces heures passées devant des jeux vidéo, à ces soirées à jouer au billard et ce nombre incalculable de fous rires que l'on a partagé. Notre complicité depuis toujours nous unit et nous rend fort dans tous les moments de la vie.

Et la belle-frangine, Lesly, ton sourire et ta bonne humeur de « miss » nous apportent toujours un peu de soleil dans notre triste lorraine.

A mon oncle (et parrain) et ma tante, Alain et Marie-Christine, vous répondez toujours présent, je vous remercie d'être toujours là pour moi.

Et mes cousins, Guillaume et Vincent

A ma tante (et marraine), Eliette, et mon cousin Jean-Baptiste

A mes grands-parents, Violette et Lucien, partis beaucoup trop tôt, vous resterez à jamais dans mon cœur. En ce jour spécial, mes pensées vont vers vous.

A mes beaux-parents, Patricia et Dominique, merci pour votre bonne humeur et votre gentillesse, votre présence en ce jour me réjouit.

A mes amis

A Lionel et Audrey, merci de votre soutien et de votre présence depuis ces nombreuses années.

A Nico, Barbara, Gregory, Olivier, Bernadette et Clairette.

A mes co-internes, collègues et néanmoins amis

Avec qui j'ai eu le plaisir de réaliser mes différents stages : Nicolas DU, Thibaut, Charlotte, Emilie, Marion, François, Marie-Alix, Alia, Sébastien B, Alexandre, Virginie, Clément, Guillaume, Brice.

A Yohann pour son aide précieuse.

Aux autres que j'ai eu le plaisir de croiser en d'autres circonstances : Nicolas DE, Gaittha, Valérie, Sébastien M, Nicolas R, Julien D, Claude, Alice, Alexandre, Grégoire, Thomas, Christian, Leslie, Emmanuel, Elodie, Julie, Pauline, Marie, Nicolas G, Ingrid, Kevin, Vincent.

Mes aînés devenus chef : Sébastien D, Adel, Jean-Romain, Yann, Romain, Thomas, Joanna, Delphine, Julie.

Et à tous les autres internes d'anesthésie de Nancy.

Au Dr Jean-Marc LALOT, merci de m'avoir orienté pour le choix de ce sujet.

A tous les médecins de périphéries

Vous qui avez participé à ma formation : Dr Francis DIDELOT, vous m'avez appris l'anesthésie, soyez assuré de mon plus grand respect, Dr Anny BRABIS-HENNER, vos qualités humaines et professionnelles sont pour moi un exemple, Dr Jean-François POUSSEL, merci pour m'avoir aidé et guidé pour la concrétisation de mes projets professionnels, Dr Alain PIERRON, Dr TOMASSINI, Dr SCHNITZLER, Dr DE CUBBER, Dr ESZTO, Dr ROBERT.

A tous les autres

A CDLR, que ton château prospère encore de nombreuses années.

A tous(tes) les infirmiers(es) anesthésistes de Briey, Metz et Nancy, et aux sages-femmes de Sainte-Croix, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler.

Aux Statisticiens, qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail : Haritina, Eliette, Aurélie et Dr Fabienne EMPEREUR.

A tous les autres qui me pardonneront l'oubli.

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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES.....	9
ABREVIATIONS	11
I. INTRODUCTION.....	12
II. GENERALITES.....	14
A. Métabolisme glucidique.....	14
1. En situation physiologique.....	14
2. En situation pathologique.....	17
a. Définition du diabète.....	18
b. Diabète de type 1 [7]	18
c. Diabète de type 2 [8]	19
B. Equilibre glycémique en réanimation.....	21
1. Hyperglycémie de stress	21
2. Physiopathologie de la toxicité de l'hyperglycémie [9]	22
a. Effet cytotoxique intra-cellulaire	23
b. Effet cytotoxique extra-cellulaire	24
3. Hyperglycémie et morbidité	25
4. Protocole d'insulinothérapie	30
C. Recommandations.....	33
1. Recommandations américaines [59]	33
2. Recommandations françaises[4-6]	34
3. Réalisation pratique du contrôle glycémique et modalités de surveillance	36
III. ÉTUDE	37
A. Objectif de l'étude.....	37
1. Introduction	37
2. Objectif principal.....	37
3. Objectif secondaire	38

B. Matériel et méthode.....	39
1. Type d'étude	39
a. Premier temps	39
b. Deuxième temps: mise en place du protocole d'insulinothérapie.....	39
c. Troisième temps	40
2. Critères d'inclusions.....	41
3. Critères d'exclusion.....	41
4. Paramètres mesurés	41
5. Analyse des résultats	43
6. Analyse statistique	45
 IV. RESULTATS.....	 46
A. Caractéristiques	46
B. Résultats globaux	49
C. Sous-groupe de la population dite «grave» ; Série 1	52
D. Sous-groupe de la population dite «grave» ; série 2	55
E. Comparaison des sous-populations « graves » entre les 2 séries	57
F. Résultats de l'objectif secondaire	61
 V. DISCUSSION	 63
A. Critères d'évaluation et d'amélioration des pratiques : « gestion de la glycémie »	63
B. Résultats et limites de l'étude	64
C. Perspectives	69
 VI. CONCLUSION	 70
 VII. BIBLIOGRAPHIE	 71
 VIII. ANNEXES.....	 75
annexe 1 : protocole d'insulinothérapie.....	75
annexe 2 : Le score IGS II.....	75

ABREVIATIONS

AACE American Association of Clinical Endocrinologists

ADA American Diabetes Association

APACHE Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

ATP Adenosine TriPhosphate

CHU Centre Hospitalier Universitaire

EPP Evaluation des Pratiques Professionnelles

ESPEN The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

GH Growth hormone (hormone de croissance)

GLUT GLUcose Transporter

HAS la Haute Autorité de Santé

IGS Indice de Gravité Simplifié

IL InterLeukine

IMC Indice de Masse Corporelle

SFAR Société Française d'Anesthésie et Réanimation

SRLF Société de Réanimation de Langue Française

TNF Tumor Necrosis Factor

UHP Université Henri Poincaré

I. INTRODUCTION

Les patients de réanimation développent en phase aiguë une hyperglycémie dite « de stress »[1,2]. Pendant longtemps, cette hyperglycémie était largement tolérée et seules les glycémies supérieures à 1,80g/l étaient prises en compte, ceci dans le but de préserver les patients des effets délétères de l'hypoglycémie. La première étude de Van Den Berghe en 2001[3] a remis en cause cette attitude, avec pour la première fois, la mise en évidence de l'importance du contrôle strict de la glycémie en réanimation. A partir de cette première étude, on a alors réalisé que l'hyperglycémie pouvait être délétère, et que l'on pouvait sans doute améliorer le pronostic des patients en optimisant l'équilibre glycémique.

Depuis, de nombreuses études se sont attachées à comparer les effets d'un contrôle glycémique strict par rapport au contrôle conventionnel. Les résultats étaient souvent divergents, entretenant un éternel débat sur l'attitude à suivre. C'est finalement en mars 2009 que les sociétés savantes françaises (SRLF et SFAR) se sont accordées, pour rédiger des recommandations formalisées d'experts[4,5], permettant aux praticiens d'orienter leurs prescriptions. Dans ces textes, les chiffres glycémiques cibles recommandés étaient de 0.8g/l à 1.1 g/l. En juillet 2009, à la lumière des résultats d'autres grandes études, ces recommandations ont été réactualisées[6], avec la suppression de la cible stricte préalablement recommandée. Par ailleurs, ces recommandations soulignaient l'importance pour un service de réanimation de posséder un protocole écrit d'insulinothérapie.

Au sein du service de réanimation chirurgicale Picard, CHU Nancy Brabois, où l'activité est principalement orientée vers le post-opératoire de chirurgie digestive, vasculaire et urologique, on notait l'absence d'utilisation d'un protocole pour l'administration d'insuline.

Le but de ce travail était, dans un premier temps, d'effectuer un état des lieux sur le contrôle glycémique : relever de façon rétrospective les glycémies des patients sur un échantillon de deux mois de patients admis sur janvier et février 2009, soit un total de 89 dossiers (après exclusions), et un certain nombre de covariables (doses d'insuline, IMC, antécédents de diabète

et certains facteurs de gravité) plus détaillés ci-après. Dans un second temps, ce travail consistait ensuite à instaurer un protocole d'insulinothérapie, avec une politique d'éducation du personnel soignant. Puis, un deuxième relevé de données avait pour but de vérifier si l'instauration d'un protocole d'insulinothérapie avait eu un effet bénéfique sur l'équilibre glycémique des patients de ce service.

Ce travail s'inscrivait donc dans une démarche d'amélioration des pratiques, avec un contrôle secondaire afin de voir si les mesures d'amélioration, consistant en la mise en place d'un protocole d'insulinothérapie, permettaient d'améliorer l'équilibre glycémique des patients admis au sein du service.

II. GENERALITES

A. METABOLISME GLUCIDIQUE

1. En situation physiologique

Les glucides sont apportés par l'alimentation dans la plupart des aliments et représentent 50% de la ration énergétique journalière. L'absorption se fait par la muqueuse digestive pour atteindre le compartiment sanguin. Le glucose est un combustible privilégié, directement disponible.

Le foie a un rôle central dans le métabolisme du glucose : c'est le premier organe traversé après l'absorption digestive. Il stocke le glucose en glycogène, il peut synthétiser du glucose à partir des autres oses, ou à partir de précurseurs non glucidiques (néoglucogenèse) et c'est le seul organe capable de libérer du glucose dans le sang selon les besoins (fonction glycogénique). Par ailleurs, il est également capable de transformer l'excès de glucose en lipides (néolipogénèse).

Au niveau périphérique, le muscle et le cerveau sont des consommateurs privilégiés de glucose. Le muscle le stocke sous forme de glycogène.

L'homéostasie glycémique passe par une régulation par deux grands systèmes hormonaux : un système hyperglycémiant (glucagon, adrénaline, cortisol) et un hypoglycémiant (insuline). Cet équilibre peut être perturbé dans certaines pathologies comme le diabète.

L'insuline est produite par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas endocrine, sous forme de pré-proinsuline. Elle est ensuite stockée dans les granules des cellules bêta sous forme de proinsuline. Elle subit ensuite un clivage aboutissant à la production équimolaire de deux produits qui sont l'insuline et le peptide C. Sa sécrétion est stimulée par de

nombreux signaux (endocriniens, nerveux, alimentaires). Le plus important d'entre eux étant la glycémie. Dès que la glycémie dépasse le seuil de 1g/l, la sécrétion d'insuline est stimulée.

Les échanges glucidiques sont assurés par des transporteurs transmembranaires. Ce sont des transports passifs facilités de trois types : cotransport avec l'ion sodium (bordure en brosse de l'intestin grêle et cellules du tube contourné proximal du rein), simple échange (membrane plasmique des cellules de la plupart des organes) et transport activé par l'insuline (adipocyte et fibre musculaire striée). Les échangeurs simples sont appelés GLUT (pour GLUcose Transporter) et il en existe cinq types en fonction de leur localisation (de GLUT1 à GLUT5). GLUT4 est particulièrement intéressant pour la compréhension de la physiopathologie de l'insulino-résistance, car il est localisé sur les adipocytes et le muscle squelettique et possède la particularité d'être insulino-sensible.

Lorsque l'organisme nécessite une mobilisation des réserves glucidiques, lors d'un jeûne ou d'un exercice physique par exemple, le foie peut libérer du glucose. Celui-ci est issu du glycogène et sort de la cellule par GLUT2.

La voie principale d'utilisation énergétique du glucose est celle de la glycolyse. Celle-ci a lieu dans le cytoplasme et consiste en une scission oxydative de la molécule de glucose en deux molécules de pyruvate. Il existe deux voies :

- en l'absence d'oxygène : la fermentation lactique (libération de 2 molécules d'ATP)
- en présence d'oxygène : oxydation mitochondriale (libération de 38 molécules d'ATP)

Le précurseur direct de la glycolyse est le glucose-6-phosphate, qui peut provenir de deux sources : du glycogène (muscle strié, durant un effort bref ou intense) ou du glucose circulant (hématie, cerveau, myocarde, muscle strié si l'effort est prolongé).

Le stockage du glucose est possible après transformation en glycogène. Cette réaction est appelée néoglucogenèse ou glycogénogenèse. Seuls le foie et le muscle squelettique sont

capables de réaliser cette transformation. Dans le foie, le glycogène représente 10% de la masse hépatique, pour au totale une masse de 180g (réserve d'un jour) de sucre mobilisable pour les besoins de l'organisme entier. Il provient du glucose absorbé par voie digestive ou issu de la néoglucogenèse. Le sucre contenu dans les fibres musculaires représente au total 300g, utilisé uniquement pour ses propres besoins énergétiques et provenant du glucose circulant. Le stockage et la libération du glycogène assurent l'équilibre glycémique.

Les systèmes de régulation sont :

- En période post-prandiale ou d'hyperglycémie : le foie et les muscles reconstituent les réserves. La glycogénolyse et la néoglucogenèse sont inhibées. Cette régulation passe par l'hormone insuline. Celle-ci induit également la synthèse de glycogène par activation de la glycogène synthétase et une activation de GLUT4.
- En période de jeûne : le foie redistribue le glucose aux tissus. Le cortisol va favoriser à la fois la glycogénogenèse (afin de limiter la baisse des réserves en glycogène) et va activer la néoglucogenèse. Le glucagon va induire une glycogénolyse et également une néoglucogenèse.
- En période d'activité physique : le muscle utilise son glycogène. Cette mobilisation des ressources est médiée par le calcium et l'hormone adrénaline induisant la glycogénolyse.

2. En situation pathologique

Les troubles de la régulation du métabolisme glucidique induisent des anomalies glycémiques. La plus fréquente entité pathologique étant le diabète. On distingue deux grands types de physiopathologie très différente. Le premier étant le diabète de type 1 qui concerne essentiellement les sujets jeunes et qui est dû à une insulino-pénie. Le deuxième étant le diabète de type 2 qui lui intervient plus tardivement et dont le mécanisme passe par une insulino-résistance.

En fonction des études la glycémie peut être exprimée en mmol/l ou en g/l. Pour rappel, voici un tableau d'équivalence de ces deux unités:

Glycémie en g/l	Glycémie en mmol/l	Note
0,4	2,2	Seuil définissant une hypoglycémie grave
0,6	3,3	Hypoglycémie modérée
0,8	4,4	
1,0	5,5	Glycémie normale
1,26	7,0	Seuil définissant le diabète
1,6	8,8	hyperglycémie
1,8	10,0	
2,0	11,1	

a. Définition du diabète

Le diabète sucré regroupe un ensemble de maladies ayant en commun une carence absolue ou relative en insuline, dont résulte une hyperglycémie et à long terme des complications dégénératives. Il s'agit d'une maladie fréquente et grave, diminuant l'espérance de vie de 10 à 15ans en comparaison à la population générale.

Sa définition est purement biologique : élévation de la glycémie au-delà des valeurs normales, sur deux dosages à quelques jours d'intervalle.

Critères OMS	À jeûn	Post-charge (2h après 75g de sucre per-os)
Normale	<1,10 g/l	<1,40 g/l
Intolérance au glucose	De 1,10 à 1,26 g/l	De 1,40 à 2,00 g/l
Diabète	>1,26 g/l	>2,00 g/l

Le diagnostic de diabète impose un traitement et un suivi à vie. Celui-ci est associé à de nombreuses complications chroniques et une comorbidité importante à moyen ou long terme et évoluant à bas bruits, ainsi qu'à une mortalité élevée.

Tout cet aspect de la maladie est très spécifique et relève plus de la diabétologie que de la réanimation. Elle ne sera donc pas détaillée ici.

Il convient juste de faire un léger rappel sur les deux principales entités physiopathologiques du diabète.

b. Diabète de type 1 [7]

Le diabète de type 1, anciennement appelé diabète insulino-dépendant, est la conséquence de la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans le plus souvent par un mécanisme auto-immun. Il est découvert précocement du fait de l'insulinopénie et de sa traduction clinique généralement évidente sous forme de syndrome cardinal et plus rarement sous sa forme décompensée en acidocétose diabétique. Il s'agit d'une maladie touchant des sujets jeunes et nécessite un traitement par insuline à vie.

Le mécanisme à l'origine de l'insulinopénie est triple. Il associe des facteurs génétiques, auto-immuns et environnementaux.

On le découvre généralement sur les signes cliniques d'insulinopénie :

- Le syndrome cardinal : l'absence d'insuline entraîne une glycogénolyse hépatique, une néoglucogenèse hépatique et une baisse de la captation du glucose par les cellules comme dans un état de jeûne. Les conséquences de cette hyperglycémie non contrôlée sont à l'origine du syndrome cardinal associant : une glycosurie par dépassement du seuil de réabsorption tubulaire rénale, une polyurie osmotique, une déshydratation due à la fuite d'eau entraînant elle-même une polydipsie et enfin un amaigrissement avec asthénie.
- En cas de carence très sévère, on observe une lipolyse par perte de l'inhibition de l'insuline. On aura donc une augmentation de la dégradation adipeuse. La voie du cycle de Krebs étant rapidement dépassée, la voie de la cétogenèse hépatique est rapidement utilisée, entraînant une cétonémie puis une cétonurie. Celui-ci étant un acide faible, on observe une acidose métabolique.

c. Diabète de type 2 [8]

Le diabète de type 2, anciennement appelé diabète non insulino-dépendant, se distingue du diabète de type 1 sur de nombreux points. Même si les critères de diagnostic, les complications, les objectifs thérapeutiques et les principes de surveillance sont similaires, il y a de nombreuses

différences : physiopathologie, terrain, moment du diagnostic et moyens thérapeutiques. Il s'agit d'une maladie très fréquente et touche le plus souvent le sujet âgé.

