

Contrôle glycémique et evidence-based medicine

D'après la communication de C. Ichai

CHU de Nice, 4, Avenue de la Reine Victoria, 06002 Nice cedex 1

Les études menées par G. Van den Berghe en réanimation ont contribué de façon majeure à la compréhension des processus en jeu chez les patients en réanimation et à leur prise en charge, avec, quel que soit le devenir du concept de contrôle glycémique en réanimation, « un avant et un après ».

Les premiers travaux significatifs de G. Van Den Berghe sur le contrôle glycémique en réanimation ont été publiés en 2001 [1]. Ils concernaient 1 548 patients traités en réanimation chirurgicale, sous ventilation contrôlée et recevant un apport de glucose exogène, qui ont été randomisés en 2 groupes de traitement pour le contrôle de la glycémie (effectué toutes les 4 heures) :

- le premier, sous traitement conventionnel, recevant de l'insuline pour des glycémies > 2,15 g/l avec un objectif de maintien de la glycémie entre 1,80 et 2,00 g/l ;
- le second, sous traitement insulinaire intensif destiné à maintenir la glycémie entre 0,80 et 1,10 g/l. Au total, 39,2 % des patients du premier groupe et 98,5 % des patients du second groupe ont été traités par l'insuline, avec des doses médianes respectives de 1.38 UI/h et 3 UI/h et ont obtenu des glycémies moyennes respectives de 1,55± 0,3 g/l et 1,03± 0,2 g/l ($p < 0.001$) mais avec un pourcentage plus élevé d'hypoglycémies dans le second groupe (5,2 % vs 1,9 %). Les principaux bénéfices de l'insulinothérapie intensive observés dans cette étude ont été : une amélioration significative de la survie des patients du second groupe en réanimation (mortalité de 4,6 % contre 8 % dans le groupe traitement conventionnel $p < 0,04$ - valeur ajustée), et sur la survie totale à l'hôpital (mortalité de 7,2 % contre 10,9 % dans le groupe traitement conventionnel $p < 0,01$, par rapport au premier

groupe (Fig. 1), ainsi que des bénéfices significatifs en termes de durée de séjour en réanimation et de durée de la ventilation contrôlée, chez les patients restant plus de 5 jours en réanimation, ou encore, en termes de taux de mise sous dialyse, d'incidence de septicémie et/ou de durée des traitements antibiotiques (durée > 10 jours sous insulinothérapie intensive pour 11.2 % des patients vs 17.1 % sous traitement conventionnel, $p < 0.001$).

Ces résultats ont suscité de nombreuses questions concernant le type de patients inclus dans l'étude et/ou les rôles respectifs de la dose d'insuline et de la normalisation de la glycémie dans les résultats obtenus chez les patients sous contrôle strict.

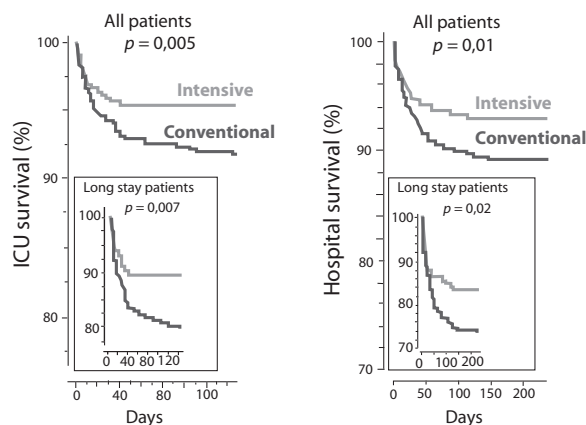


Figure 1. Contrôle glycémique en réanimation. (Van den Berghe G et al, New Engl J Med 2001;345:1359-67)

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : carole.ichai@unice.fr

Une analyse du même auteur, parue en 2003 [2], attribue l'ensemble des résultats obtenus sous contrôle strict de la glycémie au bon contrôle métabolique qu'implique une normoglycémie (<1,10 g/l) plutôt qu'à la dose d'insuline utilisée : mortalité réduite en réanimation ($p < 001$),

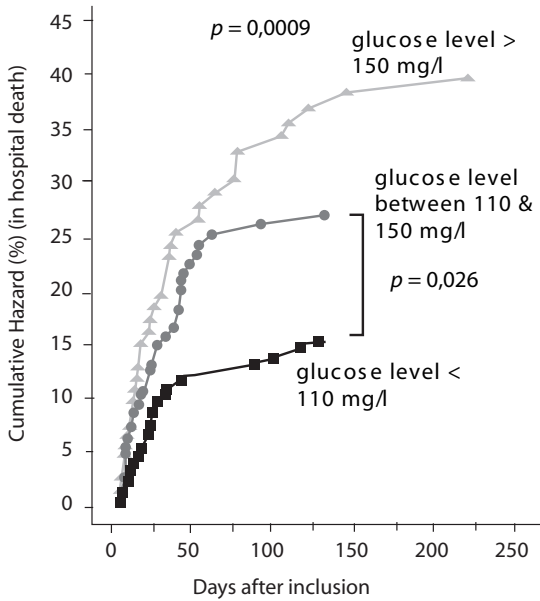


Figure 2. Rôle du contrôle glycémique sur les taux cumulés de mortalité hospitalière (Van den Berghe G et al. Crit Care Med 2003;31:359-66).

