

Mise au point

Modalités pratiques de l'insulinothérapie en réanimation

Intensive insulin therapy in the ICU in practice

V. Maxime, D. Annane*

Hôpital Raymond-Poincaré, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

Disponible sur internet le 06 octobre 2006

Résumé

L'hospitalisation en réanimation, quel que soit le motif, s'accompagne fréquemment d'un état d'hyperglycémie. Cette hyperglycémie de stress s'explique dans un premier temps, par une augmentation des hormones de contre-régulation, notamment les catécholamines, le glucagon et le cortisol. Ensuite, s'installe un état d'insulinorésistance dont les mécanismes potentiels impliquent une inhibition de la translocation du transporteur GLUT 4 vers la membrane cellulaire, induite en partie par les cytokines pro-inflammatoires. La prise en charge de cette hyperglycémie fait actuellement débat. De nombreuses études, aux résultats contradictoires ont en effet été menées, incluant des patients en postinfarctus myocardique, en phase aiguë d'un accident vasculaire cérébral, en postopératoire de chirurgie ou encore des patients de réanimation polyvalente. En effet, une glycémie supérieure à 2 g/dl s'associe à des complications, de type allongement de la durée de ventilation ou d'hospitalisation, risque majoré d'insuffisance rénale, d'infections, et surmortalité. À l'inverse, le maintien d'une normoglycémie chez les patients de réanimation expose au risque d'hypoglycémie grave, pouvant compromettre les bénéfices potentiels. Des études complémentaires sont en cours, pour aider à une meilleure prise en charge des patients de réanimation, tenant compte à la fois du motif d'hospitalisation et de la gravité de la pathologie. Dans l'attente des résultats de ces essais, il est recommandé de maintenir la glycémie à un niveau inférieur à 2 g/l, voire inférieur à 1,5 g/l chez les patients septiques, et inférieur à 1,1 g/l chez les patients de réanimation chirurgicale en postchirurgie cardiaque. Le contrôle glycémique quel que soit le seuil nécessite l'utilisation d'algorithmes décisionnels et une équipe entraînée.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Critical illness associated hyperglycemia is a common problem in the intensive care unit. Its mechanisms are still unclear. The very early phase of critical illness induced stress is associated with exaggerated hormone response including high circulating levels of adrenaline, glucagon and cortisol. These hormones activate glycogenolysis and neoglucogenesis. Subsequently, insulin resistance develops within muscles, adipose and liver tissues contributing further the rise in the blood glucose levels. The mechanisms of the insulin resistance likely involve breakdown in GLUT 4 levels in cells as a consequence of pro-inflammatory cytokines induced down regulation of GLUT 4 gene transcription. Hyperglycemia with levels exceeding 2 g/l are very likely contributing to mitochondrial dysfunction and critical illness associated morbid-mortality. Tight control of glucose levels may then help improving ICU patients outcome. Nonetheless, the potential serious side effects associated with severe hypoglycemia should urge physicians to be cautious in managing patients with intensive insulin therapy. So far, except in selected surgical ICU patients, physicians should not target normo-glycemia and only avoid blood glucose to exceed 2 g/l. Ongoing clinical trials will help clarifying in the next future which category of ICU patients benefits more from normo-glycemia.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Réanimation ; Insuline ; Glucose

Keywords: Critical care; Insulin; Glucose

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Djillali.annane@rpc.aphp.fr (D. Annane).

1. Introduction

Les patients de réanimation présentent au cours de leur hospitalisation, en réponse à l'agression, de nombreux désordres, notamment métaboliques, dont il est difficile de dire s'il s'agit de mécanismes adaptatifs, ou pathologiques. Il est habituel de considérer que l'évolution des taux circulants des principales hormones suit une courbe biphasique. Lors de la phase aiguë, on observe une augmentation des concentrations hormonales plasmatiques, de durée variable selon le système hormonal et la nature du stress. Secondairement, ces concentrations reviennent à leur valeur normale, ou parfois s'effondrent de façon plus ou moins transitoire. L'hyperglycémie est une perturbation métabolique quasi constante au cours du stress, comme l'avait démontré Claude Bernard dès 1877, au cours du choc hémorragique [1]. Considérée comme un mécanisme adaptatif, elle fut longtemps surveillée, tolérée, mais non traitée. La publication en 2001, par des chercheurs de l'université de Louvain, d'une réduction impressionnante du risque de décès des patients de réanimation chirurgicale dont la glycémie était maintenue entre 0,8 et 1,1 g/l a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les patients de réanimation [2].

