

Mise au point

Rôle de l'insuline et du contrôle de la glycémie en réanimation

Role of insulin and blood glucose control to improve outcome of critical illness

C. Ingels, I. Vanhorebeek, L. Langouche, G. Van den Berghe*

Department of Intensive Care Medicine, Katholieke Universiteit Leuven, 3000 Leuven, Belgium

Disponible sur internet le 05 octobre 2006

L. Langouche and I. Vanhorebeek are Post-doctoral Fellows of the FWO Flanders Belgium. G. Van den Berghe holds an unrestricted Catholic University of Leuven Novo Nordisk Chair of Research. Work supported by the Research council of the Leuven University and the Fund for Scientific Research Flanders, Belgium

Résumé

L'hyperglycémie est très fréquente en réanimation et a été associée à une augmentation de la mortalité. Comme il a été démontré dans deux importantes études randomisées et contrôlées, maintenir un état de normoglycémie grâce à l'insulinothérapie, améliore la survie et réduit la morbidité des patients résidant plus de cinq jours dans un service de soins intensifs chirurgicaux et médicaux. La prévention des effets toxiques du glucose au niveau cellulaire par contrôle strict de la glycémie semble jouer un rôle crucial. Cependant, d'autres effets, métaboliques ou non, contribuent également aux bénéfices cliniques de l'insulinothérapie.

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

Abstract

Hyperglycemia is a common feature of the critically ill and has been associated with increased mortality. Maintaining normoglycemia with insulin therapy improves survival and reduces morbidity in prolonged critically ill patients in both surgical and medical ICU, as shown by two large randomized controlled studies. Prevention of cellular glucose toxicity by strict glycemic control appears to play a predominant role, but also other metabolic and non-metabolic effects of insulin appear to contribute to the clinical benefits.

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

Mots clés : Réanimation ; Insuline ; Défaillance organique ; Glucose ; Pronostic

Keywords: Reanimation; Insulin; Organ failure; Glucose; Outcome

1. Introduction

Les patients sévères admis en réanimation, suite à une complication septique d'un traumatisme, à une chirurgie lourde, ou présentant une défaillance multiviscérale causée par un choc septique primaire, ont un risque de mortalité très élevé et souffrent

d'une morbidité élevée. La réponse de stress hypermétabolique qui suit normalement chaque traumatisme majeur ou maladie aiguë, est associée à une hyperglycémie et à une résistance à l'insuline. Cette situation est fréquemment désignée comme « diabète de stress » ou « diabète de lésion » [1, 2]. Chez les malades sévères, même si le diabète n'est pas établi auparavant, l'absorption de glucose dans les tissus périphériques sous l'influence de l'insuline, est réduite, alors que la production endogène de glucose est augmentée. Cela entraîne inévitablement une hyperglycémie. On a longtemps pensé qu'une hyperglycémie moyenne est bénéfique chez les patients sévères, car elle assure un apport en glucose comme source

* Auteur correspondant. Department of Intensive Care Medicine, University Hospital Gasthuisberg, Katholieke Universiteit Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium.

Adresse e-mail : greta.vandenberghe@med.kuleuven.be
(G. Van den Berghe).

d'énergie aux organes qui ne dépendent pas de l'insuline pour son absorption (par exemple le cerveau et le système immuno-logique). En revanche, il semble de plus en plus évident qu'il existe un lien entre le degré d'hyperglycémie à l'admission et la durée d'hyperglycémie, et un pronostic néfaste. Le premier témoignage contre le concept de « tolérance hyperglycémique » au cours d'une maladie sévère vient de deux grandes études randomisées et contrôlées, qui démontrent que le contrôle strict de la glycémie par l'insuline améliore significativement la morbidité et la mortalité chez les patients chirurgicaux [3], et chez les malades sévères médicaux [4]. Le contrôle du taux de glucose dans le sang, ainsi que d'autres actions de l'insuline indépendantes de la régulation glycémique, contribuent apparemment aux effets bénéfiques de cette thérapie [5].