diminution d'incidence des polyneuropathies ($p < 0.001$), des bactériémies ($p < 0.05$) et du nombre de transfusions nécessaires ($p < 0.05$), à l'exception toutefois, de la prévention de l'insuffisance rénale aiguë qui semble liée de façon indépendante à la dose d'insuline utilisée. Les taux cumulés de mortalité hospitalière apparaissent ainsi significativement corrélés au niveau de l'hyperglycémie (Fig. 2).

Une nouvelle étude prospective, randomisée et contrôlée a été réalisée par G. Van den Berghe [3] en 2006 chez des patients en réanimation médicale, pour vérifier les effets sur la morbi-mortalité d'une insulinothérapie intensive. Les 1 200 patients inclus dans cette étude ont été randomisés entre un groupe recevant un traitement conventionnel ($n = 605$) et un autre groupe recevant une insulinothérapie

intensive ($n = 595$) et, parmi eux, respectivement 381 et 386, ont été traités en réanimation au-delà de 3 jours. Les résultats en intention de traiter (ITT) chez ces 1 200 patients ont montré que l'insulinothérapie intensive réduisait significativement le niveau de la glycémie (moyennant, dans ce groupe, un taux élevé d'hypoglycémies : 19,8 % vs 3 %) mais non la mortalité hospitalière globale des patients à J30, et surtout, qu'elle paraissait induire une surmortalité chez les patients ayant résidé en réanimation moins de 3 jours. En revanche, la mortalité à l'hôpital après 30 jours était réduite de 52.5 % à 43 % ($p = 0.009$) chez les 386/767 patients traités en réanimation ≥ 3 jours par une insulinothérapie intensive.

Par ailleurs, globalement, l'insulinothérapie intensive induisait des effets bénéfiques sur la durée de la ventilation mécanique et la durée du séjour en réanimation et à l'hôpital, avec aussi des effets plus significatifs chez les 767 patients traités plus de 3 jours.

Dans une analyse postérieure de ces 2 études (en réanimation chirurgicale et médicale) [4], l'auteur précise que, chez tous les patients, hormis les patients diabétiques, l'insulinothérapie intensive n'a pas d'effets adverses en réanimation, mais des effets bénéfiques significatifs en termes de mortalité hospitalière ($p = 0.02$), plus marqués chez les patients ayant séjourné ≥ 3 jours en réanimation ($p = 0.006$) (Fig. 3), la mortalité hospitalière est significativement plus élevée ($p = 0.07$) pour les glycémies $> 1,50$ g/l et plus basse ($p = 0.02$) pour les glycémies $< 1,10$ g/l, par rapport aux valeurs intermédiaires, mais avec un risque élevé d'hypoglycémies pour les glycémies inférieures à 1,10 g/l (Fig. 4).

L'insulinothérapie intensive a en outre des effets de prévention beaucoup plus significatifs sur l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë et des polyneuropathies que le traitement conventionnel et, de même, les seuils glycémiques les plus bas (normoglycémie) par rapport aux seuils plus élevés.

Dans une revue américaine [5] comparant un groupe historique ($n = 800$) et un groupe de contrôle glycémique ($< 1,4$ g/l) ($n = 800$) chez des patients adultes en réanimation, le contrôle glycémique au dessous d'un seuil de 1,4 g/l induit globalement, chez l'ensemble des patients, une amélioration du score APACHE II et une réduction significative de la mortalité hospitalière (-29,3 % ($p = 0.002$)). Cependant, lorsque l'analyse prend en compte les causes de l'hospitalisation en réanimation, les bénéfices du contrôle