2. Rappels physiopathologiques

2.1. Mécanismes de l'hyperglycémie

À la phase aiguë d'un stress tel qu'une chirurgie, un traumatisme ou un sepsis, les hormones de contre-régulation (glucagon, cortisol, *growth hormone* (GH), catécholamines) sont hypersecrétées pour tenter de maintenir l'homéostasie. Les cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine (IL)-1, IL-6, *Tumor necrosis factor- α* constituent les déterminants principaux de l'intensité de la réponse hormonale [3]. L'une

des conséquences majeures de l'hyperactivité hormonale, notamment de l'augmentation des concentrations plasmatiques d'adrénaline et de cortisol, est une hyperglycémie par stimulation de la glycolyse et de la néoglucogénèse.

Secondairement, s'installe une résistance à l'insuline qui va pérenniser « l'hyperglycémie de stress ». Les mécanismes de cette résistance à l'insuline ne sont pas clairs. La résistance hépatique à l'insuline se caractérise par une élévation de l'*IGF-binding protein-1* (IGFBP-1) proportionnellement à l'intensité du stress ; elle est donc corrélée au risque de décès [4]. L'insuline agit en se fixant à un récepteur membranaire, qui subit alors une autophosphorylation des sous-unités β [5]. S'en suit la phosphorylation d'IRS-1, substrat intracellulaire, qui à son tour induit l'activation de la PI3-kinase. Suite à cette cascade de phosphorylation, deux enzymes cytosoliques sont activées : Akt/ PKB et PKC, qui permettront la translocation de transporteurs du glucose depuis un pool intracellulaire vers la surface membranaire (Fig. 1). L'entrée du glucose dans la cellule se fait via ces transporteurs, dont on connaît à ce jour au moins quatre isoformes, notamment GLUT 1 et 4. L'entrée du glucose dans la cellule nerveuse se fait selon un gradient de concentration via les transporteurs GLUT 1 et 3, présents sur la barrière hémato-encéphalique. Dans d'autres tissus, tels les muscles squelettiques et le muscle cardiaque, l'entrée dans la cellule est régulée par les transporteurs GLUT 4, dépendants de l'insuline. Dans le diabète de type II, les mécanismes moléculaires de la résistance à l'insuline sont régulés par la voie de signalisation, IRS-1–PI3-kinases, également appelée « voie métabolique », qui influence également l'apoptose, la production de NO, et contrôle le métabolisme des glucides, lipides et protéines. Les mécanismes de la résistance à l'insuline au cours des états inflammatoires aigus sont vraisemblablement différents. L'administration d'endotoxine induit la production de TNF par les cellules musculaires et les adipocytes [6].