2. Hyperglycémie et pronostic

Le développement de l'hyperglycémie induite par le stress chez le patient sévèrement malade ou traumatisé est associé à divers problèmes cliniques importants. Un nombre croissant de rapports associent le taux d'hyperglycémie à l'admission ainsi que la durée de l'hyperglycémie durant la pathologie, à un pronostic défavorable. Chez le patient ayant subi un traumatisme crânien sévère, l'hyperglycémie observée est associée à une plus longue hospitalisation, un état neurologique plus grave, moins de réaction au niveau des pupilles, des pressions intracrâniennes plus élevées et finalement, une survie diminuée [6, 7]. Dans un groupe d'enfants grièvement brûlés, l'incidence de bactériémie et de fongémie, le nombre de procédures de greffes de peau et le risque de décès, étaient plus élevés en cas d'hyperglycémie, comparé aux patients présentant une glycémie normale [8]. L'apparition d'une glycémie élevée, suite à un traumatisme, est associée à des complications infectieuses, une plus longue durée de séjour en soins intensifs ainsi qu'une plus longue hospitalisation, et une mortalité plus élevée [9,10]. Il est intéressant de noter que cet effet semble être indépendant de la sévérité du traumatisme ou de l'éventuel choc associé [10]. Les grands traumatisés présentant une hyperglycémie persistante, ont un degré de morbidité et de mortalité significativement plus élevé [11]. Une méta-analyse portant sur des patients ayant subi un infarctus du myocarde a révélé une association entre l'apparition d'hyperglycémie et un risque accru de défaillance cardiaque congestive, de choc cardiogénique et de décès durant l'hospitalisation [12]. Après un accident vasculo-cérébral, une glycémie élevée prédit un plus grand risque de décès ou une faible récupération fonctionnelle pour les survivants [13]. Une revue rétrospective d'un groupe hétérogène de patients sévères a indiqué que même un degré modeste d'hyperglycémie à l'admission en soins intensifs, est suffisant pour augmenter significativement le risque de décès durant l'hospitalisation [14]. Une étude rétrospective consacrée aux patients pédiatriques ne souffrant pas de diabète, a démontré une relation entre l'apparition d'hyperglycémie, une augmentation de la mortalité hospitalière et une prolongation du séjour à l'hôpital [15].

3. Contrôle de la glycémie par insulinothérapie

Une étude clinique, prospective, randomisée et contrôlée sur l'effet de l'insulinothérapie intensive dans un groupe de patients admis en réanimation après une chirurgie lourde ou compliquée, ou après un traumatisme majeur, a révélé d'importantes améliorations en morbidité et en mortalité [3]. Dans le traitement conventionnel de l'hyperglycémie, l'insuline était administrée uniquement si la glycémie excédait les 220 mg/dl, afin de la garder entre les 180 et 200 mg/dl. Cela résultait en une moyenne de 150 à 160 mg/dl (hyperglycémie). Dans le groupe, insulinothérapie intensive, l'insuline était administrée à l'aide d'une perfusion intraveineuse continue, titrée afin de garder la glycémie entre 80 et 110 mg/dl, résultant en un taux sérique de glucose en moyenne de 90 à 100 mg/dl (normoglycémie). Aucun événement d'hypoglycémie ne fut rapporté, démontrant la bonne tolérance du traitement. Il est étonnant de noter que préserver un état de normoglycémie a réduit la mortalité en réanimation de 43 % (de 8,0 à 4,6 %), le bénéfice de survie étant le plus prononcé pour le groupe de patients nécessitant au moins cinq jours de soins intensifs, avec chez ces patients, une réduction de mortalité de 20,2 à 10,6 % (Fig. 1). De même, la mortalité hospitalière était réduite de 10,9 à 7,2 % dans la population globale, et de 26,3 à 16,8 % dans le groupe de patients séjournant pour une plus longue durée aux soins intensifs (« long stayers »). L'insulinothérapie diminuait non seulement la mortalité, mais elle prévenait l'apparition de différentes complications chez le malade de réanimation. Les septicémies étaient réduites de 46 %, l'insuffisance rénale aiguë nécessitant l'hémodialyse ou l'hémofiltration de 41 %, la polyneuropathie de 44 % et le nombre de transfusions de globules rouges de 50 %. Les patients avaient une durée de ventilation mécanique diminuée et séjournaient moins longtemps en réanimation. Les bénéfices cliniques de l'insulinothérapie sont non seulement présents chez les patients post-chirurgie cardiaque compliquée, mais aussi dans la plupart des autres sous-groupes. Pour les patients ayant subi un traumatisme crânien isolé, le strict contrôle de la glycémie protège le système nerveux central et périphérique d'agressions secondaires et améliore la récupération fonctionnelle à long terme [16]. Une confirmation importante des bénéfices cliniques de l'insulinothérapie intensive a été obtenue récemment dans une grande étude randomisée et contrôlée, démontrant que le « Leuven Protocol » de contrôle de glycémie chez les patients chirurgicaux [3] était également efficace dans une population de patients de réanimation médicale [4]. Dans cette population de patients strictement médicaux, pour laquelle le choc septique est le principal motif d'admission, l'insulinothérapie intensive réduit la morbidité et la mortalité pour tous les patients traités pendant au moins quelques jours et elle réduit la morbidité en analyse en intention de traiter (« intention to treat analysis »). Cette réduction de morbidité se traduit par une diminution du nombre de défaillance rénale, de durée de ventilation mécanique, et de durée de séjour en réanimation et hospitalière, mais on ne notait pas de diminution des septicémies. Parmi les patients séjournant plus longtemps aux soins intensifs, la