La physiopathologie fait intervenir trois éléments :

- Facteurs génétiques : le mode de transmission est inconnu, mais l'influence génétique est très forte. La concordance chez les jumeaux homozygotes est de 100%. Il s'agit probablement d'une maladie polygénique.
- Troubles métaboliques : ils sont doubles. On observe à la fois une insulino-résistance et des troubles de l'insulino-sécrétion.
 - o Insulino-résistance : celle-ci est due à divers mécanismes : baisse des récepteurs insuliniques, anomalie architecturale de ces récepteurs et anomalie de la transduction du signal post-récepteur. Devant l'inefficacité de la molécule d'insuline, on observe une augmentation de la néoglucogenèse hépatique, une baisse de la captation du glucose et lipolyse dans le tissu adipeux et dans les muscles striés une baisse de la captation avec glycogénogenèse. Le pancréas répond alors par une hypersécrétion d'insuline compensatoire.
 - o Secondairement, on observe des troubles de la sécrétion d'insuline. Ce phénomène est dû à une réduction de la masse des cellules bêta pancréatiques, liée à la toxicité de l'hyperglycémie et des acides gras libérés par le tissu adipeux (l'insulino-résistance entraînant une diminution de l'activité d'inhibition de la lipolyse de la molécule d'insuline sur le tissu adipeux et donc une augmentation de la libération d'acides gras libres).
- Facteurs environnementaux : L'obésité, en particulier androïde, joue un rôle important dans la survenue d'un diabète de type 2. Elle jouerait un rôle majeur dans l'origine de l'insulino-résistance et de l'hyperinsulinisme. Elle s'intègre fréquemment dans le syndrome X métabolique associant diabète de type 2, obésité,

dyslipidémie, hypertension artérielle et hyperuricémie. Ainsi, il s'agit de patients à haut risque de survenue de maladies cardio-vasculaires.

Le plus souvent, le diabète de type 2 est découvert de façon fortuite, à l'occasion d'un bilan de routine ou de dépistage. Il peut également être découvert à l'occasion d'une complication, ou plus rarement par un syndrome cardinal témoignant d'une carence sévère en insuline et donc de l'insulino-requérance de ce diabète. Par rapport au diabète de type 1, les complications sont souvent déjà présentes au moment du diagnostic, car la maladie peut évoluer depuis plusieurs années.

Le traitement médicamenteux repose sur l'utilisation d'antidiabétiques oraux ayant plusieurs mécanismes d'actions (diminution de l'insulino-résistance, augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas et diminution de l'absorption digestive du sucre). À un stade plus tardif de la maladie, on peut avoir recours à l'utilisation de l'insuline (insulino-requérance).

B. EQUILIBRE GLYCEMIQUE EN REANIMATION

1. Hyperglycémie de stress

Les patients admis en réanimation présentent souvent une hyperglycémie, même chez les patients non diabétiques. Les causes de ce phénomène sont doubles :

- La présence d'une pathologie aiguë, tel que le sepsis par exemple, induit une réponse physiologique visant à augmenter la production des substrats énergétiques (lipides et glucides). Ce mécanisme va passer par une augmentation des hormones telles que les catécholamines, les corticoïdes, le glucagon et la GH, résultant d'une double activation : de l'axe hypothalamo-surrénalien d'une part, et du système nerveux sympathique d'autre part. L'activité adrénergique inhibe de façon spécifique la sécrétion d'insuline. Au niveau hépatique, celle-ci provoque une

diminution de la synthèse de glycogène, une augmentation de la glycolyse, ainsi qu'une augmentation de la néoglucogenèse. Tous ces phénomènes vont contribuer à induire une hyperglycémie.

- Dans un même temps, ce stress va induire une augmentation des cytokines (IL1, IL6, TNF)[2]. Celles-ci provoquent une diminution de GLUT4, avec une altération de la phosphorylation des récepteurs à insuline. Ce phénomène va provoquer une insulino-résistance, se manifestant essentiellement au niveau des muscles squelettiques, site privilégié de l'utilisation du glucose comme substrat énergétique.

Ainsi, on observe une augmentation du glucose circulant par mobilisation des réserves de l'organisme face à une situation aiguë de stress. L'hyperglycémie qui en résulte va être pérennisée par une diminution de l'efficacité des systèmes de régulations de la glycémie induisant une insulino-résistance. Par ailleurs, on observe un cercle d'auto-aggravation entre l'hyperglycémie et l'inflammation. On parle alors de diabète de stress.

Dans une étude récente, l'équipe de Leonidou [1] montrait qu'une grande proportion de patients admis en réanimation pour sepsis sévère avaient un diabète de stress, dont 17.7% de patients n'ayant pas d'antécédents de diabète. Par ailleurs, la survenue de ce diabète de stress était associée à un pronostic plus défavorable en comparaison avec les patients n'en développant pas.

2. Physiopathologie de la toxicité de l'hyperglycémie [9]

On a longtemps pensé que maintenir une hyperglycémie modérée était bénéfique pour l'organisme en situation d'agression. En effet, celle-ci permettrait de garder en permanence un substrat énergétique circulant disponible pour l'ensemble des organes. De plus, prise ponctuellement, une hypoglycémie sévère induite par une insulinothérapie semblait bien plus néfaste que l'hyperglycémie. Il semble à l'heure actuelle que l'hypoglycémie chez les patients adultes de réanimation ne soit pas associée à une majoration de la mortalité à court terme [10].

Par contre, la situation en réanimation pédiatrique est différente, où il est bien établi que l'hypoglycémie est un facteur associé de mortalité [11].

Depuis les années 1990, la toxicité de l'hyperglycémie est bien établie. Celle-ci, lorsqu'elle est présente à l'admission, aussi bien chez le patient diabétique que chez le non-diabétique, constitue un facteur prédictif indépendant de mortalité et de morbidité dans certaines pathologies (brûlures graves[12], infarctus du myocarde[13,14]). Les effets délétères de l'hyperglycémie sont multiples. Elle induit : une majoration des complications infectieuses[15-17], une diminution de la cicatrisation[18], une majoration des polyneuropathies de réanimation[19], effets néfastes sur le myocarde [20-24], sur le rein[25-28], sur l'hypercatabolisme des patients brûlés graves[12,29,30], aggravation du pronostic chez les patients polytraumatisés[31,32] et chez les patients ayant une souffrance cérébrale (ischémique ou traumatique)[33-35]. En réanimation pédiatrique, l'hyperglycémie est associée à une plus grande incidence des défaillances d'organes, ainsi qu'une majoration de la mortalité [36].

La toxicité de l'hyperglycémie de stress s'exprime à deux niveaux :

a. Effet cytotoxique intra-cellulaire

L'effet cytotoxique intra-cellulaire peut être dû à une dysfonction mitochondriale, dont le résultat de l'augmentation du glucose intracellulaire serait une surcharge et une augmentation des effets toxiques de la glycolyse et de la phosphorylation oxydative. En effet, dans des conditions normales, l'insuline se fixant à son récepteur membranaire va provoquer la phosphorylation de celui-ci, conduisant au message intracellulaire visant à transloquer les transporteurs de glucose vers la membrane cellulaire. Dans le muscle squelettique, les transporteurs de glucose sont de deux types : GLUT-1 et GLUT-4. Les transporteurs GLUT-4 sont insulino-dépendants. Les transporteurs GLUT-1 dépendent du niveau du glucose intra-cellulaire. Ces derniers sont rétro-régulés dans une cellule normale exposée à une hyperglycémie afin de protéger la cellule. Lorsque la stimulation insulinique disparaît, les transporteurs GLUT retournent vers le secteur intra-cellulaire.

A l'intérieur de la cellule, le glucose est soit phosphorylé pour être stocké sous la forme de glycogène, soit glycolysé et utilisé passant par le cycle de Krebs afin de produire de l'énergie.

Celle-ci est produite sous forme d'ATP. Une petite quantité de super-oxyde O_2^- est produite durant cette réaction, celle-ci est toxique, mais neutralisée par une enzyme (la super-oxyde dismutase).

Lors de situation de stress aiguë, divers facteurs (angiotensine 2, hypoxie, cytokines, endotheline 1) contribuent à augmenter l'expression et la translocation membranaire des transporteurs GLUT. Lorsque ces facteurs sont présents, comme c'est le cas souvent chez les patients de réanimation, de plus grands taux de glucose entrent dans la cellule. Cette augmentation de glucose intra-cellulaire induit une augmentation du métabolisme aérobie conduisant à une majoration de la production de super-oxyde. Celui-ci va réagir avec l'oxyde nitrique et va former du peroxynitrite. Ce dernier est décomposé par le métabolisme protéique et plus particulièrement au niveau de la mitochondrie. C'est ce phénomène qui provoque la dysfonction mitochondriale.

b. Effet cytotoxique extra-cellulaire

De nombreuses théories ont été émises et beaucoup de travaux étudient la pathogénicité de l'hyperglycémie chronique et ces effets sur les changements biochimiques cellulaires, mais on en sait beaucoup moins sur les effets à court terme de l'hyperglycémie aiguë.

À court terme, l'hyperglycémie augmente les phénomènes d'apoptose sur des cultures de cellules épithéliales. Après plusieurs jours d'exposition à des conditions hyperglycémiques, les cellules épithéliales augmentent leur stress oxydatif, leurs taux de calcium intra-cellulaire, ont une perte de polarisation des mitochondries et elles diminuent leur taux d'ATP intracellulaire. L'hyperglycémie aiguë provoque également une altération de la capacité de phagocytose macrophagique, altère la réponse immunitaire par diminution de la sécrétion de cytokines par les macrophages et par diminution de la prolifération lymphocytaire. Enfin, l'hyperglycémie aiguë augmente la sécrétion d'IL-6 et de TNF α , suggérant un rôle pivot dans la réponse immunitaire lors d'un sepsis.

3. Hyperglycémie et morbidité

Depuis 2001 et la première étude de Van Den Berghe et al publiée dans le « New England Journal of Medicine »[3], on connaît l'influence néfaste de l'hyperglycémie en réanimation. Cette étude, souvent appelée « première étude de Louvain », portait sur le contrôle strict de la glycémie obtenu à l'aide de doses élevées d'insuline (insulinothérapie intensive) chez les patients de soins intensifs. Elle s'inscrivait dans la continuité d'études expérimentales qui supportaient déjà l'hypothèse de la participation de l'hyperglycémie à l'intensité de la réaction inflammatoire [37,38].

Dans ce travail concernant 1548 patients dans une unité de réanimation chirurgicale, il était comparé deux groupes de patients. Le premier groupe dit «groupe conventionnel » recevait de l'insuline avec un objectif de glycémie situé entre 1,8 et 2,0g/l. Le second dit « groupe intensif », recevait de l'insuline pour un contrôle strict de la glycémie entre 0,8 et 1,1 g/l. De façon logique, les auteurs trouvaient une plus grande consommation d'insuline dans le groupe intensif, avec des chiffres glycémiques significativement plus bas. En contrepartie, ce même groupe souffrait d'une incidence plus élevée d'hypoglycémie. Cependant, on constatait des bénéfices de l'insulinothérapie intensive : amélioration de la survie en réanimation (mortalité 4,6% vs 8% avec $p<0,04$ en faveur du groupe intensif), mais aussi de la survie à l'hôpital (mortalité 7,2 vs 10,9% avec $p<0,01$ en faveur du groupe intensif). En faveur du groupe intensif, on pouvait noter également : diminution de la durée de séjour en réanimation, de la durée de ventilation invasive, diminution de mise en dialyse et diminution de syndromes septiques. Ces résultats impressionnants ont suscité un intérêt majeur auprès des réanimateurs, avec de nombreuses études et éditoriaux écrits dans les années suivantes. En effet, il est rare de réussir à trouver un protocole de service permettant de faire diminuer la mortalité dans une réanimation.

On sait que l'insuline possède des propriétés anti-inflammatoires[39], immunomodulatrices et microvasculaires[40]. Cependant, les bénéfices retrouvés seraient liés plutôt au contrôle glycémique lui-même qu'aux doses importantes d'insuline utilisées[41].

En 2004, Krinsley et al comparaient les bénéfices de l'insulinothérapie intensive chez 800 patients avec un groupe historique de patients comparables, mais traités de façon dite

« conventionnelle »[42]. L'objectif glycémique était une cible inférieure à 1,4g/l. Celui retrouvait des résultats intéressants : amélioration du score APACHE II et réduction de la mortalité ($p=0.002$). Dans ce travail, si on regardait les sous-groupes de patients, on retrouvait que ceux bénéficiant le plus de l'insulinothérapie intensive étaient les patients chirurgicaux, neurologiques et septiques. On soulignait donc l'importance du motif d'hospitalisation.

En 2006, Van Den Berghe et al publiaient une nouvelle étude, prospective, et randomisée. Celle-ci était cette fois réalisée dans une unité de réanimation médicale[43]. 1200 patients étaient inclus. Les résultats étaient moins encourageants. En effet, la mortalité globale à J30 n'était pas significativement différente dans les deux groupes. Plus gênant, le groupe intensif souffrait d'une grande incidence d'hypoglycémie (19.8% vs 3% en défaveur du groupe intensif). Cependant, des effets bénéfiques de l'insulinothérapie intensive subsistaient : diminution de la mortalité à 30 jours chez les patients ayant été hospitalisés plus de trois jours en réanimation, diminution de la durée de ventilation invasive et diminution de la durée de séjour. De façon générale, on constatait un plus grand bénéfice à l'insulinothérapie chez les patients hospitalisés plus de trois jours en réanimation.

Dans un travail de 2008, Arabi et al comparaient également l'insulinothérapie intensive avec l'insulinothérapie conventionnelle chez 523 patients d'une unité de réanimation polyvalente [44]. Les objectifs de contrôle glycémique étaient les mêmes que dans les travaux de Van Den Berghe et al. Arabi et al ne trouvaient pas de différences significatives entre les deux groupes en termes de mortalité. Par ailleurs, on notait une augmentation significative des hypoglycémies dans le groupe « intensif ». Le seul bénéfice retrouvé dans cette étude était une diminution des épisodes septiques graves (sepsis sévère et choc septique) dans le groupe intensif (20,7% vs 27,2% avec $p=0,08$ en faveur du contrôle glycémique intensif).

Jusqu'en 2009, il existait une incertitude sur le réel intérêt de l'insulinothérapie intensive en réanimation. Les avis étaient partagés entre les bénéfices retrouvés par les études de Van Den Berghe et al et Krinsley et al et l'absence de gain retrouvé dans d'autres études, avec de façon constante l'augmentation des hypoglycémies induites. Certains grands travaux se sont même vus stoppés prématurément, car ils étaient associés à une évolution défavorable des patients traités par insulinothérapie intensive pour contrôle strict de la glycémie. Il s'agissait des études

GLUCONTROL [45] (Comparing the Effects of Two Glucose Control Regimens by Insulin in Intensive Care Unit Patients), étude multicentrique et internationale, arrêtée après le recrutement de 1101 des 3500 sujets prévus et l'étude VISEP [46](Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis),étude multicentrique allemande, arrêtée après le recrutement de 488 des 600 patients prévus. Dans ces deux travaux, l'insulinothérapie intensive était associée à une majoration importante des hypoglycémies sévères (inférieures à 0.4 g/l), avec dans l'étude GLUCONTROL, une incidence de 8.6% vs. 2.4% ($p<0.001$) et dans l'étude VISEP, une incidence de 12.1% vs. 2.1% ($p<0.001$). De plus, une absence de gain en termes de mortalité n'était retrouvée dans aucune de ces deux études.