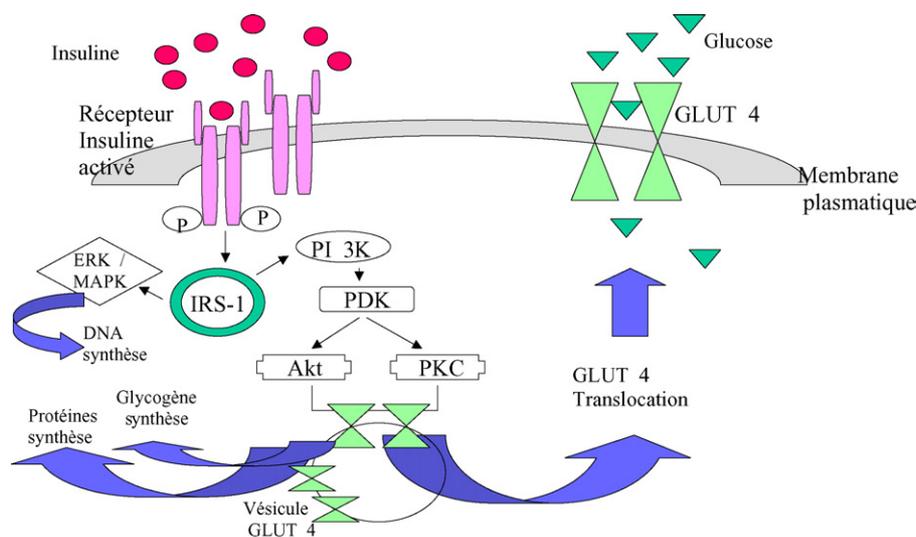


Fig. 1. Voies de signalisation de l'insuline.

L'insuline se fixe sur le récepteur membranaire, qui subit une autophosphorylation des sous-unités β . Par la suite : activations en chaîne : phosphorylation du substrat intracellulaire : IRS-1 (insuline récepteur substrat-1) ; activation de la PI3-kinase ; activation de deux enzymes cytosoliques AKT et PKC (protéine kinase C), permettant la translocation de transporteurs du glucose vers la surface membranaire. Entrée du glucose dans la cellule. Par ailleurs, activation d'autres voies métaboliques, à l'origine de la synthèse de glycogène et de protéines. Via IRS-1, activation de la voie des MAP-kinases, pour synthèse d'ADN.

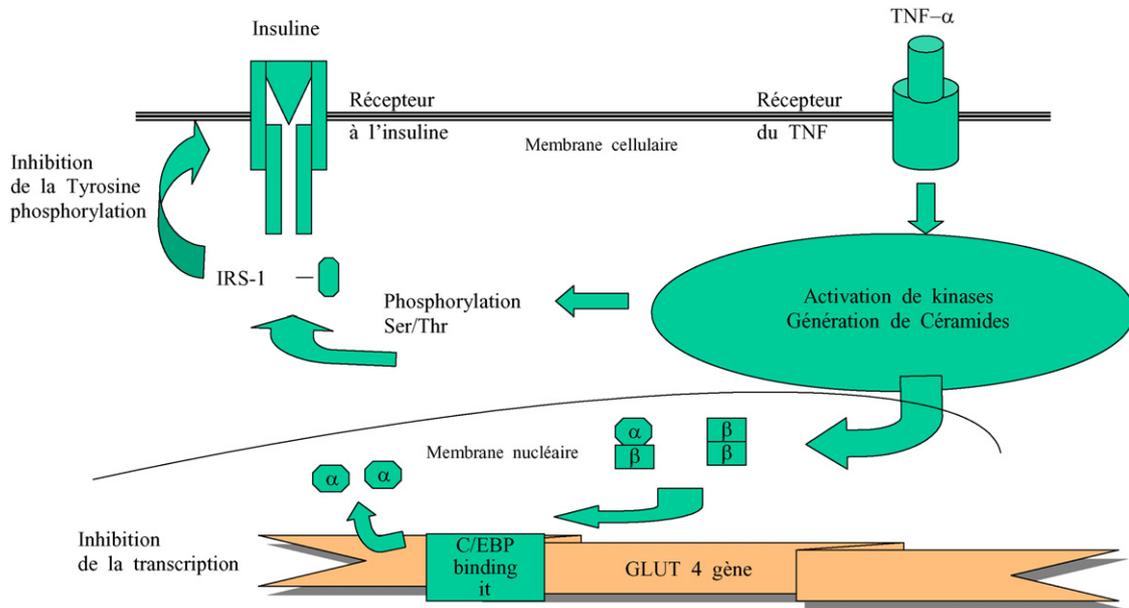


Fig. 2. Interaction du *tumour necrosis factor* alpha sur la transcription du gène codant pour GLUT 4.