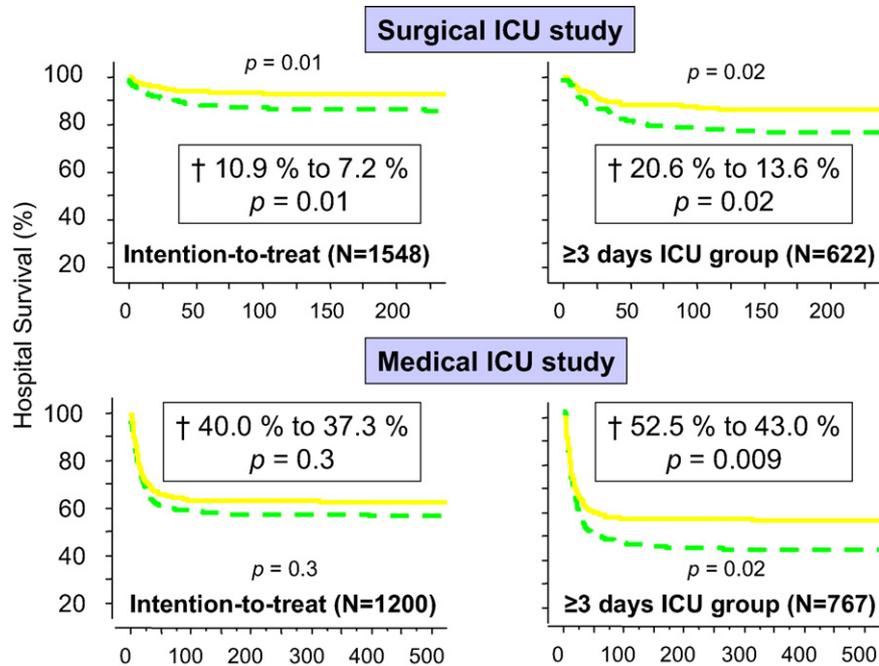


Fig. 1. L'insulinothérapie intensive sauve des vies en réanimation.

Courbes de survie de Kaplan-Meier des patients de deux études, une réalisée chez des patients de réanimation chirurgicale (*surgical ICU study*), l'autre de réanimation médicale (*medical ICU study*), le groupe bénéficiant de l'insulinothérapie intensive est en jaune (glycémie en dessous de 110 mg/dl), le second groupe, représenté en vert discontinu, recevant l'insulinothérapie conventionnelle (administration d'insuline si la glycémie supérieure à 220 mg/dl).

mortalité hospitalière était réduite de 52,5 à 43,0 %. Ces données indiquent que l'effet préventif sur les infections sévères, observé dans l'étude chirurgicale, n'est pas la raison principale pour laquelle la mortalité est réduite par l'insulinothérapie intensive.

James Krinsley a également évalué l'impact du contrôle strict de la glycémie dans une population de patients de réanimation médicale et chirurgicale [17]. Un régime moins strict de contrôle de la glycémie a été choisi dans cette étude, afin d'éviter les hypoglycémies. Dans ce contexte, les taux sériques de glucose étaient de 152 mg/dl au départ et de 131 mg/dl suivant le protocole. En comparant les données avant et après la mise en place du protocole, on retrouve une réduction de la mortalité hospitalière de 29,3 %, ainsi qu'une diminution de la durée du séjour hospitalier de 10,8 %. Le développement d'insuffisance rénale aiguë diminue de 75 %, et on observe une réduction de 18,7 % des patients nécessitant une transfusion sanguine. Ici aussi, le nombre d'infections n'est pas modifié significativement, mais, il faut cependant remarquer que ce nombre était déjà bas à l'inclusion [17]. Dans une autre étude prospective, randomisée et contrôlée, Grey et Perdrieux confirment, dans une population majoritairement chirurgicale, les effets bénéfiques du contrôle strict de la glycémie sur le nombre d'infections sévères [18]. Dans cette étude, l'insuline a été titrée afin d'obtenir une glycémie entre les 80 et 120 mg/dl, ce qui résulte en une glycémie moyenne de 125 mg/dl, versus 179 mg/dl dans le groupe témoin à thérapie « standard ». Une réduction significative de l'incidence de la totalité des infections nosocomiales : infections de cathéters et du site chirurgical, septicémies, a été observée dans le groupe à strict contrôle de glycémie [18].