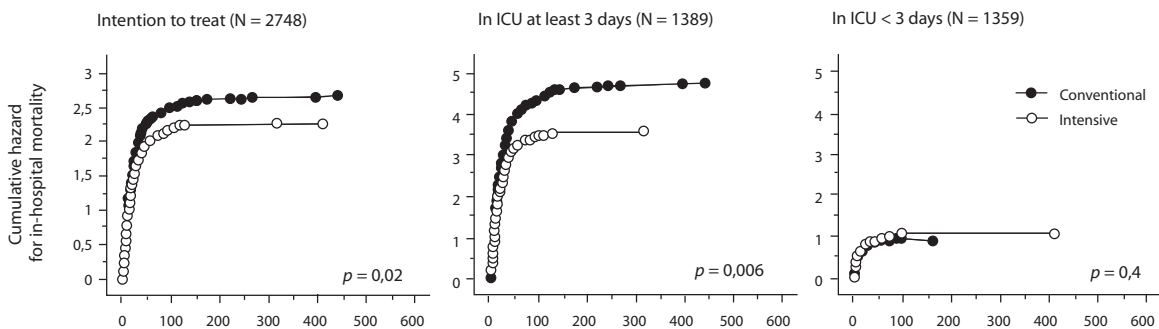


Figure 3. Rôle du contrôle glycémique sur la mortalité hospitalière. (Diabetes 2006;55:3151-9).

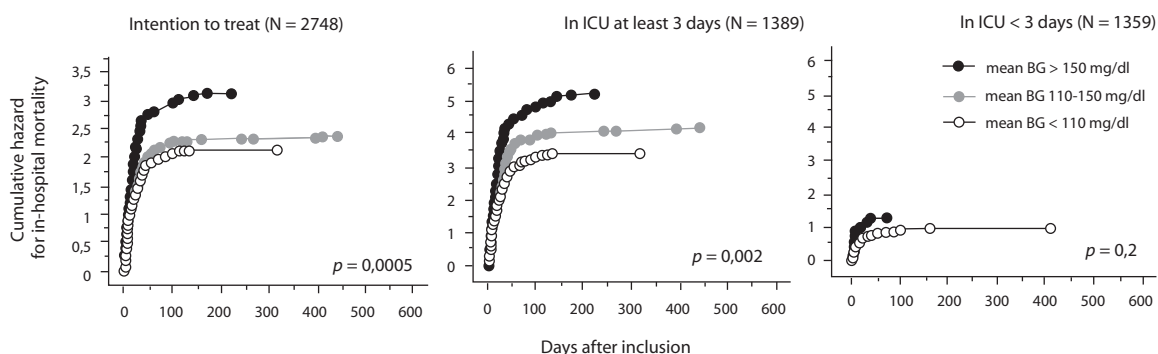


Figure 4. Effets de l'insulinothérapie dans les unités de réanimation médicale et chirurgicale. (Diabetes 2006;55:3151-9).

glycémique n'apparaissent significatifs que chez les patients atteints de choc septique ou d'affections neurologiques et chez les patients de chirurgie générale, à l'exclusion des patients en réanimation médicale, notamment pour des affections cardiaques ou respiratoires, ou pour des causes traumatiques (Tableau I).

termes de durée de séjour des patients ou de mortalité en réanimation mais elle a été stoppée prématurément, après l'inclusion d'environ 1 000 patients sur les 3 000 prévus, en raison, dans le groupe d'insulinothérapie intensive, d'une incidence significative d'hypoglycémies inférieures à 0,40 g/l ($p < 0.0001$) associée à une mortalité élevée ($p = 0.0002$) et de violations du protocole.

Tableau I Contrôle glycémique et mortalité hospitalière en réanimation. Étude comparative : 1 groupe historique ($n = 800$) vs un groupe contrôle glycémie $< 1,4$ g/l ($n = 800$)

Patient subgroup	Baseline		Treatment			P value	
	Apache II score	Hospital mortality (%)	APACHE II score	Hospital mortality (%)	% Decrease (increased in mortality)	APACHE II score	Hospital mortality (%)
All patients	16 (10-23)	20,9	15 (10-22)	14,8	29,3	.11	.0002
Cardiac	17 (11-24)	20,1	17 (11-23)	15,5	22,9	.86	.48
Respiratory	21 (17-26)	26,1	20 (16-26)	21,6	17,2	.50	.51
Other medical	16 (12-22)	9,7	15 (11-23)	11,1	(14,4)	.94	.90
Septic shock	28 (22-36)	60,4	25 (21-32)	33,3	44,9	.20	.02
Neurologic	12 (8-21)	21	11 (7-17)	8,5	59,5	.13	.007
Trauma	13 (8-23)	17,8	8 (4-19)	19,5	(9,6)	.01	.81
General Surgical	12 (9-18)	16,8	12 (9-16)	8,6	48,8	.77	.04

Données extraites de : Kringsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. Mayo Clin Proc 2004;79:992-1000

Des études multicentriques de grande ampleur ont été menées pour vérifier les bénéfices du contrôle glycémique chez les patients en réanimation, dont deux sont actuellement arrêtées, l'étude VISEP et l'étude Glucontrol, et une troisième, encore en cours, l'étude Nice-Sugar. Ces 3 études ont pratiquement le même design avec pour objectif principal de comparer 2 régimes d'insulinothérapie en termes de mortalité, respectivement, à J28, en réanimation et à J90. L'étude Glucontrol a ainsi comparé 2 types d'insulinothérapie, visant à obtenir une glycémie entre 0,80 et 1,10 g/l ou une glycémie entre 1,40 et 1,80 g/l : elle n'a pas montré de différences significatives en