La stimulation du TNF α au cours des processus inflammatoires entraîne une inhibition de la transcription du gène *GLUT 4*, via l'activation de kinases. Au plan cytosolique, ces kinases inhibent IRS-1, et donc inhibent l'autophosphorylation des tyrosines des sous-unités du récepteur de l'insuline.

L'augmentation brutale de la concentration de TNF conduirait au blocage de la transcription du gène codant pour GLUT 4 (Fig. 2). Ainsi, la translocation vers la membrane cellulaire de GLUT 4 serait inhibée, empêchant l'entrée du glucose dans les cellules musculaires mais aussi au niveau d'autres tissus [7]. Des travaux utilisant des souris génétiquement modifiées et déficientes, soit pour le récepteur à l'insuline, soit pour le GLUT 4 ont démontré que la résistance à l'insuline induite par l'endotoxine est régulée par GLUT 4, et est indépendante du récepteur à l'insuline [8].

2.2. Conséquences de la résistance à l'insuline

L'hyperinsulinémie est source d'action mitogène sur certains types cellulaires, par la voie des MAP kinases, via Erk-1 et 2, notamment sur les cellules musculaires lisses artérielles, à l'origine du phénomène d'athérosclérose [9]. Dans les états inflammatoires aigus, l'effet de l'hyperinsulinémie n'est pas connu. Elle est considérée comme une réponse adaptative potentiellement bénéfique pour les tissus insulino-résistants. Du fait de cette résistance à l'insuline, le glucose est dévié de façon préférentielle vers les tissus non dépendants de l'insuline tels que le système nerveux central, et les tissus inflammatoires, où le glucose sera utilisé comme substrat de la réparation tissulaire [10].

Les mécanismes physiopathologiques par lesquels l'hyperglycémie contribuerait au mauvais pronostic des états inflammatoires aigus sont mal connus [11]. De nombreux médiateurs pro-inflammatoires provoquent une surexpression des transporteurs GLUT 1 et GLUT 3 à la surface des cellules endothéliales, épithéliales, des neurones ou encore des astrocytes, rendant ainsi ces cellules plus sensibles à l'entrée du glucose. En revanche, cette surcharge cellulaire en glucose ne s'observe pas au

niveau des cellules musculaires squelettiques et cardiaques qui dépendent de GLUT 4. L'augmentation intracellulaire de glucose s'accompagne d'une augmentation des concentrations de radicaux libres produits par les réactions glycolytiques et de phosphorylation oxydative. Les superoxydes interagissent avec le NO pour former des peroxy-nitrites qui à leur tour interagissent avec les complexes I et IV de la chaîne d'oxydation mitochondriale, la *manganese superoxyde dismutase*, le GAPDH et les canaux ioniques voltage dépendant. Ces réactions aboutissent à l'arrêt de l'oxydation mitochondriale et pourraient contribuer aux défaillances d'organes.

3. Objectifs glycémiques en réanimation

3.1. Pourquoi s'intéresser au contrôle glycémique ?

À ce jour, il n'est pas possible de faire abstraction du contrôle glycémique lors de la prise en charge des patients de réanimation, même s'il n'est toujours pas défini de seuil glycémique optimal, et même si l'influence du déséquilibre glycémique sur la morbidité n'est pas définitivement établie. En effet, l'hyperglycémie, compliquant les états inflammatoires aigus, est un facteur favorisant des infections, des polyneuropathies de réanimation, de la dysfonction myocardique, de la sévérité de l'insuffisance rénale, de la durée de ventilation et d'hospitalisation. Elle semble également associée à une surmortalité dans l'infarctus du myocarde [12,13], les accidents vasculaires neurologiques [9,14], les patients de réanimation [9,11,14], bien que ces résultats soient discutés par d'autres [15]. En effet, dans cette dernière étude observationnelle, incluant 1506 patients, l'hyperglycémie des 24 premières heures d'hospitalisation ne ressort pas comme facteur de risque de mortalité.