4. Résistance à l'insuline et hyperglycémie

Le stress imposé par n'importe quel type de maladie ou de lésion aiguë, engendre le développement d'une résistance à l'insuline, d'intolérance au glucose et d'hyperglycémie. Malgré une concentration sérique de glucose très élevée et la sécrétion abondante d'insuline, la production hépatique de glucose est augmentée dans la phase aiguë d'une pathologie sévère. Des taux élevés de cytokines, d'hormone de croissance, de glucagon et de cortisol pourraient jouer un rôle dans cette gluconéogenèse [19–23]. Plusieurs effets de ces hormones sont opposés à l'action normale de l'insuline, ce qui résulte en une augmentation de la lipolyse et de la protéolyse et de ce fait, en apport de substrats pour la gluconéogenèse. Les catécholamines, qui sont libérées suite à une lésion aiguë, amplifient la glycogénolyse hépatique et inhibent la glycogénèse [24]. En plus de l'augmentation de la production de glucose, les mécanismes d'assimilation sont également affectés au cours des pathologies sévères et contribuent au développement de l'hyperglycémie. À cause de l'immobilisation du patient de réanimation, l'absorption de glucose par les muscles squelettiques, stimulée par l'exercice physique, est virtuellement absente [25,26]. De plus, l'absorption de glucose dans le cœur, les muscles squelettiques et les tissus adipeux, est compromise suite à une diminution de l'absorption de glucose sous influence de l'insuline par le transporteur GLUT-4 ainsi que d'une diminution de l'activité de glycogène synthétase (l'enzyme de synthèse du glycogène) [27–30]. En revanche, l'assimilation globale de glucose par l'organisme est fortement augmentée, notamment par les tissus qui ne dépendent pas de l'insuline pour l'absorption du glucose, tels que le cerveau et les cellules du sang [1,

31]. L'augmentation de la concentration sérique d'insuline, la difficulté d'assimilation de glucose par les tissus périphériques, et la production hépatique de glucose accrue, reflètent le développement de la résistance à l'insuline durant les pathologies sévères.

Le mécanisme par lequel l'insuline diminue la glycémie chez ces patients n'a pas encore été élucidé. On suppose que la résistance à l'insuline se situe au niveau hépatique ainsi qu'au niveau des muscles squelettiques. Cependant, des données issues de biopsies du foie et des muscles de patients décédés de l'étude de Leuven suggèrent que les taux de glycémie sont diminués principalement par une stimulation de l'absorption par les muscles squelettiques. En effet, l'insulinothérapie a fait croître les taux de mRNA du GLUT-4, qui contrôle l'assimilation dépendante d'insuline par les muscles, et de l'hexokinase-II, enzyme limitante dans le métabolisme intracellulaire du glucose stimulé par l'insuline [32]. En revanche, la résistance hépatique à l'insuline, n'est pas neutralisée par l'administration d'insuline. L'expression hépatique de la phosphoenolpyruvate carboxykinase, enzyme limitante dans la gluconéogenèse, et de la glucokinase, enzyme limitante pour l'assimilation du glucose et la synthèse du glycogène sous l'influence de l'insuline, n'est pas affectée par l'insulinothérapie [32,33]. De plus, les taux circulants de IGFBP-1, normalement sous contrôle inhibiteur de l'insuline, sont réfractaires à l'insulinothérapie, dans la population totale, survivants et non-survivants [32].

5. Prévention de la toxicité du glucose par l'insuline

Il est frappant de remarquer qu'en évitant même une modeste hyperglycémie grâce à l'insuline, pendant la période relativement courte où les patients bénéficient des soins intensifs, on peut réduire l'apparition de complications redoutées. Il apparaît donc que l'hyperglycémie semble beaucoup plus toxique chez le malade de réanimation que chez l'individu sain, chez lequel les cellules peuvent se protéger de l'assaut du glucose en diminuant l'expression des transporteurs de glucose [34]. Cette toxicité aiguë causée par de hautes concentrations sériques de glucose chez les malades sévères, pourrait être expliquée par une surcharge intracellulaire de glucose et par une augmentation des effets secondaires toxiques de la glycolyse et de la phosphorylation oxydative [35].

Les hépatocytes, les cellules muqueuses du système gastro-intestinal, les cellules β des îlots de Langerhans, les cellules tubulaires rénales, les cellules du système immunologique et les neurones sont tous indépendants de l'insuline pour l'absorption du glucose, qui est transféré principalement par ses transporteurs GLUT-1, GLUT-2 et GLUT-3 [1].

Les cytokines, l'angiotensine II, l'endothéline-I, le facteur de croissance endothéliale vasculaire (*vascular endothelial growth factor*), le facteur de croissance transformant bêta (tgf- β) et l'hypoxie, tous induits lors des pathologies sévères, provoquent une augmentation de l'expression et de la localisation dans les membranes du GLUT-1 et GLUT-3 dans différents types de cellules [36–40]. Cette augmentation pourrait dépasser