Dans l'étude VISEP, publiée récemment [6], les auteurs se sont intéressés à l'insulinothérapie intensive et au remplissage vasculaire chez 537 patients admis en réanimation pour sepsis sévère. La randomisation a été effectuée entre un traitement insulinique conventionnel (visant une glycémie entre 1,8 et 2 g/l) et un traitement insulinique intensif (visant une glycémie entre 0,80 et 1,10 g/l) ainsi qu'entre un traitement par HES (hydroxyethyl starch) ou par Ringer's lactate, avec pour critères principaux d'évaluation, la mortalité des patients à J28 et le score moyen de défaillances d'organes. À J28, pour des niveaux moyens de glycémie à

jeun de 1,51 g/l sous traitement insulinique conventionnel et de 1,12 g/l sous traitement intensif, les auteurs n'ont noté aucune différence significative en matière de mortalité (Fig. 5) mais une incidence significativement plus élevée des taux d'hypoglycémies sévères $\leq 0,40$ g/l (17 % vs 4,1 % ; $p < 0,001$) et d'événements indésirables (7,7 vs 2,4 % ; $p = 0,005$), sous insulinothérapie intensive, qui a entraîné une interruption prématurée de l'essai. Par ailleurs, le pourcentage des insuffisances rénales aiguës et de mise sous dialyse s'est montré plus élevé sous HES que sous Ringer's lactate. Des facteurs indépendants de risque de mortalité ont été identifiés : le score APACHE II (à l'exclusion de l'âge) avec un OR de 1.07 (1.05-1.09 ; $p < 0.001$) ; un âge supérieur à 60 ans avec un OR de 2.45 (1.68-3.57 ; $p < 0.001$) ; l'hypoglycémie avec un OR de 3.31 (2.23-4.90 ; $p < 0.001$) ; mais le traitement par l'insuline

avec un OR de 0.95 (0.70-1.28 ; $p = 0.72$) ne figure pas parmi ces facteurs de risque indépendants. La conclusion de cette étude est que l'utilisation de l'insulinothérapie intensive en réanimation, au cours du sepsis sévère, expose les patients à des risques sans améliorer la survie à l'hypoglycémie.

En conclusion, sans remettre en cause totalement le concept d'un contrôle de la glycémie en réanimation, ces différentes études posent surtout des questions sur le rapport bénéfice/risque d'un contrôle strict, en l'absence d'évaluations réellement validées des seuils de glycémie à atteindre, des catégories de patients à traiter, de la date d'instauration et/ou de la durée du traitement insulinique. Le contrôle de la variabilité de la glycémie en réanimation, dont les effets sont probablement délétères, est peut-être une piste intéressante.

Variable	Insulin Therapy			P Value †
	All patients (N = 537)	Conventional (N = 290)	Intensive (N = 247)	
Death				
At 28 days				
N° / total no.	136/536	75/289	61/247	
Percent (95% CI)	25,4 (21,7-29,1)	26,0 (20,9-31,0)	24,7 (19,3-30,1)	0,74
At 90 days				
N° / total no.	200/535	102/288	98/247	
Percent (95% CI)	37,4 (33,3-41,5)	35,4 (29,9-40,9)	39,7 (33,6-45,8)	0,31

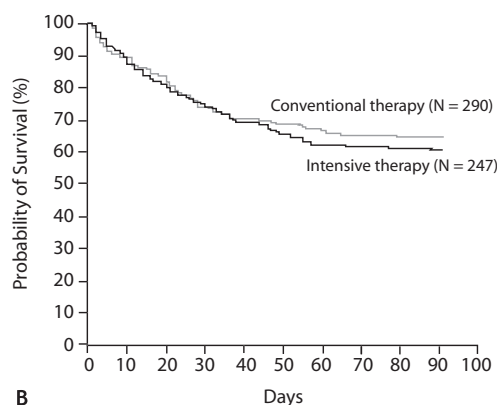


Figure 5. Effet du contrôle glycémique sur la mortalité (Brunkhorst FM et al. N Engl J Med 2008;358:125-39).

A - Analyse en régression logistique multivariée évaluant la mortalité à 28 et 90 jours dans les 2 groupes.

B - Survie globale à 90 jours dans les 2 groupes représentés selon la courbe de Kaplan Meier.

Références

- [1] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-67.
- [2] Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. Crit Care Med 2003;31:359-66.
- [3] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006;354:449-61.
- [4] Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. Diabetes 2006;55:3151-9.
- [5] Kringsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. Mayo Clin Proc 2004;79:992-1000.
- [6] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008;358:125-39.