3.2. Quels seuils glycémiques ? Pour quels patients ?

Le seuil glycémique au-delà duquel on définit le diabète est de 1,26 g/l à deux reprises, à jeun. Le concept de contrôle glycémique a été développé en cardiologie dans les années 1960, notamment pour le traitement des patients en postinfarctus. L'objectif thérapeutique était le maintien d'une glycémie entre 1,26 à 1,96 g/l. L'étude DIGAMI, étude multicentrique portant sur 620 malades diabétiques à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde, a montré une réduction significative de la mortalité de 26 à 19 % par le contrôle de la glycémie entre 1,26 et 1,96 g/l obtenu par la perfusion de glucose, d'insuline et de potassium [12]. Les bénéfices de l'insuline seraient liés à une majoration de la glycolyse dans les cardiomyocytes et une redistribution des acides gras vers les adipocytes, réduisant la consommation en oxygène du myocarde. Ces résultats n'ont toutefois pas été confirmés dans deux larges études multicentriques récentes. L'étude CREATE – ECLA consistait en 24 heures de perfusion de glucose, insuline, potassium versus un traitement standard, chez 20201 patients. Elle ne montre pas de différence en termes de mortalité à 30 jours, de choc cardiogénique, de récurrence d'infarctus ou d'insuffisance cardiaque [16]. L'étude DIGAMI 2, s'adressant uniquement à des patients diabétiques, ne retrouve pas non plus de bénéfice en terme de mortalité du contrôle glycémique strict. Les 1253 patients inclus bénéficiaient, soit d'une insulinothérapie intensive puis contrôle strict à long terme, soit d'une insulinothérapie puis contrôle standard, soit d'un traitement classique [17]. La différence de résultats entre l'étude DIGAMI et les études DIGAMI 2 et CREATE - ECLA tient, peut-être, au fait que la prise en charge de l'infarctus et sa mortalité ont considérablement diminuées dans la période de dix ans qui sépare ces études.

En réanimation, la publication du groupe de Louvain a lancé la controverse sur le caractère adaptatif de l'hyperglycémie, et sur la nécessité de son contrôle [2]. Cette étude randomisée, menée sur 1548 patients de réanimation sous ventilation mécanique, en postopératoire principalement de chirurgie cardiaque, a montré une réduction de mortalité associée au contrôle glycémique strict entre 0,8 et 1,1 g/l par rapport au maintien de la glycémie entre 1,8 et 2,15 g/l (8,0 versus 4,6 %, $p = 0,04$). Le bénéfice du contrôle strict de la glycémie est a priori plus important pour les patients requérant une réanimation prolongée au-delà de cinq jours (mortalité de 20,2 versus 10,6 %, $p = 0,005$). Dans cette étude, la stratégie de contrôle strict de la glycémie est aussi associée à une amélioration de la morbidité avec une réduction du nombre de septicémies de 46 %, du nombre d'épisodes d'insuffisance rénale requérant une dialyse ou hémofiltration de 41 %, du nombre de transfusions sanguines de 50 %, du nombre de polyneuropathies de réanimation de 44 %, et une réduction sensible de la durée de ventilation mécanique et de la durée d'hospitalisation. Une seconde étude du groupe de Louvain, menée dans les mêmes conditions, mais s'intéressant cette fois à 1200 patients « tout venant » de réanimation médicale, ne confirme pas complètement les bénéfices observés sur la population de patients de