la protection normale contre l'hyperglycémie, notamment la diminution de ces transporteurs. De plus, les GLUT-2 et GLUT-3 permettent au glucose de pénétrer directement dans les cellules qui sont en équilibre avec le taux extracellulaire de glucose élevé qui est présent en cas de maladie critique [41]. De ce fait, on pourrait supposer une toxicité de glucose accrue dans les tissus qui absorbent le glucose par un mécanisme indépendant de l'insuline. Pour le diabète, on a souvent pensé à l'existence d'un lien entre l'hyperglycémie et l'aggravation du stress oxydatif en partie dû à la production de superoxyde par les mitochondries [42–44]. Le superoxyde interagit avec l'oxyde de nitrogène (NO) pour former du peroxyde nitrite, une molécule réactive qui est capable d'induire la nitrosylation de protéines par la tyrosine et de ce fait, affecter leur fonction normale [45]. Lors des pathologies graves, l'activation de la NO-synthase qui est induite par les cytokines, fait augmenter les taux de NO, et l'ischémie-reperfusion aggrave la production de superoxyde, ce qui résulte en une génération accrue de peroxyde nitrite [45]. Quand les cellules du patient de réanimation sont surchargées de glucose, on peut s'attendre à la production de hauts taux de peroxyde nitrite et de superoxyde, et donc de l'enzyme glycolytique glyceraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase (GAPDH), et des complexes mitochondriens I et IV [42].

Nous avons, en effet, démontré récemment que prévenir l'hyperglycémie grâce à l'insuline protège l'ultrastructure et la fonction du compartiment mitochondrial hépatique du patient en réanimation. Cependant aucune anomalie morphologique ou fonctionnelle n'a été décelée dans les muscles squelettiques [46]. Le dysfonctionnement mitochondrial, et donc le dérangement du métabolisme énergétique, est une cause probable de défaillance viscérale, la plus fréquente cause de décès en réanimation. Prévenir ce dysfonctionnement induit par l'hyperglycémie dans d'autres tissus qui laissent pénétrer passivement le glucose, pourrait expliquer certains effets protecteurs de l'insulinothérapie intensive chez le patient de réanimation.

6. Effets métaboliques et autres, liés au strict contrôle de la glycémie par l'insulinothérapie

On observe chez le patient de réanimation, un important dysfonctionnement du métabolisme des lipides, comparable à celui qu'on trouve dans le sang du diabétique [47]. Dans les cas typiques, on trouve des taux élevés de triglycérides en combinaison avec des taux très bas de cholestérol HDL et LDL [48–50]. L'insulinothérapie résout presque complètement cette hypertriglycéridémie et élève substantiellement le niveau de HDL, de LDL et de cholestérol associé à ces lipoprotéines [32]. Le traitement par l'insuline diminue aussi le taux sérique de triglycérides et d'acides gras libres chez les enfants brûlés [51]. L'analyse par régression logistique multivariée a révélé que l'amélioration de la dyslipidémie grâce à l'insuline, explique une bonne part de la réduction de la mortalité et des défaillances viscérales du patient de réanimation [32]. Vu l'importance du rôle des lipoprotéines dans le transport des

composants lipidiques (cholestérol, triglycérides, phospholipides, vitamines liposolubles) et dans le « scavenging » d'endotoxines [52–54], on peut en effet, s'attendre à un rôle dans l'amélioration du pronostic.

Les patients de réanimation ont un hypercatabolisme, et, malgré une nutrition entérale ou parentérale adéquate, perdent leur masse corporelle idéale. L'insulinothérapie intensive pourrait atténuer ce syndrome catabolique lié à une pathologie sévère prolongée, puisque l'insuline exerce des actions anabolisantes [55–58]. Le traitement intensif par l'insuline s'accompagne, en effet, d'un contenu total de protéines plus important dans les muscles squelettiques de ces patients [46] et prévient la perte de poids dans un modèle rongeur de pathologie sévère prolongée [59].

L'insulinothérapie intensive prévient une inflammation excessive, ce qui est illustré par une diminution du CRP et des taux de lectine liant le mannose (*mannose-binding lectin*) [60], indépendamment de son effet préventif sur les infections [3]. L'insulinothérapie atténue la réponse du CRP dans un modèle animal expérimental de maladie critique prolongée induite par une brûlure au troisième degré [59]. De plus, dans ce modèle de rongeur, on observe chez ces « malades sévères » une augmentation de la capacité de phagocytose des monocytes et de la possibilité de générer une libération oxydative (*oxydative burst*), quand la glycémie reste dans les limites normales [59]. Chez les enfants brûlés, l'administration d'insuline résulte en une diminution des concentrations sérologiques de cytokines et des protéines pro-inflammatoires, et en une stimulation de la cascade anti-inflammatoire. Ces effets ne sont toutefois vus qu'après un certain laps de temps après un traumatisme [51]. Le traitement par l'insuline atténue la réponse inflammatoire après une lésion thermique chez le rat et les porcs endotoxinémiques [61–63]. En dehors des effets anti-inflammatoires attribués à l'insuline, la prévention de l'hyperglycémie peut aussi jouer un rôle crucial. Il est connu que l'hyperglycémie inactive les immunoglobulines par glycosylation et contribue de ce fait au risque d'infection [64]. Des concentrations sériques élevées de glucose ont un effet néfaste sur la fonction des polynucléaires neutrophiles ainsi que sur l'activité bactéricide intracellulaire et opsonique [65–68].