Finalement, c'est en 2009 qu'en France les sociétés savantes ont fini par trancher, avec la sortie des recommandations pour l'insulinothérapie en réanimation (plus détaillées dans le paragraphe correspondant). Celles-ci étaient initialement en faveur d'un contrôle strict avec une cible glycémique entre 0,8 et 1,1 g/l. Malheureusement, ces recommandations arrivaient avant la sortie d'une grande étude et de plusieurs méta-analyses pouvant les remettre en cause. Cette étude était intitulée NICE-SUGAR [47], étude multicentrique, internationale et randomisée. Elle incluait, de décembre 2004 à novembre 2008, 6104 patients de réanimation polyvalente répartis en deux groupes : le premier bénéficiait d'un contrôle strict (cible glycémique entre 0,81 et 1,08 g/l) et le second d'un contrôle conventionnel (cible en dessous de 1,8g/l). Les résultats venaient à l'opposé des recommandations avec, à 90 jours, une majoration de la mortalité dans le groupe contrôle strict par rapport au groupe conventionnel avec $p=0.02$. Par ailleurs, on observait également une augmentation significative des épisodes d'hypoglycémies sévères (inférieures à 0.4 g/l) dans le groupe contrôle strict ($p<0.001$). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur la durée d'hospitalisation en réanimation, ni sur la durée de ventilation mécanique. Deux méta-analyses étaient également publiées après la sortie des recommandations. La première, publiée en 2009 par l'équipe de Griesdale et al [48], reprenait 26 travaux randomisés, réalisés en service de réanimation et comparant l'insulinothérapie intensive (ou contrôle glycémique strict) avec le traitement conventionnel. L'ensemble de ces études représentait au total une population de 13567 patients. L'analyse statistique de ce travail montrait une absence de différences significatives entre les deux groupes sur la mortalité, avec un risque relatif (RR) de décès égal à 0,93. Par contre, on retrouvait un risque relatif d'apparition

d'hypoglycémie sévère égal à 6,0, en défaveur du groupe d'insulinothérapie intensive. Même si un léger bénéfice dans la population des patients chirurgicaux semblait se dégager (RR= 0,63), les auteurs concluaient que l'on ne pouvait pas, à l'heure actuelle, recommander le contrôle strict de la glycémie en réanimation. Ce travail représentait un récapitulatif intéressant de l'ensemble des études comparant un protocole strict de contrôle glycémique au contrôle conventionnel, avec les études positives et les négatives. La seconde était publiée par Paul Marik et Jean-Charles Preiser dans *Chest* en décembre 2009[49]. Elle incluait sept études prospectives et randomisées, pour représenter au total 11.425 patients. Les résultats étaient similaires à la première méta-analyse. Celle-ci ne retrouvait aucune différence de mortalité à 28 jours lorsqu'un contrôle glycémique strict était appliqué. On ne notait également aucune différence sur l'incidence des infections, ni sur la nécessité d'utilisation d'épuration extra-rénale. Par contre, l'incidence d'événements hypoglycémiques était significativement augmentée dans ce groupe ($p<0,001$). Lorsque la première étude de Van den Berghe était exclue, on retrouvait une diminution de la mortalité dans le groupe contrôle par rapport au groupe intensif. Une analyse statistique approfondie par méta régression cherchait à explorer les variables pouvant expliquer les raisons du gain sur la mortalité à 28 jours retrouvé dans l'étude de Van den Berghe en 2001, et non retrouvé dans les autres études. La seule différence était sur l'administration de calories par voie intraveineuse (alimentation parentérale). Les auteurs concluaient alors que non seulement on ne pouvait pas recommander à l'heure actuelle l'utilisation d'une insulinothérapie intensive pour un contrôle strict de la glycémie, mais également que celle-ci était dangereuse chez les patients n'ayant pas d'alimentation parentérale, car l'augmentation de l'incidence des hypoglycémies pouvait être associée à une augmentation de la mortalité par rapport au groupe contrôle.

Le réel intérêt de l'insulinothérapie intensive en réanimation est en train d'être remis en question avec les derniers travaux publiés. Ceux-ci ont motivé une réactualisation des recommandations en juillet 2009. Elles restent comparables dans de nombreux points, mais on y note surtout la disparition de la cible glycémique recommandée. Une plus grande liberté de prescription est donc laissée aux praticiens. Néanmoins, à l'heure actuelle, il est admis que la glycémie cible ne doit pas être supérieure à 1,8g/l [6].

Par ailleurs, l'interprétation des résultats de certains travaux porte à discussion. En effet, si on compare les premiers travaux de Van Den Berghe [3,41] avec les études plus récentes comme NICE-SUGAR [47], on constate que les cibles glycémiques du groupe dit « conventionnel » étaient différentes. En effet, chez Van Den Berghe et al, ce groupe n'était traité que si la glycémie dépassait 2,15g/l et avec un objectif glycémique situé entre 1,8 et 2,0g/l, alors que dans l'étude NICE-SUGAR (qui se réalisait dans une période où la plupart des recommandations internationales préconisaient déjà un contrôle glycémique) pour ce même groupe la cible était inférieure à 1,8g/l. La différence de glycémie moyenne entre les deux bras est donc moindre dans NICE-SUGAR. Cela peut être une des raisons pour laquelle on ne retrouvait plus le bénéfice sur la morbi-mortalité retrouvé par Van Den Berghe et al. De même, la proportion de patients traités par insuline dans le bras contrôle était plus importante dans NICE-SUGAR en comparaison avec la première étude de Louvain (69% versus 39%). D'autres raisons peuvent être évoquées : différences sur l'inclusion des patients (faible proportion de patients inclus dans NICE-SUGAR, environ 15% faisant évoquer un biais de sélection et patients moins graves selon les scores de gravités, en comparaison avec la deuxième étude de Louvain), sur les modalités d'alimentation et d'apports caloriques (il y avait plus d'alimentation parentérale dans les études de Louvain, avec également des apports caloriques plus importants en moyenne), ou encore la plus grande liberté concernant le contrôle de la valeur de la glycémie (capillaire ou sur sang total) dans NICE-SUGAR, alors que dans les études de Louvain, tous les contrôles glycémiques étaient réalisés sur sang total artériel.

Enfin, la complexité des protocoles de contrôle glycémique strict est à l'origine d'erreurs d'administration de l'insuline. Malheureusement, rares sont les études relatives au contrôle glycémique strict qui ont évalué le taux d'erreur ou plus globalement le taux de respect du protocole [50].

4. Protocole d'insulinothérapie

L'insulinothérapie en réanimation n'est pas un traitement facile à gérer. Même si celle-ci se prescrit quasi exclusivement en débit continu, il faut en permanence surveiller son efficacité, et adapter la dose pour maintenir une glycémie dans l'intervalle prescrite. Cette même surveillance a pour but de détecter un éventuel surdosage se traduisant par une hypoglycémie parfois sévère, chez un patient qui, si sédaté, ne peut manifester de signes cliniques évocateurs.

Dans ce contexte, l'utilisation d'un protocole est ici parfaitement indiquée et même recommandée[4]. Celui-ci doit fixer les modalités d'administration de l'insuline, et de surveillance. Il n'existe pas un protocole « type » recommandé, mais des critères que celui-ci doit respecter (détaillés dans les recommandations). De multiples exemples sont cités et testés dans la littérature.

L'équipe de Krikorian et al a réalisé une revue de la littérature récente, ayant pour but d'étudier l'efficacité et la sécurité de différents protocoles d'insulinothérapie[51]. Au total, 26 travaux étaient ainsi comparés, dont 6 utilisant un algorithme informatisé. La comparaison était compliquée par des différences telles que la variation dans la définition d'un épisode hypoglycémique, l'ajustement des débits d'insuline, et les méthodes utilisées pour mesurer les glycémies. Par ailleurs, la population étudiée dans ces études était variable : réanimation chirurgicale, médicale ou polyvalente. Tous utilisaient de l'insuline rapide administrée en débit continu. Ces protocoles étaient ainsi comparés sur différents points :

- La cible glycémique : la plupart des travaux avaient une cible comparable pour leur groupe qualifié « intensif », c'est-à-dire glycémie entre 80 et 110 mg/dl, avec cependant des variations allant de 72-126 à 126-207 mg/dl en fonction des études.
- Les niveaux glycémiques obtenus : dans la plupart des études, on observe des différences entre la cible glycémique et les niveaux de glycémie réellement obtenues. Par exemple, dans l'étude NICE-SUGAR, les auteurs ont signalé un temps passé dans la cible faible, de l'ordre de 40%[47,52]. Par ailleurs, une étude rétrospective de Kaukonen et al. [53] montrait que seulement 50% des glycémies mesurées se trouvait dans la cible. Ces résultats étaient comparables avec ceux d'autres auteurs [54].

- Le temps nécessaire pour atteindre la cible : celui-ci était variable entre les différents travaux comparés, mais globalement avec les algorithmes informatisés ce temps était diminué.
- L'instauration du traitement par insuline : dans la majorité des études, un traitement par insuline en débit continu était instauré dans le groupe dit « intensif » dès que la glycémie était supérieure à 110 mg/dl. Le débit initial était variable, en fonction des études, mais aussi en fonction de la glycémie. Par exemple, dans NICE-SUGAR [47], le groupe intensif bénéficiait du traitement par insuline dès que la glycémie était supérieure à 109 mg/dl, avec un débit de 2 ou 4 unités/heure en fonction du niveau de la glycémie. L'utilisation de bolus d'insuline est une pratique variable d'un protocole à l'autre. Par exemple, il n'y a pas de bolus dans le protocole de l'étude NICE-SUGAR.
- L'ajustement du débit d'insuline : lorsqu'un traitement par insuline est instauré, il est toujours nécessaire d'en ajuster le débit. Différentes méthodes sont utilisées : dans certains travaux, c'est la dernière glycémie mesurée qui est utilisée. Dans d'autres études, on utilise plus volontiers la cinétique glycémique, tout simplement en prenant soit en compte les 2 dernières valeurs, soit la dernière valeur associée au débit d'insuline en cours. Cette prise en compte de l'évolution glycémique paraît plus séduisante, car plus adaptée au patient et à la réponse au traitement. C'est d'ailleurs un aspect qui ressort des dernières recommandations [5]. Certains travaux prennent également en compte le mode de nutrition, l'utilisation de corticoïdes et de vasopresseurs.
- L'incidence des hypoglycémies sévères : celle-ci est un facteur limitant important dans l'utilisation de cibles glycémiques intensives. Sa définition est variable d'une étude à l'autre, mais la plupart des auteurs la situent pour une glycémie inférieure à 0,4 g/l. Celle-ci pose plus particulièrement problème dans un service où les patients sont potentiellement intubés, ventilés et sédatisés, donc ne pouvant pas manifester de symptômes évocateurs. L'utilisation de protocole pour insulinothérapie intensive est un facteur de risque d'événement hypoglycémique sévère, en comparaison avec les

groupes traités de façon dite conventionnelle. Cet élément ressort dans la majorité des études, confirmé par la méta-analyse de Donald Griesdale et al incluant NICE-SUGAR, dans laquelle le risque relatif de développer une hypoglycémie sévère lors de l'utilisation d'un protocole intensif est égal à 6,0 [48].

- Utilisation d'un protocole d'administration insulinaire manuel ou informatisé : six travaux utilisant un protocole informatisé étaient inclus dans la comparaison. Les résultats sont plutôt prometteurs. L'équipe de Boord et al [55], avec une série de 351 patients, montrait que l'utilisation de leur protocole informatisé permettait d'obtenir une glycémie plus fidèle à la cible désirée (37,7 vs 29,3 %, $p < 0,006$) sans différence significative dans l'incidence d'hypoglycémie sévère. Dortch et al. [56] appliquaient le même protocole chez 552 patients et retrouvaient également une glycémie en moyenne plus fidèle à la cible (41,8 vs 34 %, $p < 0,001$), une plus faible incidence des hypoglycémies, ainsi qu'un temps nécessaire à l'obtention d'une glycémie dans la cible significativement plus court. Par ailleurs, le Glucommander[57] représente un système d'injection continue d'insuline contrôlée informatiquement et testée dans des unités de réanimation de chirurgie cardiovasculaire. Dans ce travail rétrospectif de 457 patients, les résultats étaient surprenants : cible glycémique obtenue très rapidement (3h), 98% des patients dans la cible 60-200 mg/dl, aucune hypoglycémie relevée.

Une étude multicentrique française organisée par le centre hospitalier de Chartres est en cours et a pour but d'évaluer un protocole d'insulinothérapie informatisé avec «l'homme dans la boucle» (par opposition aux systèmes informatisés à «boucle fermée»). Ce logiciel est nommé CGAO. Il intègre de multiples paramètres, dont de nombreuses valeurs antérieures de glycémies et de débit d'insuline, ainsi que les apports glucosés avec prise en compte des horaires réels de contrôle glycémique, de changement de débit d'insuline ou d'apports glucosés. Dans une étude de cohorte monocentrique, l'utilisation de ce protocole avait prouvé sa supériorité en termes d'efficacité et de sécurité en comparaison à un groupe historique de patients appariés[58].

Les caractéristiques d'un protocole d'insulinothérapie idéal peuvent être résumées ainsi : il doit être facile à utiliser, efficace (la cible doit être atteinte rapidement et maintenue par la suite), doit inclure un algorithme décisionnel pour l'adaptation du débit insulinaire (il faut

oublier les protocoles où la posologie de l'insuline ne dépend que de la dernière glycémie mesurée), doit être adapté selon une bonne tolérance avec un taux d'hypoglycémie minimale, doit inclure un traitement de la prise en charge des hypoglycémies et doit s'inclure dans une prise en charge incluant l'équipe médicale et paramédicale.

C. RECOMMANDATIONS

1. Recommandations américaines [59]

L'AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) et l'ADA (American Diabetes Association) ont travaillé conjointement pour sortir en juin 2009 des recommandations pour le contrôle glycémique des patients hospitalisés. Une partie de ce travail concernait les patients de réanimation. Il s'agissait en fait de mise à jour des recommandations sorties en 2004[60]. Cette actualisation était nécessaire, à la vue de la confusion induite par la sortie récente de grandes études remettant en cause l'intérêt de l'insulinothérapie intensive, voire même le doute sur une dangerosité induite par un tel traitement [45,46].

Ce texte recommande l'instauration d'un traitement par insulinothérapie à partir d'une glycémie supérieure à 1,80 g/l, puis une fois ce traitement débuté, la cible glycémique se situe entre 1,4 et 1,8. Par ailleurs, même si une cible plus basse peut être utilisée chez certains patients sélectionnés au cas par cas, une cible inférieure à 1,1 n'est pas recommandée. L'utilisation d'un protocole ayant démontré son intérêt en termes de sécurité et d'efficacité, diminuant le nombre d'épisodes d'hypoglycémies, y est hautement recommandée. Le traitement par insuline doit se faire par voie intraveineuse, car ce mode d'administration permet d'obtenir la cible glycémique de façon plus rapide et efficace. La demi-vie de circulation de l'insuline étant très courte, la perfusion doit se faire en débit continu. L'adaptation posologique de ce traitement se fait en variant le débit d'insuline selon la fluctuation de la glycémie et la dose d'insuline et selon un protocole écrit ou informatisé. L'éducation du staff médical et paramédical est essentielle pour le succès d'un tel traitement.

Concernant l'hypoglycémie, celle-ci doit être traitée à partir de valeurs de glycémie inférieure à 0,7 g/l. La surveillance recommandée chez les patients ayant une alimentation continue (entérale ou parentérale) et une insulinothérapie intraveineuse continue est de un contrôle glycémique toutes les 30 minutes à toutes les 2 heures, afin d'éviter les épisodes d'hypoglycémie et d'obtenir un contrôle glycémique optimal. Enfin, les auteurs soulignaient le fait que la bonne gestion de l'équilibre glycémique permet à un établissement de santé de faire des économies.

Secondairement, un relai par insuline sous-cutanée en administration séquentielle peut être réalisé, lorsque le patient est stable et que sa sortie vers un secteur d'hospitalisation traditionnel est possible. La dose utilisée est alors calculée sur la dose journalière d'insuline, en générale les besoins par voie sous-cutanée représentent environ 75% de la dose totale intraveineuse journalière.

2. Recommandations françaises [4-6]

Devant répondre à cette même question, à savoir l'attitude à adopter concernant l'équilibre glycémique en réanimation, les sociétés savantes françaises que sont la SFAR (Société française d'anesthésie et de réanimation) et la SRLF (Société de réanimation de langue française) se sont réunies afin de publier en mars 2009 des recommandations formalisées d'experts sur le contrôle de la glycémie en réanimation et en anesthésie. Les représentants belges et suisses ont accepté de rejoindre les Français, afin de former un groupe de 21 experts francophones.

Ces recommandations étaient initialement en faveur d'un contrôle glycémique strict, à savoir inférieur à 1,1g/l (accord faible)[4]. Il faut néanmoins éviter les trop grandes variations de glycémie (accord fort). Le seuil pour définir une hypoglycémie sévère se situe à 0,4g/l (accord fort) et il est probable que l'application d'une stratégie pour un contrôle glycémique strict augmente l'incidence de celle-ci (accord fort). Aux vues des résultats d'études plus récentes, une réactualisation de ces recommandations était publiée en juillet de la même année[6]. On notait dans ces dernières une disparition de la cible glycémique stricte, mais : *«il faut probablement exercer un contrôle du niveau glycémique sans pouvoir en préciser la valeur supérieure*

acceptable en toute circonstance » (accord faible), et : « *il faut probablement éviter l'hyperglycémie supérieure à 1,8g/l chez le patient adulte de réanimation* » (accord fort).

Tout comme dans les recommandations américaines, l'administration d'insuline d'action rapide doit se faire par voie intraveineuse avec un débit continu en pousse seringue électrique (accord fort). Ce texte souligne également l'intérêt d'utiliser un protocole formalisé (accord fort), qui sera le même au sein d'une équipe. Idéalement, ce protocole doit prendre en compte les apports en hydrate de carbone. Par ailleurs, on doit abandonner les protocoles ne prenant en compte que la dernière valeur glycémique pour l'adaptation du débit. Il est possible d'utiliser des algorithmes informatisés.