réanimation chirurgicale [18]. En effet, l'analyse en intention de traiter sur l'ensemble de la population, ne montre pas de bénéfice significatif sur la mortalité hospitalière du contrôle glycémique strict (37,3 versus 40 %). Les analyses en sous-groupes, définis selon la durée de séjour, montrent une surmortalité chez les patients dont la durée de réanimation est inférieure à trois jours, alors que pour les patients nécessitant une réanimation plus longue, le traitement par insulinothérapie intensive réduit la mortalité de 52,5 à 43 %. En ce qui concerne la morbidité, le bénéfice du contrôle glycémique strict semble non lié à la durée de séjour. En effet, il est constaté une prévention des lésions rénales, une réduction de la durée de sevrage ventilatoire, de la durée du séjour en réanimation et hospitalière. Les mécanismes par lesquels le contrôle strict de la glycémie influence le pronostic des patients de réanimation ne sont pas clairs. L'analyse multivariée sur la cohorte de patients de réanimation chirurgicale de l'étude de Louvain suggère que le bénéfice est lié au niveau de contrôle glycémique et non à la dose d'insuline [19]. Une étude observationnelle réalisée sur 531 patients consécutifs de réanimation chirurgicale corrobore cette hypothèse [13]. Une étude expérimentale récente sur un modèle de lapins brûlés confirme également l'importance de la normoglycémie par rapport aux seuls effets de l'insuline pour la prévention de la toxicité du glucose [20]. Dans cette étude, quatre groupes d'animaux ont été étudiés, deux groupes normoglycémiques avec ou sans hyperinsulinémie, et deux groupes hyperglycémiques avec ou sans hyperinsulinémie. La mortalité des animaux normoglycémiques est significativement réduite quel que soit le niveau d'insuline. De la même façon, les fonctions endothéliale, hépatique et rénale étaient améliorées par la normoglycémie indépendamment des concentrations d'insuline.

Dans les deux études du groupe de Louvain, les objectifs glycémiques étaient beaucoup plus stricts que dans les études menées en cardiologie : entre 0,8 à 1,1 g/l, correspondant à des glycémies « normales » de sujets ambulatoires [2,18]. Le risque d'hypoglycémie (glycémie < 4,0 g/dl) est important, et les conséquences difficiles à prédire d'autant plus que les manifestations cliniques, peu spécifiques chez les sujets de réanimation, n'en facilitent pas le diagnostic. La prévalence de ces complications hypoglycémiques est de l'ordre de 7 à 10 % pour une stratégie visant le maintien de la glycémie entre 0,8 et 1,1 g/l [2,18]. La mortalité attribuable à ces accidents hypoglycémiques est elle aussi difficile à établir. Leur prévalence et leur pronostic sont d'autant plus importants qu'il existe une défaillance rénale ou hépatique. Plusieurs études sont en cours et devraient permettre de clarifier le rapport bénéfice/risque d'un contrôle glycémique strict tel que proposé par l'équipe de Louvain (0,8 à 1,1 g/l). Deux d'entre elles, l'étude allemande VISEP (sepsis sévère) et l'étude européenne GLU-CONTROL, ont été interrompues prématurément en raison d'une plus forte prévalence d'accidents hypoglycémiques graves dans le bras expérimental, et d'une surmortalité associée aux événements hypoglycémiques. Toutefois, aucune de ces études n'est pour l'instant publiée. Aussi, il n'est pas possible d'analyser les différences de tolérance ou d'efficacité de la stratégie de contrôle strict de la glycémie entre ces études

« négatives » et les études « positives » publiées par l'équipe de Louvain. Une troisième étude, toujours en cours, l'essai multicentrique NICE - SUGAR (*normoglycemia in intensive care evaluation and survival using glucose algorithm regulation*), conduite en Australie, Nouvelle Zélande et au Canada a pour objectif de montrer l'absence de différence de mortalité à 90 jours de deux stratégies thérapeutiques de contrôle glycémique, chez 5000 patients hospitalisés en réanimation médico-chirurgicale pour au moins 24 heures, en nutrition artificielle, et porteurs d'un cathéter artériel. Cette étude a inclu environ 2500 patients à la date du premier juillet 2006, et la première analyse intermédiaire est en cours. Enfin, une étude française (COITSS) a débuté en décembre 2005, et a pour objectif de préciser, sur 500 patients, l'intérêt du contrôle glycémique strict tel que proposé par l'équipe de Louvain chez les patients en choc septique traités par corticoïdes.