L'état sévère des patients de réanimation ressemble aussi au diabète par l'hypercoagulation [69,70]. Dans le diabète sucré, c'est le dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire, l'état élevé d'activation des plaquettes, l'augmentation du taux de facteurs de coagulation, et l'inhibition du système de fibrinolyse, qui peuvent contribuer à cet état d'hypercoagulation [71–75]. L'insulinothérapie protège effectivement le myocarde et améliore la fonction cardiaque après un infarctus, pendant la chirurgie à cœur ouvert, et dans les cas de défaillance cardiaque congestive [76]. Prévenir le dysfonctionnement de l'endothélium contribue aussi aux effets protecteurs de l'insuline chez les malades sévères en partie en inhibant la libération excessive de NO induite par le iNOS [77] et par la réduction des taux circulants de la diméthyl-arginine, qui inhibe l'enzyme constitutionnelle eNOS et de ce fait la production de NO par l'endothélium [78].

7. Contrôle de la glycémie ou effet de l'insuline ?

L'analyse par régression logistique multivariée des résultats de la « Leuven Study » a indiqué que c'est la glycémie, et non la dose d'insuline administrée, qui explique la plupart des effets bénéfiques de la thérapie sur le pronostic des malades de réanimation [5]. Il apparaît crucial de réduire la glycémie en dessous des 110 mg/dl pour prévenir les complications telles que les bactériémies, l'anémie, et l'insuffisance rénale aiguë. Le taux d'hyperglycémie est un facteur de risque indépendant dans le développement de la polyneuropathie chez ces patients [5]. Finney et al. ont confirmé l'association entre l'hyperglycémie et les conséquences néfastes chez les malades critiques chirurgicaux [79]. Nos récentes expériences animales, où nous avons manipulé indépendamment le taux de glycémie et la dose d'insuline [80], ont confirmé le rôle supérieur du strict contrôle de la glycémie sur les effets de l'insuline, en ce qui concerne la réduction de mortalité et de morbidité.

8. Conclusion

L'hyperglycémie chez le malade de réanimation est le résultat d'un dysfonctionnement dans le métabolisme du glucose. En plus d'une amplification de la production de glucose (par la gluconéogenèse et la glycogénolyse), les mécanismes permettant la pénétration du glucose dans les cellules sont également affectés. Cela contribue au développement de l'hyperglycémie. Les taux élevés d'insuline, la diminution de glucose dans les tissus périphériques et l'augmentation de la production hépatique de glucose, reflètent le développement de la résistance à l'insuline durant les pathologies sévères.

L'hyperglycémie en réanimation a été associée à une augmentation de la mortalité. Il est cependant possible d'améliorer la survie et de réduire la morbidité des patients admis aux soins intensifs chirurgicaux et médicaux en maintenant un niveau de normoglycémie, grâce à l'insulinothérapie. Cela a été démontré dans deux grandes études randomisées et contrôlées. Ces résultats, obtenus dans des études cliniques, ont également été confirmés dans un service médical-chirurgical de soins intensifs, dans une population de patients très hétérogène.

Prévenir la toxicité du glucose par un contrôle très strict de la glycémie paraît être crucial, même si d'autres effets métaboliques et non métaboliques de l'insuline, indépendamment du contrôle glycémique, peuvent contribuer aux effets bénéfiques cliniques.

Références

- [1] McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001;17:107–24.
- [2] Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:69–78.
- [3] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–67.
- [4] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449–61.