Le contrôle glycémique passe également par le contrôle des apports glucidiques, avec à la phase aiguë une limite fixée à 100g/24h et par des mesures de la glycémie rapprochées : toutes les 2 heures au début, puis espacées progressivement à la phase stable.

Ce texte souligne également l'augmentation de la charge du travail infirmier induite, ainsi que l'importance de l'éducation de l'équipe lors de la mise en place d'un protocole d'insulinothérapie[61].

Enfin, tout un champ de ces recommandations concerne le cas particulier du patient diabétique. Chez ces patients, l'hyperglycémie doit être traitée à partir de 1,8g/l et la cible glycémique se situe entre 1,5 et 1,8 g/l (accord fort). Par ailleurs, une glycémie inférieure à 1,1g/l chez ces patients n'est pas souhaitable et peut même être délétère.

3. Réalisation pratique du contrôle glycémique et modalités de surveillance

Une annexe aux recommandations sorties en 2009 traitait ce sujet. On y aborde les modalités de mesure de la glycémie[62].

D'abord, la glycémie mesurée en laboratoire sur un échantillon de sang total reste la référence. Il faut privilégier par ordre de préférence les glycémies réalisées sur sang artériel puis veineux et enfin capillaire. Ceci est d'autant plus vrai chez des patients ayant une pression artérielle basse ou une altération de la perfusion périphérique (œdème interstitiel, vasoconstriction).

Les lecteurs de glycémie portables sont validés pour réaliser des mesures ambulatoires et non pour une utilisation chez des patients de réanimation. Même si ceux-ci donnent des résultats fiables, ils sont moins précis et donc peu adaptés lors d'un contrôle glycémique dans un service de réanimation. D'ailleurs, leur précision est influencée par divers facteurs physiques : pression partielle en oxygène, hématicrite et température corporelle. Certains de ces appareils apportent une correction en fonction de ces éléments, il est donc important de savoir quel type d'appareil est utilisé.

III. ETUDE

A. OBJECTIF DE L'ETUDE

1. Introduction

L'intérêt du contrôle glycémique en réanimation a vu son intérêt croître cette dernière décennie. Par ailleurs, on connaît l'importance d'avoir recours à l'utilisation d'un protocole d'administration d'insuline unique et adapté au sein d'un service.

Dans le service de réanimation chirurgicale Picard du CHU de Nancy Brabois où l'activité est principalement orientée vers le post-opératoire de chirurgie digestive, vasculaire et urologique, on notait l'absence d'utilisation de protocole pour l'administration d'insuline.

Dans une démarche d'amélioration des soins apportés aux patients, la mise en place de dispositifs d'évaluation des pratiques professionnelles occupe une part de plus en plus importante. Le but étant de mettre en évidence d'éventuelles erreurs de pratique afin de pouvoir envisager des mesures de correction.

2. Objectif principal

L'objectif principal de ce travail était, dans un premier temps, de réaliser une étude de pratique sur le contrôle glycémique au sein des patients de réanimation chirurgicale Picard. Ainsi, on recherchait à savoir si les recommandations d'équilibre glycémique étaient respectées.

Dans un second temps, on mettait en place un protocole d'insulinothérapie adapté. De façon concomitante une éducation du personnel médical et paramédical était réalisée.

Un second recueil de données cherchait ensuite à voir si l'application de mesures correctives permettait d'améliorer l'équilibre glycémique des patients admis dans cette unité de soins.

Ce travail s'inscrit donc dans une démarche de type «évaluation des pratiques professionnelles », mais ne répondant pas à tous les critères (absence d'audit clinique), nous ne pouvions pas la décrire comme telle.

3. Objectif secondaire

De façon parallèle et indépendante, on comparait la fiabilité des mesures glycémiques réalisées au lit du patient en fonction de la technique de mesure de la glycémie et du site de prélèvement.

On relevait tous les contrôles glycémiques faits au lit du patient à 6h du matin avec les appareils à glycémie capillaire, pour les comparer à la glycémie du bilan biologique réalisé à la même heure au laboratoire de chimie. On prenait soin de noter si le patient était porteur d'un cathéter artériel.

L'hypothèse testée dans cet objectif secondaire était que les patients porteurs d'un cathéter artériel avaient un contrôle glycémique au lit plus proche de la valeur de référence relevée au bilan biologique, car ceux-ci avaient une mesure de glycémie réalisée sur un échantillon de sang total artériel, alors que les autres bénéficiaient d'un prélèvement de sang capillaire, moins fiable dans un contexte de réanimation avec œdème interstitiel et hypovascularisation périphérique (vasoconstriction)[62].

Ce travail, annexe du premier, n'était réalisé que sur la première série de patients.

B. MATERIEL ET METHODE

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique. Elle était rétrospective pour le premier recueil de données et prospective pour le second. Celle-ci était non randomisée, car les dossiers ont été étudiés dans l'ordre de dates d'entrées des patients, l'un après l'autre. Ce travail s'est effectué en trois temps.

a. Premier temps

La première partie de ce travail consistait à étudier les pratiques concernant l'équilibre glycémique des patients au sein du service de réanimation chirurgicale Picard du CHU de Nancy Brabois Adulte. Le recueil de données a été fait de façon rétrospective, sur une période de deux mois, concernant les patients entrés dans le service entre le 01/01/2009 et le 28/02/2009.

b. Deuxième temps: mise en place du protocole d'insulinothérapie

Entre la fin de l'année 2009 et début de l'année 2010, un protocole d'insulinothérapie écrit était mis en place au sein du service (annexes 1). Celui-ci répondait aux critères de qualité définis par les recommandations.

Entre autre, on y retrouve quelques points essentiels :

- L'objectif glycémique est dans la fourchette 0,80 et 1,50g/l.
- Le rythme de surveillance va de toutes les 30 minutes à toutes les 2 heures selon la stabilité glycémique.
- L'administration consiste en l'utilisation d'une insuline rapide par voie intraveineuse en débit continu.
- Le débit est adapté au dernier contrôle glycémique et au débit déjà en cours.

- Il existe une adaptation en fonction du changement de l'alimentation du patient ou d'un transport en dehors du service.
- Le contrôle glycémique se fait de préférence sur une goutte de sang artériel, mais seulement si le patient est porteur d'un cathéter artériel. Autrement, le prélèvement est réalisé sur du sang veineux si un prélèvement en vue d'un autre bilan est réalisé. Les autres mesures sont réalisées sur du sang capillaire.

Avant la mise en place de ce protocole dans le service, nous avons mené une politique d'éducation du personnel médical et paramédical. Ainsi, une présentation orale était réalisée avec un support visuel de type « PowerPoint », représentant 7 diapositives simples. Dans un premier temps, celle-ci expliquait l'intérêt du contrôle glycémique en réanimation (en citant les grandes études récentes et les recommandations). Et dans un second temps, elle montrait les résultats préliminaires des premiers éléments statistiques disponibles sur le premier échantillon de patients (pourcentage de glycémies supérieures à l'objectif thérapeutique). Plusieurs sessions étaient réalisées, mais malheureusement la participation du personnel n'était pas notée et l'exhaustivité en termes de présence reste incertaine.

c. Troisième temps

Le protocole était testé durant deux mois, et nécessitait d'ailleurs des légères adaptations à trois reprises pour des problèmes de charge de travail infirmier. Celui-ci était appliqué à tous les patients hospitalisés dans le service.

Un nouveau recueil de données était réalisé. Celui-ci était fait selon le même modèle que la première série de patients (mêmes critères d'inclusion et d'exclusion, mêmes données recueillies).

Ce recueil de données s'est fait de façon prospective et concernait les patients entrés dans le service à partir du 10/02/2010. Le but était d'avoir deux groupes de patients comparables. L'inclusion s'arrêtait donc lorsque l'on avait inclus dans cette seconde série autant de patients que dans la première.

2. Critère d'inclusion

Tous les patients admis au sein du service de réanimation chirurgicale Picard dans la période concernée étaient inclus.

3. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient :

- Patients admis dans un but de prélèvements d'organes
- Patients mineurs
- État jugé critique avec décès du patient moins de 24h après son admission

4. Paramètres mesurés

Pour chaque patient, étaient recueillis :

- Données morphologiques : âge, poids, taille (IMC)
- Sexe
- Antécédents : diabète, dyslipidémies
- Données relatives à l'hospitalisation : motif d'entrée, durée de séjour

Les éléments suivants étaient relevés et représentaient des marqueurs de gravité :

- La gravité traduite par le score IGS II [63] (annexe 2)
- Présence d'un sepsis (le critère de sepsis retenu était la nécessité de traitements par antibiotiques de façon curative, que l'infection soit documentée ou non. En

effet, la suspicion clinique et paraclinique était laissée au seul prescripteur et était alors jugée suffisante)

- Nécessité de traitement durant le séjour par corticoïdes
- Défaillance hémodynamique nécessitant l'utilisation d'amines. L'emploi d'adrénaline, noradrénaline, dobutamine ou de dopamine était retenu quelque soit la dose utilisée et quelque soit la durée d'utilisation.
- Mise en place d'une épuration extra-rénale, quelle qu'en soit la modalité (mode séquentiel ou continu, hémodialyse ou hémofiltration).
- Défaillance respiratoire : celle-ci était relevée par la nécessité d'utilisation d'une ventilation mécanique pour une durée supérieure à 24 heures.
- Une autre donnée relevée était l'apparition d'une complication durant le séjour (médicale, chirurgicale, médico-chirurgicale) ou la survenue d'un décès.
- Les apports caloriques étaient recueillis également, ainsi que leur modalité d'administration : on notait la présence d'apports glucidiques (donnée relevée de façon binaire), la nécessité d'une alimentation parentérale (qu'elle qu'en soit le type ou la durée) et la reprise d'une alimentation entérale ou orale, moins de 72 heures après l'admission. Un compte des calories total était réalisé, et le total d'apports caloriques était rapporté au poids et noté en Kcal/kg/jour.
- Enfin, l'essentiel du travail consistait au relevé de toutes les glycémies des patients. Ainsi, pour un dossier donné, chaque relevé glycémique était classé dans à une fourchette lui correspondant. On avait 4 classes de glycémie :
 - inférieure à 0,40g/l (hypoglycémie sévère)
 - de 0,41 à 0,80g/l (hypoglycémie modérée)
 - de 0,81 à 1,60g/l (cible glycémique dite « normale »)

- et supérieure à 1,60g/l (hyperglycémie)

On avait alors pour chaque patient une répartition de tous les contrôles glycémiques que celui-ci aura eu durant son séjour dans les quatre fourchettes. Par exemple, pour un dossier, on pouvait dire que sur les 12 contrôles glycémiques réalisés, on avait 6 valeurs dans la fourchette 0,81 à 1,60 g/l.

5. Analyse des résultats

L'hypothèse testée était que la mise en place d'un protocole de service sur l'administration et l'adaptation des doses d'insuline permettait d'améliorer l'équilibre glycémique des patients hospitalisés en réanimation chirurgicale Picard.

Dans un premier temps, on relevait toutes les données pour les intégrer dans un tableau descriptif. Deux tableaux descriptifs étaient donc réalisés : un pour chaque série de patients.

Dans chaque série, on isolait un sous-groupe de patients dits « graves ». Etaient inclus dans ce sous-groupe les patients qui avaient présenté au moins un des facteurs de gravité suivant durant son séjour en réanimation : traitement par amines, corticoïdes, nécessité d'épuration extra-rénale ou ventilation mécanique supérieure à 24 heures. À l'opposé, les patients n'ayant aucun de ces critères étaient individualisés dans un groupe dit « non grave ». En différenciant ces deux sous groupes au sein d'une population de patients, on émettait l'hypothèse que la présence d'au moins un facteur de gravité augmentait le risque de développer un diabète de stress, ainsi qu'un déséquilibre glycémique.

On comparait alors :

- La première et la seconde série : cette comparaison nous intéressait plus particulièrement, car elle correspond à l'évolution du profil glycémique des patients avant et après mise en place du protocole d'insulinothérapie.
- Dans la première série : le groupe « grave » et le groupe « non grave »

- Dans la seconde série : le groupe « grave » et le groupe « non grave »
- Le sous-groupe «patients graves» de la série 1 et le sous-groupe «patients graves» de la série 2 : cette comparaison semblait également intéressante à étudier, car il s'agissait des patients les plus à risques de développer des désordres glycémiques et pour lesquels l'utilisation d'un protocole d'insulinothérapie pourrait montrer un bénéfice.

La comparaison des valeurs glycémiques était réalisée par deux méthodes :

- La première consistait à l'utilisation de pourcentages classés par intervalle de glycémie. Cette méthode a l'avantage d'être simple et intuitive, mais procède une limite : la représentativité d'un pourcentage varie d'un patient à un autre. En effet, les patients n'ont pas tous eu le même nombre de contrôles glycémiques et l'intervalle espaçant deux contrôles varie également. Par exemple, 50% de glycémies comprises entre 0,8 et 1,6 chez un patient ayant eu 6 glycémies sur 24 heures d'hospitalisation n'a pas la même significativité que ce même pourcentage chez un patient ayant eu 30 glycémies en 72 heures d'hospitalisation.
- La seconde méthode était plus compliquée. On créait une variable « nombre de patients ayant déjà eu au moins une glycémie » dans un intervalle donné. Ainsi, pour chacun des intervalles glycémiques définis, on avait un pourcentage de patients ayant déjà eu au moins une glycémie dans cet intervalle. La somme des pourcentages dépasse 100%, car un même patient pouvait avoir déjà eu au moins une glycémie dans plusieurs intervalles différents. Comme la somme des pourcentages varie alors d'un groupe à l'autre, pour pouvoir rendre la comparaison possible, on effectuait alors une pondération : chaque intervalle était pondéré par la somme des pourcentages de tous les intervalles du sous-groupe concerné. Cette méthode, moins intuitive et beaucoup moins parlante sur le plan clinique, avait pour avantage de

s'abstenir des erreurs de calcul liées à la variabilité du nombre de glycémies réalisées entre chaque patient. Son inconvénient réside dans le fait qu'elle ne prend pas en compte le nombre de glycémies dans un intervalle, mais juste le fait d'en avoir eu « au moins une » dans ce même intervalle. C'est pour cette raison que les deux méthodes ont été utilisées de façon indépendante et complémentaire.

6. Analyse statistique

Les données ont été recueillies et insérées dans une base de données réalisée grâce au logiciel Microsoft Excel 2007, puis l'analyse statistique a été analysée à l'aide du logiciel SAS® 9.2 (pour Statistical Analysis System), par le Docteur Aurélie BANNAY, statisticien de l'UHP Nancy 1. Les caractéristiques socio-démographiques et les données cliniques des patients ont été décrites par la moyenne et l'écart-type lorsqu'il s'agissait de variables quantitatives (parfois associées à la médiane et l'intervalle interquartile) et par l'effectif et le pourcentage lorsqu'il s'agissait de variables qualitatives. Les moyennes des variables quantitatives ont été comparées à l'aide du test t de Student. Les pourcentages des variables qualitatives ont été comparés à l'aide d'un test du chi-2. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

IV. RESULTATS

A. CARACTERISTIQUES

Dans la première série, tous les patients entrés entre le 01/01/2009 et le 27/02/2009 étaient étudiés, en dehors des patients entrés dans un but de prélèvement d'organes. Cela représentait au total 108 patients. 12 étaient exclus, car le dossier était manquant, 6 pour état clinique grave avec un décès rapide et 1 car le patient était mineur.

Dans la seconde série, les patients entrés dans la période du 10/02/2010 au 30/03/2010 étaient étudiés, pour un total de 97 patients. 7 étaient exclus, car leur état clinique était gravissime, avec un décès rapide et 1 patient était exclu, car celui-ci ne présentait aucun critère de réanimation et n'est resté que 12 heures en réanimation en attente d'un lit disponible en secteur de chirurgie digestive.

Après exclusion, 89 patients étaient inclus dans la série n° 1 (groupe de patients avant la mise en place du protocole d'insulinothérapie). Afin d'avoir deux groupes comparables, le recueil de données pour la seconde série s'arrêtait après inclusion de 89 dossiers, celle-ci étant appelée série n° 2 (groupe après la mise en place du protocole).

Les caractéristiques démographiques des patients inclus dans les deux groupes sont détaillées dans le tableau 1.

Les deux groupes étaient comparables. Aucune différence significative ne ressortait de la comparaison, aussi bien concernant les données dépendant du patient (sexe, âge, antécédents), que les données dépendantes de l'hospitalisation (gravité). Cependant, même si la significativité était limite, on notait des discordances entre les deux groupes pouvant induire un biais.