L'hyperglycémie de stress est définie par une concentration supérieure à 2,0 g/l. Par ailleurs, l'étude de Finney et al. a montré que le risque de surmortalité était surtout associé au temps passé avec des glycémies supérieures ou égales à 2 g/l [13]. Il est donc recommandé d'éviter des glycémies supérieures à 2 g/l. Par ailleurs, compte tenu de la surmortalité observée dans la seconde étude du groupe de Louvain chez les patients dont la réanimation est inférieure à trois jours [18], de l'arrêt prématuré de deux études multicentriques en raison d'hypoglycémies graves, il n'est pas recommandé de viser la normoglycémie (entre 0,8 et 1,1 g/l). La proposition de Malhotra, dans un éditorial de 2006 du NEJM [21,22], de viser une cible de glycémie inférieure à 1,5 g/dl, au moins durant les trois premiers jours d'hospitalisation ne repose sur aucune donnée scientifique. Néanmoins, c'est le seuil recommandé pour les patients en sepsis sévère [23], en partie du fait de l'observation dans les études du groupe de Louvain d'un bénéfice potentiellement supérieur du contrôle glycémique dans cette population. Pour les patients de réanimation chirurgicale, notamment de postchirurgie cardiaque, les données actuelles de la littérature conduisent à recommander l'application stricte du protocole proposé par l'équipe de Louvain (glycémie maintenue entre 0,8 et 1,1 g/l).

4. Modalités pratiques

Le contrôle glycémique, quels que soit les seuils fixés, nécessite d'établir des protocoles (algorithmes de titration). Des logiciels de monitoring de surveillance continue de la glycémie sont d'ailleurs en cours de développement, pour être bientôt intégrés aux modules de surveillance continue.

4.1. Voie d'administration de l'insuline

La voie intraveineuse est la voie privilégiée, permettant une administration continue, à la seringue électrique. À l'inverse, la voie sous-cutanée est contre-indiquée, notamment chez les patients instables au plan hémodynamique. En effet, les œdèmes, la modification du volume de distribution, les troubles de l'hémostase, la vasoconstriction cutanéomusculaire modifient

la biodisponibilité de l'insuline et rendent donc son administration dangereuse.

4.2. Type d'insuline

À la phase aiguë, il est préconisé d'utiliser uniquement de l'insuline rapide, afin de tenir compte des fluctuations rapides de la glycémie, à cette phase. De plus, dans l'hypothèse d'une insuffisance rénale associée, l'utilisation d'un autre type d'insuline risquerait d'être à l'origine de surdosages.

À la phase tardive, il devient possible d'utiliser de l'insuline lente, notamment en cas de besoins insuliniques importants et stables.

4.3. Type de surveillance

En phase hémodynamique instable, il est préférable d'utiliser un cathéter artériel, pour les prélèvements sanguins, la vasoconstriction cutanée, notamment des extrémités pouvant être source d'erreurs de mesure. Le prélèvement servira de préférence pour une analyse en laboratoire. Sinon, au lit du malade, on pourra réaliser des contrôles par « glucomètres ».

Après stabilité hémodynamique, la mesure de glycémie capillaire peut suffire à adapter les doses d'insuline.

4.4. Rythme de surveillance

Lors des premières heures d'hospitalisation, il existe un risque majeur d'hypoglycémies, pouvant être favorisées par le jeun, la mise en route d'une insulinothérapie, les défaillances associées, rénales et hépatiques notamment. De ce fait, il convient de réaliser des contrôles glycémiques fréquents, voire horaires, sous insuline.

La phase tardive correspond à un état de stabilité. Les contrôles peuvent donc être espacés avec une surveillance minimale toutes les quatre heures, chez le patient sous sédation.

À chacune de ces étapes, il convient d'anticiper les hypoglycémies : tout arrêt de l'alimentation doit s'accompagner d'un arrêt de l'insulinothérapie.