- [5] 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. *Crit Care Med* 2003;31:359–66.
- [6] Rovlias A, Kotsou S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 2000;46:335–42.
- [7] Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma* 2005;58:47–50.
- [8] Gore DC, Chinkes D, Hegggers J, Herndon DN, Wolf SE, Desai M. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma* 2001;51:540–4.
- [9] Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH. Admission hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma. *J Trauma* 2003;55:33–8.
- [10] Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, Meredith JW, Chang MC. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma* 2004;56:1058–62.
- [11] Bochicchio GV, Sung J, Joshi M, Bochicchio K, Johnson SB, Meyer W, et al. Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2005;58:921–4.
- [12] 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;355:773–8.
- [13] 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.
- [14] Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1471–8.
- [15] Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr* 2005;146:30–4.
- [16] Van den Berghe G, Schoonheydt K, Bex P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;64:1348–53.
- [17] Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79:992–1000.
- [18] Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. *Endocr Pract* 2004;10 (Suppl 2):46–52.
- [19] Hill M, McCallum R. Altered transcriptional regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase in rats following endotoxin treatment. *J Clin Invest* 1991;88:811–6.
- [20] Flores EA, Istfan N, Pomposelli JJ, Blackburn GL, Bistrian BR. Effect of interleukin-1 and tumor necrosis factor/cachectin on glucose turnover in the rat. *Metabolism* 1990;39:738–43.
- [21] Lang CH, Dobrescu C, Bagby GJ. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology* 1992;130:43–52.
- [22] Sakurai Y, Zhang XJ, Wolfe RR. TNF directly stimulates glucose uptake and leucine oxidation and inhibits FFA flux in conscious dogs. *Am J Physiol* 1996;270:E864–E872.
- [23] Khani S, Tayek JA. Cortisol increases gluconeogenesis in humans: its role in the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2001;101:739–47.
- [24] Watt MJ, Howlett KF, Febbraio MA, Spriet LL, Hargreaves M. Adrenaline increases skeletal muscle glycogenolysis, pyruvate dehydrogenase activation and carbohydrate oxidation during moderate exercise in humans. *J Physiol* 2001;534:269–78.
- [25] Richter EA, Ruderman NB, Gavras H, Belur ER, Galbo H. Muscle glycogenolysis during exercise: dual control by epinephrine and contractions. *Am J Physiol* 1982;242:E25–E32.
- [26] Rodnick KJ, Piper RC, Slot JW, James DE. Interaction of insulin and exercise on glucose transport in muscle. *Diabetes Care* 1992;15:1679–89.
- [27] Wolfe RR, Durkot MJ, Allsop JR, Burke JF. Glucose metabolism in severely burned patients. *Metabolism* 1979;28:1031–9.
- [28] Wolfe RR, Herndon DN, Jahoor F, Miyoshi H, Wolfe M. Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. *N Engl J Med* 1987;317:403–8.
- [29] Stephens JM, Bagby GJ, Pekala PH, Shepherd RE, Spitzer JJ, Lang CH. Differential regulation of glucose transporter gene expression in adipose tissue or septic rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;183:417–22.
- [30] Virkamaki A, Yki-Jarvinen H. Mechanisms of insulin resistance during acute endotoxemia. *Endocrinology* 1994;134:2072–8.
- [31] Meszaros K, Lang CH, Bagby GJ, Spitzer JJ. Contribution of different organs to increased glucose consumption after endotoxin administration. *J Biol Chem* 1987;262:10965–70.
- [32] Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:219–26.
- [33] Mesotten D, Delhanty PJ, Vanderhoydonc F, Hardman KV, Weekers F, Baxter RC, et al. Regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5516–23.
- [34] Klip A, Tsakiridis T, Marette A, Ortiz PA. Regulation of expression of glucose transporters by glucose: a review of studies in vivo and in cell cultures. *FASEB J* 1994;8:43–53.
- [35] Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004;114:1187–95.
- [36] Pekala P, Marlow M, Heuvelman D, Connolly D. Regulation of hexose transport in aortic endothelial cells by vascular permeability factor and tumor necrosis factor-alpha, but not by insulin. *J Biol Chem* 1990;265:18051–4.
- [37] Shikhman AR, Brinson DC, Valbracht J, Lotz MK. Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes. *J Immunol* 2001;167:7001–8.
- [38] Quinn LA, McCumbee WD. Regulation of glucose transport by angiotensin II and glucose in cultured vascular smooth muscle cells. *J Cell Physiol* 1998;177:94–102.
- [39] Clerici C, Matthay MA. Hypoxia regulates gene expression of alveolar epithelial transport proteins. *J Appl Physiol* 2000;88:1890–6.
- [40] Sanchez-Alvarez R, Tabernero A, Medina JM. Endothelin-1 stimulates the translocation and upregulation of both glucose transporter and hexokinase in astrocytes: relationship with gap junctional communication. *J Neurochem* 2004;89:703–14.
- [41] Tirone TA, Brunicaudi FC. Overview of glucose regulation. *World J Surg* 2001;25:461–7.
- [42] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813–20.
- [43] Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996;19:257–67.
- [44] West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med* 2000;17:171–80.
- [45] Aulak KS, Koeck T, Crabb JW, Stuehr DJ. Dynamics of protein nitration in cells and mitochondria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H30–H38.
- [46] Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, Wouters PJ, Wolf-Peters C, Van den Berghe G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet* 2005;365:53–9.
- [47] Taskinen MR. Pathogenesis of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(Suppl 2):S180–8.
- [48] Lanza-Jacoby S, Wong SH, Tabares A, Baer D, Schneider T. Disturbances in the composition of plasma lipoproteins during gram-negative sepsis in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1992;1124:233–40.
- [49] Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis* 2000;181(Suppl 3):S462–72.
- [50] Carpentier YA, Scruel O. Changes in the concentration and composition of plasma lipoproteins during the acute phase response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:153–8.