Tableau 1 – Tableau descriptif des caractéristiques des patients							
Variables	Série 1			Série 2			p
	N=89 (50.0%)			N=89 (50.0%)			
	N	%/moy	ET	N	%/moy	ET	
Sexe							0,26
Femme	34	38,2		27	30,3		
Homme	55	61,8		62	69,7		
Age	89	62	13,1	89	64,2	13,6	0,27
Durée de séjour	89	6,4	6,8	89	6	5,3	0,63
Poids	88	76,7	22,3	88	73	18,7	0,23
Taille	76	166,2	10	71	166,6	10	0,80
IMC	76	28	8,7	71	26,6	7,3	0,30
Motif d'hospitalisation							0,64
Chirurgie digestive	36	40,4		39	43,8		
Chirurgie vasculaire	21	23,6		15	16,9		
Chirurgie urologique	13	14,6		17	19,1		
médecine	19	21,3		18	20,2		
Antécédent de diabète	26	29,2		22	24,7		0,49
Antécédent dyslipidémique	18	20,2		24	27		0,28
Utilisation d'amines	22	24,7		33	37,1		0,07
Traitement par corticoïdes	24	27		29	32,6		0,41
Défaillance rénale Dialysée	14	15,7		13	14,6		0,83
Ventilation mécanique supérieure à 24 heures	21	23,6		24	27		0,60
Apports glucosés intraveineux	88	98,9		87	97,8		0,56
Alimentation parentérale	37	41,6		44	49,4		0,29
Alimentation entérale	35	39,3		37	41,6		0,76
Nombre de calories (kcal/kg/j)	17,6		7,9	17,5		7,7	0,91
Sous-groupe «grave »	39	43,8		49	55,1		0,17
IGS II	35,7	14,7		39,7	16,8		0,09

ET=écart type ; %=pourcentage ; moy=moyenne ; N= nombre de patients

Les deux groupes étaient semblables sur les points suivants : âge, poids, taille, IMC, durée de séjour et motif d'hospitalisation. On notait une légère différence de sexe ratio entre les deux populations. En effet, il y avait un peu plus d'hommes dans la série 2. Cette différence était loin de la significativité. Un autre point, non significatif non plus, pouvait être souligné et concernait les antécédents. En effet, on remarquait que dans la première série les patients étaient un peu plus diabétiques et un peu moins dyslipidémiques.

De la même façon, on retrouvait des différences de critères de gravité entre les deux populations de patients comparés. Aucune n'était significative, mais les échantillons étant faibles pour ce genre d'étude, il convient de le noter malgré tout. La plus grande différence retrouvée concernait le traitement par amines. En effet, les patients de la série 1 nécessitaient moins le recours à ce traitement (24,7 vs 37,1 % ; $p=0.07$). Cela pourrait gêner l'interprétation des résultats, car non seulement il s'agit d'un marqueur de gravité, mais aussi d'un facteur de risque de déséquilibre glycémique [64].

Les autres différences de critères de gravité étaient moins marquées. Il s'agissait du score IGS II, plus important dans la seconde série de patients (moyenne à 14,7 vs 16,8 ; $p=0.09$). On notait également dans la seconde série une proportion plus importante de patients classés dans le sous-groupe dit « grave » (dans lequel on retrouvait les patients ayant eu au moins un des traitements suivants: amines, corticoïdes, dialyse ou ventilation mécanique supérieure à 24 heures), en effet 43,8% dans la série 1 vs 55,1% dans la série 2 ($p=0,17$). Même si ce point était intimement lié avec la plus grande proportion de patients traités par amines, il s'y ajoutait une légère tendance à l'augmentation de patients traités par corticoïdes et une plus grande proportion de patients ventilés plus de 24 heures.

Le dernier élément important concerne l'alimentation. On ne retrouvait aucune différence sur les apports caloriques entre les deux groupes. Cependant, il existe une différence dans la proportion de patients qui nécessitaient une alimentation parentérale. Celle-ci est plus importante dans la série 2 (49,4% vs 41,6% ; $p=0,29$).

B. RESULTATS GLOBAUX

Les Résultats sont résumés dans le tableau 2.

On constatait peu de différence, en tout cas significative entre les deux populations, c'est-à-dire entre avant et après la mise en place du protocole d'insulinothérapie.

La seule réelle donnée significativement modifiée entre les deux groupes de patients portait sur le nombre de contrôles glycémiques journaliers réalisés, avec une augmentation dans le groupe ayant le protocole en place (moyenne de 5,5 versus 6,5, $p < 0,05$). Il s'agirait donc d'une population « mieux » surveillée. Pourtant, lorsqu'on regardait les glycémies, on ne constatait qu'une négligeable tendance à l'amélioration avec une minime augmentation du nombre de glycémies se situant dans l'intervalle prescrit (73,9% des glycémies du premier groupe se situaient entre 0,8 et 1,6 g/l, versus 75,6% dans le deuxième groupe), cette tendance n'étant absolument pas significative ($p = 0,54$). On observait également une diminution non significative des hyperglycémies (23,2% versus 20,5%, $p = 0,27$). Enfin, concernant les hypoglycémies, on observait une majoration de leur incidence dans le groupe traité avec une différence proche de la significativité concernant les hypoglycémies graves (0% versus 0,2%, $p = 0,09$) et une tendance à l'augmentation, mais non significative concernant les hypoglycémies modérées (2,9% versus 3,7%, $p = 0,34$).

Tableau 2 - Résultats								
		Série 1			Série 2			p
		N=89 (50.0%)			N=89 (50.0%)			
		N	%/moy	ET	N	%/moy	ET	
Dose insuline par jour (ui/j)			34,2	32,5		38,8	47,1	0,44
Hypoglycémie grave (<0,4g/dl)			0	0,2		0,2	1,1	0,09
Hypoglycémie modérée (de 0,4 à 0,8g/dl)			2,9	4,2		3,7	6,7	0,34
Normoglycémie (de 0,8 à 1,6g/dl)			73,9	19,1		75,6	16,2	0,51
Hyperglycémie (> 1,6g/dl)			23,2	18,2		20,5	14,6	0,27
Nombre de contrôles glycémiques par jour			5,5	1,9		6,5	2,3	0,002
Patients porteurs d'un cathéter artériel		57	64		64	71,9		0,26
Sepsis		34	38,2		37	41,6		0,64
Complications								0,48
absence		61	68,5		51	57,3		
médicale		17	19,1		20	22,5		
chirurgicale		1	1,1		3	3,4		
Médico-chirurgicale		3	3,4		3	3,4		
décès		7	7,9		12	13,5		

ET=écart type ; %=pourcentage ; moy=moyenne ; N= nombre de patients

Par ailleurs, on retrouvait une augmentation du nombre de patients porteurs d'un cathéter artériel, ainsi qu'une augmentation des complications et de la mortalité dans le deuxième groupe.

Ces résultats étaient finalement assez décevants. Le peu de différences retrouvées entre les deux groupes de patients ne permet pas d'aboutir à une conclusion, car la significativité n'est pas obtenue. Cependant, quelques points qui seront détaillés dans la discussion pourront donner des hypothèses d'explication.

Dans le tableau 3 sont représentés les résultats selon la seconde méthode statistique détaillée au paragraphe « étude statistique ». Les résultats exposés sous cette forme ne sont pas interprétables, car la somme des pourcentages dépasse 100%. En effet, un même patient peut avoir déjà eu au moins une glycémie dans plusieurs intervalles différents. Comme la somme

des pourcentages varie alors d'un groupe à l'autre pour pouvoir rendre la comparaison possible, on effectuait alors une pondération : chaque intervalle était pondéré par la somme des pourcentages de tous les intervalles du sous-groupe concerné. Le chiffre obtenu était qualifié d'indicateur (tableau 4).

Tableau 3 - Résultats « Nombre de patients avec au moins une glycémie dans l'intervalle »

Variable	Série 1		Série 2	
	N	%	N	%
Hypoglycémie grave	4	4,5	5	5,6
Hypoglycémie non grave	43	48,3	50	56,2
Normoglycémie	89	100	89	100
Hyperglycémie	68	76,4	70	78,7
Total	204		214	

%=pourcentage ; N= nombre de patients

Tableau 4 – Résultats sous forme d'indicateurs

	Série 1	Série 2
Indicateur d'hypoglycémie grave	1,9	2,3
Indicateur d'hypoglycémie non grave	21,1	22,4
Indicateur de normoglycémie	43,6	41,6
Indicateur d'hyperglycémie	33,3	32,7

Même si la significativité ne pouvait pas être évaluée ici par «p» (indicateur calculé avec des critères arbitraires), on remarquait que globalement la différence entre les deux groupes était négligeable. En effet, tous les indicateurs étaient quasiment identiques dans les deux groupes.

Cette autre méthode d'étude statistique ne permettait donc pas de mettre en évidence une différence sur l'événement « au moins une glycémie » entre les deux populations avant et après la mise en place d'un protocole d'insulinothérapie et ceci quelque soit l'intervalle glycémique étudié.

C. SOUS-GROUPE DE LA POPULATION DITE «GRAVE» ; SERIE 1

Nous avons isolé au sein de la population un sous-groupe de patients dit «grave» tel qu'il a été décrit dans le paragraphe «étude statistique». Il était inclus dans ce sous-groupe tout patient ayant eu au moins un des traitements suivants : amines, corticoïdes, ventilation mécanique plus de 24 heures ou épuration extra-rénale.

Le but d'étudier ce sous-groupe était double : isoler une population ayant plus de risque de développer un diabète de stress et éventuellement mettre en évidence des facteurs de risque d'appartenir à ce sous-groupe. Dans un premier temps, on a comparé cette sous-population avec le reste de la population de la même série. Les résultats sont figurés dans le tableau 5.

Dans la 1ere série, on constatait d'abord qu'il n'y avait pas de différence de sexe ratio, d'âge ou d'antécédent de dyslipidémie entre le groupe dit «patients graves» et le groupe «patients non graves». Il existait cependant de nombreuses différences significatives ou proches de la significativité. Ainsi, on retrouvait dans le groupe de patients graves : la durée de séjour était plus importante (moyenne de 3,6 versus 10,1 jours ; $p<0,0001$), l'IMC était plus grande (en moyenne 26,6 versus 30 ; $p=0,09$), il y avait plus d'antécédents de diabète (22 versus 38,5% ; $p=0,09$), plus d'alimentation parentérale (24 versus 64% des patients, $p=0,0001$), la reprise d'une

alimentation entérale rapide était moins souvent possible (48% des patients «non graves» étaient réalimentés de façon entérale dans les premières 72 heures contre 28,2% des patients «graves» ; $p=0,05$), les apports caloriques étaient plus importants (mais de significativité limite), les doses d'insuline utilisées étaient plus importantes (27,1 versus 43,3 UI/jour en moyenne ; $p=0,01$).

Concernant l'équilibre glycémique, on constatait que le groupe de patients «non graves» possédait une proportion plus importante de valeurs glycémiques dans l'intervalle thérapeutique, correspondantes à 78,4% des contrôles réalisés, contre 68,1% dans le groupe «grave» ($p=0,01$). On constatait également une augmentation des hyperglycémies dans le groupe «grave» (19,7 versus 27,7% des valeurs glycémiques au dessus de 1,6g/dl ; $p=0,03$) malgré une augmentation de la consommation d'insuline, probablement responsable d'une augmentation des hypoglycémies modérées ($p=0,01$) et graves ($p=0,02$). Cette dernière restait cependant rare (0,1%).

Enfin, on constatait que d'autres marqueurs de gravité étaient retrouvés de façon logique et attendus dans le sous-groupe «grave» : augmentation du score IGS II ($p<0,0001$), du nombre de complications ($p<0,0001$) dont une augmentation de la mortalité (2 versus 15,4%) et une augmentation de sepsis (14 versus 69,2% des patients, $p<0,0001$).

Tableau 5 - Série1, Comparaison patients «graves» versus «non graves»								
Variables		Patients non graves			Patients graves			p
		N=50 (56.2%)			N=39 (43.8%)			
		N	%/moy	ET	N	%/moy	ET	
sexe								0,96
	Femme	19	38		15	38,5		
	Homme	31	62		24	61,5		
âge		50	62,2	12,6	39	61,7	13,9	0,86
durée de séjour		50	3,6	3	39	10,1	8,4	<0,0001
poids		49	74,3	21,3	39	79,6	23,4	0,27
taille		45	167,9	9,6	31	163,7	10,2	0,06
IMC		45	26,6	7,2	31	30	10,3	0,09
motif d'hospitalisation								0,09
	Chirurgie digestive	19	38		17	43,6		
	Chirurgie vasculaire	14	28		7	17,9		
	Chirurgie urologique	10	20		3	7,7		
	Médecine	7	14		12	30,8		
Antécédent de diabète		11	22		15	38,5		0,09
Antécédent dyslipidémique		12	24		6	15,4		0,31
Apports glucosés intraveineux		50	100		38	97,4		0,25
Alimentation parentérale		12	24		25	64,1		0,0001
Alimentation entérale		24	48		11	28,2		0,05
Nombre de calories (kcal/kg/jour)		50	16,4	7,7	39	19,1	8,1	0,10
Dose d'insuline par jour		50	27,1	30,1	39	43,3	33,4	0,01
Hypoglycémie grave (<0,4g/dl)		50	0	0	39	0,1	0,4	0,02
Hypoglycémie modérée (de0,4 à 0,8g/dl)		50	2	4,2	39	4	3,9	0,01
Normoglycémie (0,8 à 1,6g/dl)		50	78,4	20,3	39	68,1	16	0,01
Hyperglycémie (>1,6g/dl)		50	19,7	19,4	39	27,7	15,6	0,03
Nombre de contrôles glycémiques par jour		50	5,2	2,3	39	6	1,3	0,04
Patients porteurs d'un cathéter artériel		24	48		33	84,6		0,0004
Sepsis		7	14		27	69,2		<0,0001
complications								<0,0001
	absence	46	92		15	38,5		
	médicale	3	6		14	35,9		
	chirurgicale	.			1	2,6		
	Médico-chirurgicale	.			3	7,7		
	décès	1	2		6	15,4		
Score IGS II		50	30.4	11.4	39	42,6	15.8	<0.0001

ET=écart type ; %=pourcentage ; moy=moyenne ; N= nombre de patients

D. SOUS-GROUPE DE LA POPULATION DITE «GRAVE» ; SERIE 2

Cette même comparaison de sous-population était réalisée dans la deuxième série de patients, donc après la mise en place du protocole d'insulinothérapie. Les résultats sont illustrés dans le tableau 6.

Même si les résultats étaient superposables à ceux de la première série, on observait malgré tout des différences. La première constatation importante était la différence en proportion de patients «graves» dans cette série par rapport à la première. En effet, dans la première série, on avait 43,8% de patients appartenant au sous-groupe «grave» contre 55,1% dans cette série. On observait également d'autres différences moins importantes. Par exemple, on constatait ici que le sexe ratio est différent entre le groupe dit «grave» et celui dit «non grave», avec une augmentation du pourcentage d'hommes dans la sous-population «grave» (60 versus 77,6% d'hommes, $p=0,07$). La durée de séjour était, quant à elle, toujours augmentée dans le sous-groupe «grave», mais de façon moins importante que dans la première série (3,4 versus 8,4 jours d'hospitalisation, $p<0,0001$). Même si le poids moyen des patients semblait plus important dans le groupe grave (68,7 versus 76,5kg ; $p=0,05$), l'IMC était cette fois semblable dans les deux sous-groupes ($p=0,29$). De façon étonnante également, on ne retrouvait plus dans cette série d'augmentation de patients diabétiques dans le sous-groupe «grave», comme cela était le cas dans la première série ($p=0,35$) mais par contre une augmentation du nombre de patients ayant une dyslipidémie préalable (17,5 versus 37,7% ; $p=0,06$).

Les patients du groupe «grave» nécessitaient plus souvent le recours à une alimentation parentérale et même si la reprise de l'alimentation entérale rapide était moins souvent possible, cette donnée n'était pas significative contrairement à la première série (reprise de l'alimentation entérale dans les premières 72 heures chez 47,5% des patients «non graves» versus 36,7% des patients «graves» ; $p=0,3$). Dans le sous-groupe «grave», on constatait également : une augmentation des apports caloriques (en moyenne 15,6 versus 18,9 kcal/kg/jour ; $p=0,045$), et une augmentation des doses journalières d'insuline (en moyenne 25 versus 50 ui/jour ; $p=0,01$).