4.5. Contrôle de l'apport glucidique

Dans le protocole proposé par le groupe de Louvain, une charge intraveineuse en glucides, de 200 à 300 g est administrée le jour de l'admission, suivie d'une alimentation entérale ou parentérale dès le deuxième jour. Cette pratique d'une charge glycémique est inhabituelle dans la plupart des services de réanimation, et l'alimentation est débutée au mieux, au deuxième ou troisième jour [21,22].

4.6. Identifier les facteurs favorisant les variations glycémiques

Il est important de connaître les paramètres pouvant influencer les variations de la glycémie, afin de pouvoir les devancer.

Les plus fréquemment retrouvés sont l'arrêt de l'alimentation orale ou parentérale, l'ajout de perfusions intraveineuses sur la même voie que l'insuline, et enfin, certaines médications aux premiers rangs desquelles la corticothérapie.

5. Conclusion

Les patients de réanimation développent fréquemment une hyperglycémie de stress. Les mécanismes physiopathologiques sont d'abord une hypersécrétion des hormones de contre-régulation, suivie d'une insulino-résistance. La glycémie apparaît comme facteur de risque de mauvais pronostic. L'objectif thérapeutique est de ne pas tolérer une glycémie supérieure à 2 g/l. Cependant, il n'existe pas d'élément suffisant pour viser de façon systématique la normoglycémie, sauf chez les patients chirurgicaux comparables à ceux de l'étude du groupe de Louvain. Des études de confirmation sont en cours, et il est donc raisonnable d'en attendre les résultats avant de généraliser le protocole du groupe de Louvain.

Références

- [1] Bernard C. Leçon sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux. Paris, France: Vol. J. B. Baillière et Fils; 1877 (564 p.).
- [2] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–67.
- [3] Van Dam AM, Malinowsky D, Lenczowski MJ, Bartfai T, Tilders FJ. Interleukin 1 (IL-1) type I receptors mediate activation of rat hypothalamus-pituitary-adrenal axis and interleukin 6 production as shown by receptor type selective deletion mutants of IL-1beta. *Cytokine* 1998;10:413–7.
- [4] Van den Berghe G, Baxter RC, Weekers F, Wouters P, Bowers CY, Veldhuis JD. A paradoxical gender dissociation within the growth hormone–insulin-like growth factor I axis during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:183–92.
- [5] Saltiel AR. Putting the brakes on insulin signaling. *N Engl J Med* 2003;349:2560–2.
- [6] Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, Henry RR, Kern PA. The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:1111–6.
- [7] Qi C, Pekala PH. Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in adipocytes. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223:128–35.
- [8] Minokoshi Y, Kahn CR, Kahn BB. Tissue-specific ablation of the GLUT4 glucose transporter or the insulin receptor challenges assumptions about insulin action and glucose homeostasis. *J Biol Chem* 2003;278:33609–12.
- [9] Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426–32.
- [10] Chioloro R, Revelly JP, Tappy L. Energy metabolism in sepsis and injury. *Nutrition* 1997;13:45S–51S.
- [11] Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004;114:1187–95.
- [12] Malmberg K, Ryden L, Efendic S. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57–65.
- [13] Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003;290:2041–7.
- [14] Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164:2005–11.
- [15] Freire AX, Bridges L, Umpierrez GE, Kuhl D, Kitabchi AE. Admission hyperglycemia and other risk factors as predictors of hospital mortality in a medical ICU population. *Chest* 2005;128:3109–16.
- [16] Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE - ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:437–46.
- [17] Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650–61.
- [18] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449–61.
- [19] Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003;31:359–66.
- [20] Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I, Langouche L, Giulietti A, Van Etten E. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes* 2006;55:1096–105.
- [21] Malhotra A. Intensive insulin in intensive care. *N Engl J Med* 2006;354:516–8.
- [22] Simpson F, Doig GS. Parenteral versus enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 2005;31:12–23.
- [23] Dellinger RP, Vincent JL. The Surviving Sepsis Campaign sepsis change bundles and clinical practice. *Crit Care* 2005;9:653–4.