- [51] Jeschke MG, Klein D, Herndon DN. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. *Ann Surg* 2004;239:553–60.
- [52] Tulenko TN, Sumner AE. The physiology of lipoproteins. *J Nucl Cardiol* 2002;9:638–49.
- [53] Harris HW, Grunfeld C, Feingold KR, Rapp JH. Human very low density lipoproteins and chylomicrons can protect against endotoxin-induced death in mice. *J Clin Invest* 1990;86:696–702.
- [54] Harris HW, Grunfeld C, Feingold KR, Read TE, Kane JP, Jones AL, et al. Chylomicrons alter the fate of endotoxin, decreasing tumor necrosis factor release and preventing death. *J Clin Invest* 1993;91:1028–34.
- [55] Zhang XJ, Chinkes DL, Irtun O, Wolfe RR. Anabolic action of insulin on skin wound protein is augmented by exogenous amino acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E1308–E1315.
- [56] Gore DC, Wolf SE, Sanford AP, Herndon DN, Wolfe RR. Extremity hyperinsulinemia stimulates muscle protein synthesis in severely injured patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286:E529–E534.
- [57] Agus MS, Javid PJ, Ryan DP, Jaksic T. Intravenous insulin decreases protein breakdown in infants on extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg* 2004;39:839–44.
- [58] Hillier TA, Fryburg DA, Jahn LA, Barrett EJ. Extreme hyperinsulinemia unmasks insulin's effect to stimulate protein synthesis in the human forearm. *Am J Physiol* 1998;274:E1067–E1074.
- [59] Weekers F, Giulietti AP, Michalaki M, Coopmans W, Van Herck E, Mathieu C, et al. Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology* 2003;144:5329–38.
- [60] 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1082–8.
- [61] Jeschke MG, Klein D, Bolder U, Einspanier R. Insulin attenuates the systemic inflammatory response in endotoxemic rats. *Endocrinology* 2004;145:4084–93.
- [62] Klein D, Schubert T, Horch RE, Jauch KW, Jeschke MG. Insulin treatment improves hepatic morphology and function through modulation of hepatic signals after severe trauma. *Ann Surg* 2004;240:340–9.
- [63] Brix-Christensen V, Andersen SK, Andersen R, Mengel A, Dyhr T, Andersen NT, et al. Acute hyperinsulinemia restrains endotoxin-induced systemic inflammatory response: an experimental study in a porcine model. *Anesthesiology* 2004;100:861–70.
- [64] Black CT, Hennessey PJ, Andrassy RJ. Short-term hyperglycemia depresses immunity through nonenzymatic glycosylation of circulating immunoglobulin. *J Trauma* 1990;30:830–2.
- [65] Nielson CP, Hindson DA. Inhibition of polymorphonuclear leukocyte respiratory burst by elevated glucose concentrations in vitro. *Diabetes* 1989;38:1031–5.
- [66] Perner A, Nielsen SE, Rask-Madsen J. High glucose impairs superoxide production from isolated blood neutrophils. *Intensive Care Med* 2003;29:642–5.
- [67] Rassias AJ, Marrin CA, Arruda J, Whalen PK, Beach M, Yeager MP. Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 1999;88:1011–6.
- [68] Rayfield EJ, Ault MJ, Keusch GT, Brothers MJ, Nechemias C, Smith H. Infection and diabetes: the case for glucose control. *Am J Med* 1982;72:439–50.
- [69] Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications* 2001;15:44–54.
- [70] Calles-Escandon J, Garcia-Rubi E, Mirza S, Mortensen A. Type 2 diabetes: one disease, multiple cardiovascular risk factors. *Coron Artery Dis* 1999;10:23–30.
- [71] Williams E, Timperley WR, Ward JD, Duckworth T. Electron microscopical studies of vessels in diabetic peripheral neuropathy. *J Clin Pathol* 1980;33:462–70.
- [72] Patrassi GM, Vettor R, Padovan D, Girolami A. Contact phase of blood coagulation in diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1982;12:307–11.
- [73] Carmassi F, Morale M, Puccetti R, De Negri F, Monzani F, Navalesi R, et al. Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Res* 1992;67:643–54.
- [74] Hughes A, McVerry BA, Wilkinson L, Goldstone AH, Lewis D, Bloom A. Diabetes, a hypercoagulable state? Hemostatic variables in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Acta Haematol* 1983;69:254–9.
- [75] Garcia Frade LJ, de la Calle H, Alava I, Navarro JL, Creighton LJ, Gaffney PJ. Diabetes mellitus as a hypercoagulable state: its relationship with fibrin fragments and vascular damage. *Thromb Res* 1987;47:533–40.
- [76] Das UN. Insulin: an endogenous cardioprotector. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:375–83.
- [77] 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. *J Clin Invest* 2005;115:2277–86.
- [78] Siroen MP, van Leeuwen PA, Nijveldt RJ, Teerlink T, Wouters PJ, Van den Berghe G. Modulation of asymmetric dimethylarginine in critically ill patients receiving intensive insulin treatment: a possible explanation of reduced morbidity and mortality? *Crit Care Med* 2005;33:504–10.
- [79] Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003;290:2041–7.
- [80] Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I, Langouche L, Giulietti A, Van Etten E, et al. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes* 2006;55:1096–105.