Tableau 6 – Série 2, Comparaison patients graves versus non-graves								
		Patients non graves			Patients graves			
		N=40 (44.9%)			N=49 (55.1%)			
		N	%/moy	ET	N	%/moy	ET	p
sexe								0,07
	Femme	16	40		11	22,4		
	Homme	24	60		38	77,6		
âge		40	63,5	13,9	49	64,8	13,4	0,65
durée de séjour		40	3,4	2,1	49	8,1	6,1	<0,0001
poids		39	68,7	14,1	49	76,5	21,2	0,05
taille		33	164,6	9,7	38	168,3	9,9	0,11
IMC		33	25,6	5	38	27,5	8,8	0,29
Motif d'hospitalisation								0,0006
	chirurgie digestive	18	45		21	42,9		
	chirurgie vasculaire	9	22,5		6	12,2		
	chirurgie urologique	12	30		5	10,2		
	médecine	1	2,5		17	34,7		
Antécédent de diabète		8	20		14	28,6		0,35
Antécédent dyslipidémique		7	17,5		17	34,7		0,06
Apports glucosés intraveineux		39	97,5		48	98		0,88
Alimentation parentérale		13	32,5		31	63,3		0,0039
Alimentation entérale		19	47,5		18	36,7		0,30
Nombre de calories (kcal/kg/jour)		39	15,6	7,4	49	18,9	7,7	0,04
Dose d'insuline par jour		40	25	31,2	49	50	54,6	0,01
Hypoglycémie grave (<0,4g/dl)		40	0,2	1	49	0,3	1,2	0,83
Hypoglycémie modérée (de0,4 à 0,8g/dl)		40	3,8	9,3	49	3,5	3,6	0,84
Normoglycémie (0,8 à 1,6 g/dl)		40	80,3	15,5	49	71,8	15,9	0,01
Hyperglycémie (>1,6g/dl)		40	15,7	13	49	24,4	14,9	0,004
Nombre de contrôles glycémiques par jour		40	5,8	2	49	7,1	2,3	0,005
Patients porteurs d'un cathéter artériel		21	52,5		43	87,8		0,0002
sepsis		3	7,5		34	69,4		<0,0001
complications								<0,0001
	absence	37	92,5		14	28,6		
	médicale	2	5		18	36,7		
	chirurgicale	.			3	6,1		
	Médico-chirurgicale	.			3	6,1		
	décès	1	2,5		11	22,4		
Score IGS II		40	29,5	10,3	49	48	16,5	<0,0001

ET=écart type ; %=pourcentage ; moy=moyenne ; N= nombre de patients

Lorsqu'on s'intéressait à l'équilibre glycémique, on constatait un meilleur contrôle dans le groupe «non grave» avec : une plus grande proportion de valeurs glycémiques dans l'intervalle souhaité de 0,8 à 1,6g/dl (80,3% versus 71,8% ; $p=0,01$), une incidence moindre des hyperglycémies (15,7% versus 24,4% des glycémies supérieures à 1,6g/dl ; $p=0,0047$). Par contre, l'incidence des hypoglycémies modérées ou sévères n'était pas différente dans les deux sous-groupes.

Enfin, lorsqu'on regardait les autres critères de gravité, on constatait de façon logique une augmentation de ceux-ci dans le groupe «grave» avec : une augmentation de la proportion de patients présentant un sepsis (7,5 versus 69,4% ; $p<0,0001$), une augmentation des complications y compris mortelles (2,5% de décès versus 22,4 ; $p<0,0001$), et une augmentation du score IGS II (en moyenne 29,5 versus 48 ; $p<0,0001$).

E. COMPARAISON DES SOUS-POPULATIONS « GRAVES » ENTRE LES 2 SERIES

Le fait d'isoler une sous-population ayant des facteurs de risque de développer un diabète de stress et donc des difficultés d'équilibre glycémique avait pour but d'exclure de nos deux séries la majorité des patients stables. En effet, ceux-ci ne posant aucun problème d'équilibre sucré venaient « diluer » les résultats attendus, c'est-à-dire une amélioration des contrôles glycémiques après la mise en place d'un protocole d'insulinothérapie.

L'hypothèse était que nos résultats décevants étaient dus au fait que le nombre important de patients « stables » masquait les résultats attendus.

Nous avons donc comparé les résultats chez les patients dits « graves » de la première et de la seconde série. Les résultats sont illustrés dans le tableau 7.

D'un point de vue démographique, on ne constatait aucune différence significative entre l'âge, la durée de séjour, l'IMC, le motif d'hospitalisation ou les antécédents de diabète.

Cependant, on remarquait une plus grande proportion d'hommes dans la deuxième série (61,5% versus 77,6% ; $p=0,1$), ainsi qu'une plus grande proportion de patients dyslipidémiques (15,4% versus 34,7% ; $p=0,04$).

Concernant les critères définissant ces sous-groupes, on n'observait aucune différence significative entre les incidences d'utilisation de corticoïdes, de dialyse, de ventilation mécanique plus de 24 heures. Cependant, on constatait une tendance à une plus grande proportion de patients sous amines dans la deuxième série, même si on n'était pas dans des valeurs significatives (56,4% des patients graves de la série 1 versus 67,3% dans la série 2 ; $p=0,29$).

D'autres critères de gravité, comme l'incidence de sepsis, n'étaient pas différents entre les deux groupes. Cependant, on observait une différence sur le score IGS II se rapprochant de la significativité (42,6 versus 48 de moyenne ; $p=0,12$), ainsi qu'une augmentation de la mortalité (15,4 versus 22,4 % de décès).

Les modes d'alimentation, ainsi que les apports caloriques, n'étaient pas différents dans les deux groupes.

Les résultats sur le contrôle glycémique étaient encore une fois décevants. On observait de légères différences, qui allaient certes dans le bon sens, mais qui sont très loin de la significativité. Ainsi, on observait : une minime majoration des glycémies dans l'intervalle thérapeutique de 0,8 à 1,6g/dl (68,1% versus 71,8% ; $p=0,28$), de la même façon, l'incidence d'hyperglycémie était légèrement à la baisse (27,7% versus 24,4% ; $p=0,3$). Il n'existait aucune différence sur l'incidence des hypoglycémies modérées, et une légère majoration des hypoglycémies graves, toujours non significative.

Dans le tableau 8 sont représentés les résultats sous la forme « au moins une glycémie dans l'intervalle » selon la méthode précédemment décrite. Tel qu'il a déjà été expliqué, les résultats ne sont pas complètement interprétables sous cette forme, car la somme des pourcentages dans chaque groupe peut être différente. Dans le tableau 9, on retrouve ces mêmes résultats après pondération et exprimés sous forme d'indicateur.

Tableau 7 – Comparaison patients « graves » de la série 1 versus ceux de la série 2								
Variables	Population « grave » - Série 1				Population « grave » - Série 2			p
	N=39 (44.3%)				N=49 (55.7%)			
	N	%/moy	ET	N	%/moy	ET		
Sexe								0,1
Femme	15	38,5		11	22,4			
Homme	24	61,5		38	77,6			
âge	39	61,7	13,9	49	64,8	13,4		0,29
Durée de séjour	39	10,1	8,4	49	8,1	6,1		0,20
poids	39	79,6	23,4	49	76,5	21,2		0,51
taille	31	163,7	10,2	38	168,3	9,9		0,05
IMC	31	30	10,3	38	27,5	8,8		0,27
Motif d'hospitalisation								0,86
chirurgie digestive	17	43,6		21	42,9			
chirurgie vasculaire	7	17,9		6	12,2			
chirurgie urologique	3	7,7		5	10,2			
médecine	12	30,8		17	34,7			
Antécédents de diabète	15	38,5		14	28,6			0,32
Antécédents dyslipidémique	6	15,4		17	34,7			0,04
amines	22	56,4		33	67,3			0,29
corticoïdes	24	61,5		29	59,2			0,82
dialyse	14	35,9		13	26,5			0,34
Ventilation mécanique supérieure à 24 heures	21	53,8		24	49			0,65
Apports glucosés intraveineux	38	97,4		48	98			0,87
Alimentation parentérale	25	64,1		31	63,3			0,93
Alimentation entérale	11	28,2		18	36,7			0,39
Nombre de calories (kcal/kg/jour)	39	19,1	8,1	49	18,9	7,7		0,90
Dose d'insuline par jour	39	43,3	33,4	49	50	54,6		0,50
Hypoglycémie grave (<0,4g/dl)	39	0,1	0,4	49	0,3	1,2		0,42
Hypoglycémie modérée (0,4 à 0,8 g/dl)	39	4	3,9	49	3,5	3,6		0,52
Normoglycémie (0,8 à 1,6g/dl)	39	68,1	16	49	71,8	15,9		0,28
Hyperglycémie (>1,6g/dl)	39	27,7	15,6	49	24,4	14,9		0,30
Nombre de contrôles glycémiques par jour	39	6	1,3	49	7,1	2,3		0,0084
sepsis	27	69,2		34	69,4			0,98
complications								0,75
absence	15	38,5		14	28,6			
médicale	14	35,9		18	36,7			
chirurgicale	1	2,6		3	6,1			
Médico-chirurgicale	3	7,7		3	6,1			
décès	6	15,4		11	22,4			
IGS II	39	42,6	15,8	49	48	16,5		0,12

ET=écart type ; %=pourcentage ; moy=moyenne ; N= nombre de patients

Tableau 8 - Résultats « Nombre de patients avec au moins une glycémie dans l'intervalle » dans les sous-groupes dits « graves »				
Variable	Série 1		Série 2	
	N	%	N	%
Hypoglycémie grave	4	10,3	3	6,1
Hypoglycémie non grave	29	74,4	36	73,5
Normoglycémie	39	100	49	100
Hyperglycémie	36	92,3	43	87,8
Total	108		131	

%=pourcentage ; N= nombre de patients

Avant pondération, le tableau 8 ne permettait pas d'effectuer une comparaison entre les deux groupes. En effet, comme il a été expliqué au paragraphe A, la somme des pourcentages pouvait être supérieure à 100, car un même patient pouvait avoir déjà eu au moins une glycémie dans plusieurs intervalles différents et la somme des pourcentages variait d'un groupe à l'autre.

Cependant, ce tableau présente un intérêt : si on le compare au tableau 3 (qui comparait les mêmes données, mais à l'ensemble de la population), on constate ici que tous les pourcentages exprimés y étaient supérieurs. Cela signifie que les patients appartenant au sous-groupe dit « grave » des deux séries avaient plus souvent eu au moins une glycémie dans chaque intervalle. De façon indirecte, cela sous-entendait qu'il s'agissait de patients ayant une plus grande variabilité glycémique avec une instabilité difficile à corriger.

Tableau 9 – Résultats du tableau 8 sous forme d'indicateurs		
	Série 1	Série 2
Indicateur d'hypoglycémie grave	3,7	2,3
Indicateur d'hypoglycémie non grave	26,9	27,5
Indicateur de normoglycémie	36,1	37,4
Indicateur d'hyperglycémie	33,3	32,8

La comparaison sous forme d'indicateurs des résultats étudiés sous le modèle « au moins une glycémie dans l'intervalle » amenait à la même conclusion. En effet, ces chiffres ne différaient que de très peu et aucune différence ne pouvait être ici démontrée. Seule une légère tendance à la baisse de l'indicateur d'hypoglycémies graves dans la deuxième série ressortait légèrement. Mais, devant la faible incidence de cet événement, cette donnée n'était pas interprétable.

Cette autre méthode statistique ne permettait pas non plus de démontrer une différence significative entre les deux populations étudiées, à savoir les patients « graves » de la première série, comparés aux patients « graves » de la seconde série, cette dernière ayant bénéficié du protocole d'insulinothérapie mis en place.

F. RESULTATS DE L'OBJECTIF SECONDAIRE

Il est recommandé de privilégier le contrôle glycémique sur sang total (de préférence artériel) par opposition au sang capillaire [4].

Dans cet objectif secondaire, on s'est attaché à comparer chaque glycémie réalisée au lit du patient à 6 heures le matin avec les appareils de glycémies capillaires à la glycémie de

référence, qui est celle du laboratoire, sur le bilan biologique réalisé à la même heure. On notait également si le patient était porteur d'un cathéter artériel.

Les résultats sont exprimés dans le tableau 10

Tableau 10 : Différence entre la glycémie au lit du patient et la glycémie du bilan biologique					
	Patients porteurs de cathéter artériel (n=425)		Patients non porteurs de cathéter artériel (n=63)		
	moyenne	Ecart-type	moyenne	Ecart-type	p
Différence	0,02	0,1	0,17	0,22	<0,0001

On constatait une différence entre la mesure glycémique réalisée au lit du patient et la mesure de référence mesurée au laboratoire au même moment. Cette différence était plus importante dans le groupe de patients n'ayant pas de cathéter artériel, avec une significativité importante ($p < 0,0001$).

De plus, chez les patients sans cathéter artériel, l'écart-type est élevé (0,22 versus 0,1 dans l'autre groupe). Ce résultat suggérait une plus grande variabilité dans la qualité des contrôles glycémiques réalisés chez ces patients.

V. DISCUSSION

A. CRITERES D'EVALUATION ET D'AMELIORATION DES PRATIQUES : « GESTION DE LA GLYCEMIE »

A l'heure où la pratique de la médecine est guidée par un certain nombre de référentiel, de recommandations pour la pratique clinique et de conférence de consensus, il est essentiel de suivre ces avis rédigés par des experts, eux-mêmes guidés par « *l'evidence based medicine* ». Afin de répondre au mieux aux critères définis par les recommandations, on peut mettre en place une démarche d'amélioration des pratiques. C'est pour cette raison que la mise en place de dispositifs d'évaluation des pratiques professionnelles occupe une part de plus en plus importante au sein des services. Le but est de mettre en évidence d'éventuelles erreurs de pratique afin de pouvoir envisager des mesures de correction.

C'est dans cette logique que s'inscrivait cette étude, à savoir réaliser un travail de type « EPP ». Malheureusement, faute de ne pas avoir établi des objectifs clairs dès le début, nous n'avons pas organisé le recueil de données tel qu'il est nécessaire de le faire pour la réalisation d'une EPP. En effet, celle-ci doit consister en l'analyse des pratiques professionnelles en référence à des recommandations et surtout selon une méthode élaborée ou validée par l'HAS (la Haute Autorité de Santé). Le programme doit comporter obligatoirement la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration des pratiques. Les guides, méthodes et éventuellement aide à la mise en place d'une EPP sont disponibles sur le site de l'HAS[65]. Les critères d'évaluation et d'amélioration des pratiques reposent sur des objectifs de qualité à atteindre. Des critères d'évaluations sont définis et mis en place, ceux-ci représentent les éléments les plus concrets permettant de voir si les objectifs sont atteints.

Dans notre étude, nous avons pour objectif de mettre en place un protocole d'insulinothérapie au sein d'un service de réanimation, afin de répondre aux critères définis dans les recommandations de 2009. Par ailleurs, cette action d'amélioration était évaluée afin de voir s'il existait une répercussion favorable ou non sur le contrôle glycémique des patients hospitalisés dans ce secteur. Si nous avions voulu répondre aux normes nécessaires pour réaliser l'EPP, il aurait fallu, entre autre, créer un audit ciblé au sein du service, avec la réalisation de questionnaires destinés au personnel médical et paramédicale, mais également définir des critères de jugements, définir un chemin clinique et enfin rentrer dans une boucle alternant évaluation et amélioration des pratiques.

B. RESULTATS ET LIMITES DE L'ETUDE

Les résultats de cette étude, visant à comparer l'évolution des profils glycémiques des patients hospitalisés en réanimation chirurgicale Picard, après mise en place d'un protocole d'insulinothérapie, ne retrouvent pas d'amélioration significative de l'équilibre glycémique des patients bénéficiant du protocole que nous attendions. Cependant, il est important de signaler que ce travail comporte de nombreuses limites.

Le nombre de patients est faible. En effet, on compare deux groupes de 89 patients, pour un total de 4 mois de dossiers d'hospitalisation. De plus, lorsqu'on étudie les patients « graves », qui sont ceux qui justifient le plus du contrôle glycémique, l'échantillon passe de 178 à seulement 88 sujets étudiés. Même si les objectifs sont très différents, on est loin des échantillons beaucoup plus importants que l'on observe dans les grandes études. La première étude de Louvain concernait, en effet, un échantillon de 1548 patients.

Un autre problème concerne l'analyse statistique. En effet, nous n'avons pas consulté les statisticiens avant de commencer le recueil de données. De ce fait, aucun calcul de puissance n'a été réalisé au préalable, le bénéfice attendu n'a pas été défini, le risque d'erreur relatif alpha

consenti n'a pas été estimé et le nombre de sujets nécessaires n'a pas été évalué. Ceci représente une réelle limite concernant l'interprétation de « p ».

Lorsque l'on compare les populations avant et après la mise en place du protocole, on constate des différences démographiques entre les deux groupes pouvant induire des biais. Comme il a déjà été dit, la plus importante concerne l'utilisation d'amines. En effet, la seconde série représentait un groupe de patients plus graves, avec une plus grande proportion de traitement par amines vasopressives (24,7 vs 37,1% ; $p=0,07$), ainsi qu'une majoration du score d'IGS II moyen (14,7 vs 16,8 ; $p=0,09$) et possède une proportion plus importante de patients traités par corticoïdes et ventilés de façon mécanique plus de 24 heures. Ainsi, on observe plus de patients classés dans la sous-catégorie dite « grave » dans la seconde série (43,8% vs 55,1% ; $p=0,17$). Mis bout à bout, la somme de cet ensemble de marqueurs de gravité n'est pas négligeable. On sait, par ailleurs, que la gravité et le traitement par amines majorent le diabète de stress[64]. De plus, on constate une plus grande utilisation de l'alimentation parentérale dans le second groupe (49,4 vs 41,6% ; $p=0,29$), alors qu'il s'agit d'un critère de risque de déséquilibre glycémique. En effet, dans une méta-analyse réalisée par Gramlich et al. en 2004, comparant l'influence du type d'alimentation (entérale vs parentérale) sur 13 études, on retrouvait une augmentation de l'incidence d'événements indésirables de type infectieux et d'hyperglycémie dans la population alimentée de façon parentérale[66]. Ce point est également souligné dans les recommandations européennes sur les bonnes pratiques en alimentation parentérale rédigées par l'ESPEN (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) en 2009[67]. Il s'agit donc d'un réel problème pour l'interprétation des résultats, car cela pourrait masquer de réels résultats favorables. D'ailleurs, lorsqu'on regarde les complications, on remarque moins de complications dans la première série (68,5 vs 57,3%) et plus de décès dans la seconde (7,9 vs 13,5%).

Il est intéressant de constater que la seule réelle donnée statistiquement significative entre les deux séries, c'est l'augmentation de la moyenne du nombre de contrôles glycémiques (5,5 vs 6,5 glycémies par jour d'hospitalisation), ce qui semble indiquer que les patients seraient plus surveillés dans la seconde série. Pourtant, on ne retrouve pas d'amélioration significative de l'équilibre glycémique dans ce groupe de patients. De façon parallèle, on ne constate pas

d'augmentation significative des doses d'insulines utilisées après la mise en place du protocole d'insulinothérapie (34,2 vs 38,8 ui/jour ; $p=0,44$). Ces chiffres sont relativement similaires à ceux retrouvés dans les groupes « traitement conventionnel » de nombreuses études, comme dans la première étude de Louvain[3] où on avait une consommation d'insuline journalière égale à 33ui/j, et dans l'étude d'Arabi et al de 2008[44] où celle-ci se chiffrait à 31,4ui/j. Par contre, dans ces mêmes travaux, lorsque les auteurs appliquaient un protocole d'insulinothérapie intensive, ces chiffres passaient respectivement à 71 et 71,2ui/j. Le fait que dans notre étude le chiffre d'insuline journalière n'évolue pas peut être lié à une cible moins stricte que dans la littérature (cible inférieure à 1,5g/l dans notre protocole, contre 1,1g/l dans les études de Louvain et Arabi et al), mais également au fait que le protocole n'a pas toujours été appliqué de façon rigoureuse. Ce point est particulièrement important, car durant le relevé des données, plus d'une fois, on a pu constater que des hyperglycémies importantes n'entraînaient pas toujours une adaptation posologique de l'insuline comme préconisée dans le protocole. Ce constat était plus fréquemment fait chez des patients ayant de fortes doses, ce qui pourrait être expliqué par la crainte persistante de l'hypoglycémie de la part de l'équipe infirmière. Ce détail n'a pas été relevé lors du recueil de données et il aurait été intéressant de le quantifier. Peut-être que si nous avions suivi une démarche d'EPP, un contrôle d'une bonne application du protocole aurait été réalisé de façon plus méticuleuse. Par ailleurs, il aurait été utile de mettre en place une feuille d'émargement lors de la séance de présentation et d'éducation concernant le nouveau protocole afin de connaître le taux de participation de l'équipe médicale et paramédicale.

L'analyse visant à comparer les populations de patients « graves » de la première et de la deuxième série était intéressante. En effet, il s'agit des patients les plus à risque de développer un diabète de stress et donc ceux qui devraient le plus profiter de la mise en place d'un protocole d'insulinothérapie. Malheureusement, nous n'avons pas réussi à démontrer le bénéfice attendu chez ces patients. Le nombre de sujets étant relativement faible, même si le recueil s'est fait initialement de façon à obtenir autant de patients dans chaque série (89), lorsqu'on isole les patients « graves », on obtient deux groupes de taille différente. En effet on compare 39 patients « graves » de la série 1 avec 49 patients de la série 2. De plus, toujours dans la comparaison des sous-groupes de patients « graves », on se retrouve à comparer deux populations qui diffèrent sur d'autres points :

- Sexe ratio différent : 61,5% d'hommes dans la première série, 77,6% dans la seconde.
- Patients dyslipidémiques : 15,4% dans la première série, 34,7% dans la seconde.
- Patients sous amines : 56,4% dans la première série, 67,3% dans la seconde.
- Score d'IGS II différent : 42,6 de moyenne dans la première série, 48 dans la seconde.
- Augmentation de la mortalité : 15,4% dans la première série, contre 22,4% dans la seconde.

Ces trois derniers points sont des indicateurs de gravité et donc des facteurs de risques de désordres glycémiques. Même si les différences retrouvées entre ces deux groupes n'est pas significative, leur importance ainsi que leur association fait qu'il faut malgré tout les prendre en compte lors de notre analyse.

Une autre limite de notre étude réside dans la façon de recueillir les données. En effet, plusieurs points sont à noter :

- Nous avons recueilli certains paramètres de gravité de façon binaire, peut-être aurait-il fallu, par exemple, noter la durée de traitement par amines ou la dose totale utilisée.
- D'autre part, lorsqu'un traitement par épuration extra-rénale était nécessaire, on le relevait de façon systématique, même chez les patients dialysés chroniques, alors qu'il paraît évident que la valeur pronostique est différente lorsque la défaillance rénale apparaît de façon aiguë par rapport à une atteinte chronique.
- On notait également l'utilisation des apports glucosés intra-veineux, or le soluté utilisé de façon préférentielle contient du glucose. On se retrouve donc avec un pourcentage proche ou égal à 100% dans toutes les séries étudiées. Ce paramètre n'est donc pas utilisable. Il aurait été plus intéressant de quantifier ces apports, afin de savoir si ceux-ci étaient adaptés. En effet, durant la phase aiguë, il est recommandé de limiter les apports glucosés intra-veineux en réanimation à 100

grammes/24 heures et la quantité totale d'hydrates de carbone (entérale et parentérale) ne doit pas dépasser 200 grammes/24 heures[4].

- Concernant le compte calorique, on constate que celui-ci était respectivement de 17,6 et 17,5 kcal/kg/jour dans la première et deuxième série de patients étudiés. Lors de la première étude de *Van den Berghe*, on avait des apports plus importants (19,1 kcal/kg/jour dans le groupe traité de façon conventionnel et 18,5 dans le groupe intensif)[3]. Nous avons réalisé ce compte sur la totalité du séjour, puis moyenné sur le poids du patient et sur la durée d'hospitalisation afin d'obtenir un chiffre en kcal/kg/jour. Cependant, le premier et le dernier jour d'hospitalisation étaient comptés comme complet, alors que cela est rarement le cas. De ce fait, le compte calorique peut être sous-estimé. Malgré tout, il n'y a pas de différence sur les apports caloriques entre les différents groupes de patients étudiés, donc cela ne doit pas entraîner de conséquences sur l'interprétation des résultats.

Par ailleurs, on peut soulever l'hypothèse que si nous ne retrouvons pas d'amélioration de l'équilibre glycémique chez nos patients après la mise en place d'un protocole d'insulinothérapie, c'est peut-être lié au fait que celui-ci n'est pas plus efficace que l'ancienne façon de procéder. Le temps passé dans l'intervalle thérapeutique est d'environ 70% avant et après mise en place de ce protocole, même chez les patients « graves ». Ce pourcentage n'était pas si mauvais, en effet les investigateurs de NICE-SUGAR ont rapporté un temps dans la cible faible, de l'ordre de 40%[52].

Enfin, il est important de souligner que le protocole d'insulinothérapie était mis en place dans le service afin de respecter les recommandations. On remarque que celui-ci est d'une aide précieuse pour le personnel infirmier, notamment chez les plus jeunes qui n'ont pas l'habitude de gérer un tel traitement et qui apprécient d'avoir une conduite à tenir en cas de désordre glycémique.

C. PERSPECTIVES

Même si les résultats que nous retrouvons ne sont pas aussi favorables que ceux que nous attendions, cette étude mérite d'être recontrôlée.

En effet, le protocole d'insulinothérapie est à présent en place dans le service de réanimation chirurgicale Picard, mais on ne sait pas réellement si celui-ci a été bien compris et respecté. En effet, lorsqu'on regarde le temps passé dans l'intervalle thérapeutique avant et après mise en place du protocole, on ne constate qu'une faible différence (73,9% des glycémies du premier groupe, versus 75,6% des glycémies du second groupe), y compris dans l'échantillon de patients dit « graves » (68,1% des glycémies avant protocole versus 71,8% après). On pourrait donc réaliser une EPP afin de cibler d'éventuelles erreurs, les corriger et vérifier secondairement l'efficacité des mesures correctives. Ce travail devra être réalisé de façon conjointe avec les épidémiologistes, afin de définir une méthodologie rigoureuse.

Notre présente étude pourrait être alors utilisée. En effet, nos résultats ainsi montrés lors d'une formation destinée au personnel médical et paramédical pourraient peut-être leur donner une certaine motivation et ainsi les faire plus facilement adhérer au protocole. Cette formation serai réalisée de la façon la plus exhaustive possible avec un émargement. Par ailleurs, une évaluation du respect du protocole en cours d'application serait ensuite réalisée.

Enfin, on peut souligner le fait qu'un protocole d'insulinothérapie est difficile à respecter. En effet, celui-ci induit une surcharge en soins infirmiers assez importante. Une solution intéressante serait de s'intéresser aux protocoles informatisés qui semblent prometteurs[51]. Un exemple déjà cité est celui appelé CGAO, protocole sous forme de logiciel, calculant la dose d'insuline en fonction d'un nombre important de paramètres, incluant l'homme dans la boucle[58]. L'évaluation prochaine d'un logiciel permettant de calculer la dose d'insuline est en prévision au sein du service. Son utilisation est, en effet, possible depuis l'acquisition d'ordinateurs dans chaque chambre. Une nouvelle étude pourrait être alors réalisée afin d'évaluer son efficacité et sa sûreté.

VI. CONCLUSION

L'insulinothérapie au sein d'un service de réanimation n'est pas un traitement facile à gérer. La cible idéale de glycémie reste aujourd'hui débattue. Les recommandations de 2009 ne permettent malheureusement pas d'apporter toutes les réponses aux questions des praticiens. Cependant, il est clairement admis qu'un protocole d'insulinothérapie doit être utilisé dans une unité de réanimation et qu'une glycémie supérieure à 1,8g/l peut être délétère chez des patients critiques.

Grâce à notre étude, le service de réanimation chirurgicale Picard du CHU de Nancy Brabois utilise à présent un protocole respectant les recommandations. Même si son bénéfice n'a pas pu être clairement démontré par notre étude, il reste néanmoins indispensable et sa présence au sein du service rassure et satisfait le personnel infirmier.

Un nouveau travail peut être nécessaire, afin de déterminer si celui-ci est bien respecté. Une EPP réalisée avec les médecins épidémiologistes serait alors la solution idéale, car elle permettrait de corriger d'éventuelles erreurs et d'estimer secondairement l'efficacité des mesures correctives faites.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Leonidou L, Michalaki M, Leonardou A, Polyzogopoulou E, Fouka K, Gerolymos M, et al. Stress-Induced Hyperglycemia in Patients With Severe Sepsis: A Compromising Factor for Survival. *The American Journal of the Medical Sciences* 2008;**336**(6):467-71.
2. Leonidou L, Mouzaki A, Michalaki M, DeLastic AL, Kyriazopoulou V, Bassaris HP, et al. Cytokine production and hospital mortality in patients with sepsis-induced stress hyperglycemia. *Journal of Infection* 2007;**55**:340-6.
3. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine* 2001;**345**(19):1359-67.
4. SFAR, SRLF. Recommandations formalisées d'experts. Contrôle de la glycémie en réanimation et en anesthésie. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2009;**28**:410-5.
5. Gunst J, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Le contrôle glycémique en réanimation, Recommandations formalisées d'experts. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2009;**28**:e209-e16.
6. Ichai C, Cariou A, Léone M, Veber B, Barnoud D, Le groupe d'expert. Recommandations d'experts. Contrôle de la glycémie en réanimation et en anesthésie. *Réanimation* 2009;**18**:470-6.
7. Reffet S, Thivolet C. Type 1 diabetes of the child and adult. *Revue du Praticien* 2007;**57**(1):71-8.
8. Grimaldi A. Type 2 diabetes of the adult. *Revue du Praticien* 2007;**57**(5):531-6.
9. Johnson KL. Cytotoxic Effects of Stress Induced Hyperglycemia. *Critical Care Alert* 2005.
10. Vriesendorp TM, DeVries JH, van Santen S, Moeniralam HS, de Jonge E, Roos YBWEM, et al. Evaluation of short-term consequences of hypoglycemia in an intensive care unit. *Critical Care Medicine* 2006;**34**(11):2714.
11. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *Journal of Pediatric* 2005;**146**(1):30-4.
12. Gore DC, Chinkes D, Heggors J, Herndon DN, Wolf SE, Desai M. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *The Journal of Trauma* 2001;**51**(3):540-4.
13. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;**99**(20):2626-32.
14. Norhammar A, Rydén L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999;**22**(11):1827-31.
15. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: A review of the literature. *The American Journal of medicine* 1995;**98**(1):75-84.
16. 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. *The annals of thoracic surgery* 1997;**63**(2):356-61.
17. Presutti E, Millo J. Controlling blood glucose levels to reduce infection. *Critical Care Nursing Quarterly* 2006;**29**(2):123-31.

18. 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. *The annals of thoracic surgery* 2000;**69**(2):667-8.
19. Said G, Goulon-Goeau C, Slama G, Tchobroutsky G. Severe early-onset polyneuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. A clinical and pathological study. *New England Journal of Medicine* 1992;**326**(19):1257-63.
20. Zarich SW. The role of intensive glycemic control in the management of patients who have acute myocardial infarction. *Cardiology Clinics* 2005;**23**(2):109-17.
21. Wade AO, Cordingley JJ. Glycaemic control in critically ill patients with cardiovascular disease. *Current Opinion in Critical Care* 2006;**12**(5):437-43.
22. Malmberg K, Norhammar A, Ryden L. Insulin treatment post myocardial infarction: the DIGAMI study. *Advances in experimental medicine and biology* 2001;**498**:279-84.
23. Norhammar A, Malmberg K, Ryden L, Tornvall P, Stenestrand U, Wallentin L. Under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *European heart journal* 2003;**24**(9):838-44.
24. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;**355**(9206):773-8.
25. Mishra R, Emancipator SN, Kern T, Simonson MS. High glucose evokes an intrinsic proapoptotic signaling pathway in mesangial cells. *Kidney international* 2005;**67**(1):82-93.
26. Morais C, Westhuyzen J, Pat B, Gobe G, Healy H. High ambient glucose is effect neutral on cell death and proliferation in human proximal tubular epithelial cells. *American journal of physiology Renal physiology* 2005;**289**(2):F401-9.
27. Lecomte P, Van Vlem B, Coddens J, Cammu G, Nollet G, Nobels F, et al. Tight perioperative glucose control is associated with a reduction in renal impairment and renal failure in non-diabetic cardiac surgical patients. *Critical Care* 2008;**12**(6):R154.
28. Ortiz A, Ziyadeh FN, Neilson EG. Expression of apoptosis-regulatory genes in renal proximal tubular epithelial cells exposed to high ambient glucose and in diabetic kidneys. *Journal of investigative medicine* 1997;**45**(2):50-6.
29. Gore DC, Chinkes DL, Hart DW, Wolf SE, Herndon DN, Sanford AP. Hyperglycemia exacerbates muscle protein catabolism in burn-injured patients. *Critical Care Medicine* 2002;**30**(11):2438-42.
30. Gore DC, Wolf SE, Herndon DN, Wolfe RR. Relative influence of glucose and insulin on peripheral amino acid metabolism in severely burned patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2002;**26**(5):271-7.
31. Bochicchio GV, Joshi M, Bochicchio K, Shih D, Meyer W, Scalea TM. Incidence and impact of risk factors in critically ill trauma patients. *World journal of surgery* 2006;**30**(1):114-8.
32. Collier B, Diaz J, Forbes R, Morris J, May A, Guy J, et al. The Impact of a Normoglycemic Management Protocol on Clinical Outcomes in the Trauma Intensive Care Unit. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2005;**29**:353-9.
33. Rovlias A, Kotsou S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 2000;**46**(2):335-42; discussion 42-3.
34. Wahl WL, Taddonio M, Maggio PM, Arbabi S, Hemmila MR. Mean Glucose Values Predict Trauma Patient Mortality. *The Journal of Trauma Injury, Infection, and Critical Care* 2008;**65**:42-8.
35. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;**32**(10):2426-32.
36. Kyle UG, Coss Bu JA, Kennedy CE, Jefferson LS. Organ dysfunction is associated with hyperglycemia in critically ill children. *Intensive Care Medicine*; **36**(2):312-20.

37. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998;**97**(17):1695-701.
38. Losser MR, Bernard C, Beaudeau JL, Pison C, Payen D. Glucose modulates hemodynamic, metabolic, and inflammatory responses to lipopolysaccharide in rabbits. *Journal of Applied Physiology* 1997;**83**(5):1566-74.
39. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003;**88**(3):1082-8.
40. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, Vander Perre S, Wouters PJ, Skogstrand K, et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients *The Journal of Clinical Investigation* 2005;**115**:2277-86.
41. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Critical Care Medicine* 2003;**31**:359-66.
42. Krinsley JS. Effect of an Intensive Glucose Management Protocol on the Mortality of Critically Ill Adult Patients. *Mayo Clinic Proceedings* 2004;**79**(8):992-1000.
43. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *New England Journal of Medicine* 2006;**354**(5):449-61.
44. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: A randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Critical Care Medicine* 2008;**36**(12):3190-7.
45. Preiser J-C, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Medicine* 2010;**36**(1):173-4.
46. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al for the German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *New England Journal of Medicine* 2008;**358**:125-39.
47. The NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY-S, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine* 2009;**360**(13):1283-97.
48. Griesdale DEG, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *Canadian Medical Association Journal* 2009;**180**(8):821-7.
49. Marik PE, Preiser J-C. Toward Understanding Tight Glycemic Control in the ICU. A Systematic Review and Metaanalysis. *Chest* 2009;**137**:544-51.
50. Morris AH, Orme J, Jr., Truwit JD, Steingrub J, Grissom C, Lee KH, et al. A replicable method for blood glucose control in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 2008;**36**(6):1787-95.
51. Krikorian A, Ismail-Beigi F, Moghissi ES. Comparisons of different insulin infusion protocols: a review of recent literature. *Current Opinion in Clinical Nutrition Metabolic Care* 2010;**13**(2):198-204.
52. Carli P, Martin C. Après Nice-Sugar : faut-il une autre étude sur le contrôle glycémique en réanimation ? *Annales Francaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2009;**28**:519-21.
53. Kaukonen K-M, Rantala M, Pettilä V, Hynninen M. Severe hypoglycemia during intensive insulin therapy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2009;**53**(1):61-5.

54. Taylor BE, Schallom ME, Sona CS, Buchman TG, Boyle WA, Mazuski JE, et al. Efficacy and safety of an insulin infusion protocol in a surgical ICU. *Journal of the American College of Surgeons* 2006;**202**(1):1-9.
55. Boord JB, Sharifi M, Greevy RA, Griffin MR, Lee VK, Webb TA, et al. Computer-based insulin infusion protocol improves glycemia control over manual protocol. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2007;**14**(3):278-87.
56. Dortch MJ, Mowery NT, Ozdas A, Dossett L, Cao H, Collier B, et al. A computerized insulin infusion titration protocol improves glucose control with less hypoglycemia compared to a manual titration protocol in a trauma intensive care unit. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2008;**32**(1):18-27.
57. Davidson PC, Steed RD, Bode BW, Hebblewhite HR, Prevosti L, Cheekati V. Use of a computerized intravenous insulin algorithm within a nurse-directed protocol for patients undergoing cardiovascular surgery. *Journal Diabetes Science and Technology* 2008;**2**(3):369-75.
58. Kalfon P, et al. Improvement of glycaemic control in critically ill patients with the software CGAO. *Intensive Care Medicine* 2007;**33**(2):S54.
59. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Diabetes Care* 2009;**32**(6):1119-31.
60. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome EDJ, et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocrine Practice* 2004;**10**:77-82.
61. Preiser J-C, Perreaux J, Modanèse P, Sottiaux T, Devos P. Pratique du contrôle glycémique en réanimation et charge de travail infirmier. *Réanimation* 2009;**18**:538-43.
62. Devos P, Preiser J-C. Réalisation pratique du contrôle glycémique : les modalités de surveillance. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2009;**28**:e221-e4.
63. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A. Simplified acute physiological score for intensive care patients. *Lancet* 1983;**2**(8352):741.
64. Annetta MG, Cancia M, Soave M, Proietti R. Diabetic and nondiabetic hyperglycemia in the ICU. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2006;**17**:385-90.
65. Guide d'utilisation des méthodes d'EPP, critères d'évaluation et d'amélioration des pratiques. www.has-santefr.fr.
66. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK. Does Enteral Nutrition Compared to Parenteral Nutrition Result in Better Outcomes in Critically Ill Adult Patients? A Systematic Review of the Literature. *Nutrition* 2004;**20**:843-8.
67. Singer P, Berger M, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clinical Nutrition* 2009;**28**(387-400).

VIII. ANNEXES

ANNEXE 1 : PROTOCOLE D'INSULINOTHERAPIE

ANNEXE 2 : LE SCORE IGS II

ADMINISTRATION INTRA VEINEUSE DE L'INSULINE

1 - Objectifs

Maintenir les glycémies entre 0,80 et 1,50 g/l.

Ce protocole s'applique à tous les patients de l'unité de réanimation chirurgicale JM Picard exceptés :

- le patient bénéficiant d'une alimentation orale stricte
- le patient non porteur de voie veineuse
- prescription médicale différente
- postopératoire simple sans nutrition parentérale et sans antécédent de diabète

2 - Prélèvement sanguin

Chez tous les patients porteurs d'un KT artériel, le prélèvement sanguin sera réalisé sur le cathéter artériel et la glycémie sera mesurée soit sur les appareils à bandelette, soit sur la machine à gaz du sang.

Si le patient n'est pas porteur d'un KT artériel : faire un prélèvement capillaire sur la pulpe d'un doigt ou sur le lobe de l'oreille en utilisant les lancettes. La mesure de la glycémie est réalisée en utilisant la bandelette et l'appareil de mesure de la glycémie capillaire.

3 - Surveillance

- **glycémies horaires** jusqu'à ce qu'il y ait 3 valeurs **< 1,51 g/l**.
- puis espacer la surveillance à **toutes les 2 heures**.
- il convient de reprendre une **glycémie horaire** pour les patients instables (sous catécholamines).
- si la glycémie est **< 0,60 g/l** ou **> 4,00 g/l** ou s'il existe une **modification rapide de la glycémie** : réaliser une surveillance toutes les **30 minutes**.

4 - En cas de déplacement du patient

Lors d'un scanner ou d'une reprise chirurgicale : l'insuline et l'alimentation parentérale seront débranchées et une perfusion d'attente à base de glucose sera mise en place sauf consigne du réanimateur accompagnant le patient.

5 - Alimentation entérale

30 minutes après la mise en route de l'alimentation entérale : contrôler la glycémie.

A l'arrêt de l'alimentation : réduire le débit de l'insuline et revenir au débit précédant le branchement de la poche d'alimentation (sauf si celui-ci était > au débit actuel) et contrôler la glycémie 30 minutes plus tard.

6 - Traitement par l'insuline

- insuline de type **UMULINE®** diluée à 1 UI/ml avec du NaCl à 9‰ dans une seringue de 50 ml et administrée en pousse seringue électrique. Quand le débit devient > 12 UI/h : la concentration d'insuline à utiliser peut être augmentée à 2 UI/ml (bien le préciser sur l'étiquette et sur la feuille de surveillance horaire).
- l'insuline diluée est instable : il faut **changer les seringues toutes les 24 heures**.
- l'insuline doit être branchée sur un robinet 3 voies juste à l'entrée du cathéter veineux (minimum d'espace mort) et non sur une rampe loin du cathéter.

ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE DE L'INSULINE

7 - Introduction du traitement insulinaire

Pour tous les patients dont la glycémie est $> 1,50$ g/l

Si glycémie comprise entre	Débit insuline IV en PSE
1,51 - 1,80	0,5 UI / h
1,81 - 2,00	1 UI / h
2,01 - 2,50	3 UI / h
2,51 - 3,50	5 UI / h
3,51 - 5,00	Bolus de 5 UI IVD puis 5 UI / h en PSE
$> 5,00$	Bolus de 10 UI IVD puis 5 UI / h en PSE

8 - Adaptation de la posologie

a) si la glycémie est inférieure à 1,00 g/l

Débit antérieur d'insuline	0,5 à 3 UI/h	4 à 6 UI/h	7 à 9 UI/h	10 à 12 UI/h	13 à 15 UI/h	> 15 UI/h
$< 0,40$ g/l	Arrêt de l'insuline pdt 1 heure et administration de 2 ampoules de G30% (40 ml) ou 80 ml de RÉA-NuTRiflex					
0,40 à 0,60 g/l	Arrêt de l'insuline pdt 1 heure et administration d'une ampoule de G30% (20 ml) ou 40 ml de RÉA-NuTRiflex					
0,61 à 0,80 g/l	Arrêt de l'insuline pdt 1 h reprendre ensuite à un débit de 1 UI/h		Arrêt de l'insuline pdt 1 h reprendre ensuite à un débit de 2 UI/h		Arrêt de l'insuline pdt 1 h reprendre ensuite à un débit de 4 UI/h	
0,81 à 0,99 g/l	réduire de 1 UI/h	réduire de 2 UI/h	réduire de 4 UI/h	réduire de 6 UI/h	réduire de 8 UI/h	réduire de 10 UI/h

b) si la glycémie est comprise entre 1,01 g/l et 1,50 g/l

Débit antérieur d'insuline	0,5 - 5 UI/h	6 - 16 UI/h
1,01 - 1,50	Pas de modification si la glycémie précédente était dans l'objectif.	Pas de modification si la glycémie précédente était dans l'objectif.
	Si la glycémie baisse rapidement : réduire la posologie à 1 UI / h	Si la glycémie baisse rapidement : diviser la posologie par 2

c) si la glycémie est supérieure à 1,50 g/l

Débit antérieur	1 - 5 UI/h	6 - 10 UI/h	11 - 16 UI/h	> 16 UI/h
1,51 - 1,80	+ 1 UI/h si glycémie augmente par rapport au précédent contrôle, sinon poursuivre à la même dose. - 1 UI/h si la glycémie précédente était $> 2,50$ g/l		+ 2 UI/h si glycémie augmente par rapport au précédent contrôle, sinon poursuivre à la même dose. - 2 UI/h si la glycémie précédente était $> 2,50$ g/l	
1,81 - 2,50	+ 1 UI/h - 1 UI/h si la glycémie précédente était $> 3,00$ g/l	+ 2 UI/h	+ 3 UI/h	+ 4 UI/h - 2 UI/h si la glycémie précédente était $> 3,00$ g/l
2,51 - 3,50	Bolus de 3 UI IVD puis + 1 UI / h si la glycémie initiale a baissé rapidement : garder le même débit	Bolus de 3 UI IVD puis + 2 UI / h	Bolus de 5 UI IVD puis + 3 UI / h	Bolus de 5 UI IVD puis + 4 UI / h si la glycémie initiale a baissé rapidement : garder le même débit
3,51 - 5,00	Bolus de 5 UI IVD puis + 1 UI / h	Bolus de 5 UI IVD puis + 2 UI / h	Bolus de 10 UI IVD puis + 3 UI / h	Bolus de 10 UI IVD puis + 4 UI / h
$> 5,00$	alerte médicale			

Le score IGS II

L'indice de gravité simplifié (IGS) ou Simplified Acute Physiology Score en anglais est un système simplifié d'évaluation de la sévérité des patients admis en service de réanimation. La première version du score IGS a été créée d'une critique du premier système APACHE (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation)[63] puis a été mise à jour par des méthodes statistiques afin de corrélérer les variables du score à la mortalité hospitalière.

L'IGS II est calculé à partir de paramètres, cotés entre 1 à 26 points, à partir des données les plus péjoratives survenant au cours des 24 premières heures passées dans le service de réanimation. Il prend également en compte le type d'entrée : chirurgicale programmée, chirurgicale urgente ou médicale, et retient plusieurs facteurs de gravité préexistants à l'entrée, qui sont une maladie hématologique ou le sida, un cancer ou la présence de métastases.

La définition des paramètres s'est effectuée sur un panel de 13 152 malades de réanimation, originaires de 12 pays différents, dont les États-Unis et comprenant 137 unités de réanimation différentes. L'IGS II est le score de gravité le plus utilisé en France et en Europe.

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Âge (an)												≤ 40						40-59					60-69	70-74	75-79		> 80
FC (b · min ⁻¹)				40												120-159		> 160									
PAS (mmHg)		> 70						70-99				100-120		> 200													
T (°C)												< 39			> 39												
PaO ₂ /FIO ₂ Si VA/CPAP				< 100	100-99		> 200																				
Diurèse L · j ⁻¹			< 0,5						0,5-0,99			≥ 1															
Urée mmol · L ⁻¹ g · L ⁻¹												< 10 0,6					10-29,9 0,6-1,79				> 30 > 1,8						
Globules blancs /1 000			< 1,0									1,0-19,9			> 20												
Kaliémie mmol · ⁻¹										< 3		3,0-4,9			> 5												
Natrémie mmol · L ⁻¹								< 125				125-144	≥ 145														
HCO ₃ mmol · L ⁻¹							< 15			15-19		≥ 20															
Bilirubine mmol · L ⁻¹ mg · L ⁻¹												< 68,4 < 40				68,4-102				> 102 > 60							
Glasgow (points)	< 6	6 à 8				9 à 10						14-15															
Maladies chroniques																				Métastasés	Hématologie				sida		
Type d'admission												Chirurgie programmée					Médical		Chirurgie urgente								
Total																											

Variable IGS II	Définition de la variable
Âge	Au dernier anniversaire
Fréquence cardiaque (b · min⁻¹)	Noter la valeur la plus anormale pendant les 24 premières heures (bradycardie ou tachycardie) l'arrêt cardiaque (11 points) la tachycardie (> 160) (7 points), exemple Si AC + tachycardie < 160 : compter 11 points
Pression artérielle systolique	Si la PAS varie de 60 à 205 mmHg : compter 13 points (correspondant à une PAS de 60)
Température centrale	Tenir compte de la température la plus élevée
Rapport PaO₂/FIO₂	Prendre la valeur la plus basse du rapport Si le malade n'est ni ventilé, ni sous CPA : compter 0
Débit urinaire	Si le malade ne reste pas 24 heures, noter la diurèse totale observée pendant la durée de séjour et extrapoler la diurèse de 24 heures (exemple : 1 L en 8 heures, 3 L en 24 heures)
Urée sanguine	Prendre la valeur la plus élevée en mmol · L ⁻¹ ou g · L ⁻¹
Globules blancs	Prendre la valeur la plus anormale (haute ou basse). Diviser les chiffres donnés par 1000 (exemple : 22 000 blancs = 22 et 900 blancs = 0,9)
Kaliémie- Natrémie - HCO₃⁻	Prendre la valeur la plus anormale haute ou basse en mmol · L ⁻¹
Bilirubinémie	Prendre la valeur la plus anormale haute ou basse en mmol · L ⁻¹
Score de Glasgow	Noter la valeur la plus haute en mg · L ⁻¹ ou en µmol · L ⁻¹
Type d'admission	Prendre la valeur la plus basse des 24 heures, avant sédation Si le patient est sédaté, prendre le score estimé avant la sédation, par l'interrogatoire ou les données de l'observation
Sida	Malade chirurgical : malade opéré, dans la semaine qui précède ou suit l'admission Malade programmé : malade dont l'intervention chirurgicale est prévue au moins 24 heures avant l'opération Malade non programmé : malade dont l'intervention chirurgicale n'était pas prévue 24 h avant l'opération
Hémopathies malignes	Malade HIV+ avec manifestations cliniques comme pneumocystose, Sarcome de Kaposi, lymphome, tuberculose ou infection à toxoplasma
Cancers métastasés	Lymphome, leucémie aiguë, myélome multiple Prouvés par chirurgie, scanographie ou autre méthode

VU

NANCY, le 28 septembre 2010

Le Président de Thèse

Professeur Cl. MEISTELMAN

NANCY, le 28 septembre 2010

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation,

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 1^{er} octobre 2010

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RESUME DE LA THESE :

L'équilibre glycémique, au sein d'un service de réanimation, permet de diminuer un certain nombre de complications. Même si l'intérêt d'un contrôle glycémique strict avec une cible entre 0,8 et 1,1 g/l reste à l'heure actuelle encore débattu, il est recommandé depuis 2009 d'avoir une cible inférieure à 1,8 g/l chez tous les patients de réanimation. Egalement dans les recommandations, ce traitement nécessite l'utilisation d'un protocole écrit de service.

Nous avons réalisé une étude de pratique au sein du service de réanimation chirurgicale Picard, afin d'évaluer l'équilibre glycémique des patients hospitalisés dans ce secteur. Puis, dans un deuxième temps, nous avons mis en place un protocole d'insulinothérapie fidèle aux recommandations. L'objectif principal de cette étude était de voir si la mise en place de ce protocole permettait d'améliorer l'équilibre glycémique des patients hospitalisés en réanimation.

178 patients étaient étudiés, 89 avant et 89 après la mise en place du protocole d'insulinothérapie. Les résultats n'ont pas montré statistiquement d'amélioration de l'équilibre glycémique après la mise en place du protocole, même chez les patients les plus graves (amines, ventilation mécanique, dialyse ou corticoïdes). Cependant, cette étude présentait de nombreuses limites. Il serait intéressant de réaliser une nouvelle étude, conjointement avec les statisticiens, afin de déterminer le nombre de sujets nécessaires, et d'autre part d'effectuer une meilleure éducation du personnel sur l'application du protocole conformément aux règles de l'EPP.

TITRE EN ANGLAIS: Practice Study: Glycemic control and implementation of an insulin infusion protocol in a surgical intensive care unit

THESE DE SPECIALITE — ANNEE 2010

MOTS CLES : contrôle glycémique – protocole d'insulinothérapie – réanimation – respect des recommandations – étude de pratique

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex