



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Les conséquences de l'hypoglycémie Consequences of hypoglycemia

J.-C. Lachéradé

Service de réanimation polyvalente, CHI de Poissy–Saint-Germain, 10, rue du Champ-Gaillard, 78300 Poissy, France

Disponible sur Internet le 7 mai 2008

MOTS CLÉS

Hypoglycémie ;
Réanimation ;
Insuline ;
Mortalité ;
Cerveau

Résumé L'hypoglycémie reste un événement fréquent et sévère chez les patients diabétiques et est devenue le facteur limitant de la mise en place d'une stratégie d'insulinothérapie intensive en réanimation. Le glucose est le carburant énergétique indispensable au métabolisme cérébral. Ainsi, l'hypoglycémie constitue une urgence métabolique. Non résolue, elle peut entraîner des dégâts cérébraux permanents et la mort. L'excès relatif ou absolu d'insuline, associé à des apports nutritionnels inadéquats, est la cause principale des épisodes d'hypoglycémies. Ce phénomène est amplifié par la limitation de la synthèse endogène du glucose et par une glycolyse accélérée observées en réanimation. Les symptômes d'alerte de l'hypoglycémie en rapport avec l'activation du système nerveux végétatif ne sont pas spécifiques et les symptômes de neuroglycopenie peuvent être masqués par la sédation. Ainsi, une surveillance rapprochée de la glycémie est indispensable pour détecter les épisodes d'hypoglycémie, en évitant d'utiliser des prélèvements capillaires. Dans les études randomisées évaluant l'impact de deux niveaux de glycémie, la stratégie d'insulinothérapie intensive, destinée à obtenir un contrôle glycémique strict (objectif glycémique inférieur à 6,1 mmol/l), s'accompagne d'une incidence d'hypoglycémies sévères (inférieures à 2,2 mmol/l) multipliée par 4 à 6. La survenue d'une hypoglycémie sévère est associée, statistiquement, à un pronostic péjoratif sans que la responsabilité directe de l'hypoglycémie ait pu être démontrée.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Hypoglycemia;
Critical care unit;
Insulin;
Mortality;
Brain

Summary Hypoglycemia is a common and serious problem among diabetic patients and has become the main barrier to intensive insulin therapy in critical care. Since glucose is an obligate metabolic fuel for the brain, hypoglycemia always constitutes an emergency that signals the brain's inability to meet its energy needs. Left untreated, hypoglycemia can result in permanent damage and death. Absolute or relative insulin excess, with inadequate nutrition, together with features of critical illness that limit endogenous glucose production and accelerate glucose utilization is the fundamental cause of hypoglycemia in critical care. Neurogenic and neuroglycopenic symptoms of hypoglycemia can remain unknown because of the underlying critical illness and the sedation. Thus, a close monitoring of the glycemic level is crucial to detect hypoglycemia, but it has to avoid the fingerstick measurements. In the randomized controlled studies comparing the effects of two glucose regimens, the intensive insulin therapy, which

Adresse e-mail : jclacherade@chi-poissy-st-germain.fr.

aimed to reach strict glucose control (less than 6.1 mmol/l) increased the incidence of severe hypoglycemia (less than 2.2 mmol/l) by 4 to 6-fold. Severe hypoglycemia is statistically associated with adverse outcome in ICU patients, whereas its direct responsibility has not yet been demonstrated.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Urgence métabolique aux manifestations cliniques polymorphes engendrées par une baisse anormale de la glycémie, l'hypoglycémie, par ses complications neurologiques parfois sévères et dramatiques, constitue le facteur limitant du maintien d'une normoglycémie chez les patients diabétiques au cours de leur vie [1].

L'hypoglycémie est un événement spontané rare en réanimation, survenant principalement à l'occasion d'une défaillance hépatique grave ou de chocs septiques sur des terrains fragilisés (dénutrition, hépatopathie chronique, insuffisance rénale). Depuis l'avènement du concept de contrôle glycémique strict en réanimation [2], l'hypoglycémie est devenue une problématique quotidienne dans la prise en charge des patients admis dans nos services.

L'excès relatif ou absolu d'insuline, associé à des apports nutritionnels inadéquats ou interrompus, est incontestablement la cause principale des épisodes d'hypoglycémies observés en réanimation. Ce phénomène est amplifié par la limitation de la synthèse endogène du glucose et par une glycolyse accélérée observées dans les situations extrêmes amenant les patients en réanimation [3].

En dehors des propriétés intrinsèques des algorithmes d'insulinothérapie, d'autres facteurs extrinsèques peuvent intervenir et potentialiser le risque d'hypoglycémie. D'une part, le maintien d'un objectif glycémique strict résulte d'un processus dans lequel le facteur humain est omniprésent [4]. Le caractère continu, 24 heures sur 24, jour après jour, d'un tel processus prédispose à la survenue d'erreurs ou d'impossibilités de respecter l'algorithme d'insulinothérapie. D'autre part, des circonstances favorisant la survenue d'hypoglycémies (insuffisance rénale, défaillance hépatique, insuffisance surrénalienne, traitement par quinolones) sont fréquemment rencontrées en réanimation [3].

Définition de l'hypoglycémie

Le seuil de glycémie basse retenu pour étayer le diagnostic d'hypoglycémie est compris entre 0,5 et 0,6 g/l (2,8–3,3 mmol/l) [5]. L'hypoglycémie est qualifiée de sévère, avec ou sans signes neurologiques graves, si l'intervention d'une tierce personne est nécessaire soit pour permettre l'ingestion d'hydrates de carbone, soit l'administration de glucagon ou de solution glucosée [6]. Dans la littérature consacrée au contrôle glycémique en réanimation, l'hypoglycémie est, arbitrairement, considérée comme sévère pour un seuil inférieur à 0,4 g/l (2,2 mmol/l) [2] et, la plupart du temps, seuls ces épisodes sont rapportés.

Le cerveau : cible privilégiée de l'hypoglycémie

Le glucose est le carburant métabolique obligatoire, indispensable pour le cerveau dans des conditions physiologiques

[7]. Parce qu'il ne peut synthétiser du glucose ou en stocker de manière conséquente dans les astrocytes, le cerveau nécessite quasiment un approvisionnement continu de glucose à partir du secteur plasmatique. La diffusion du glucose du sang vers les cellules cérébrales est directement fonction de la concentration plasmatique artérielle de glucose (la glycémie). À des niveaux de glycémie normale (ou élevée) le taux de transport du glucose du sang vers le cerveau excède la quantité de glucose nécessaire au métabolisme cérébral. Entre 3,9 et 7,1 mmol/l, il existe une relation linéaire entre la glycémie et la concentration de glucose intracérébrale qui se situe alors entre 0,8 et 2,3 mmol/l [8]. Cependant, la consommation cérébrale de glucose dépasse les capacités de transport du glucose lors des situations de glycémie basse avec une concentration de glucose intracérébrale proche de zéro quand la glycémie est inférieure à 2 mmol/l [9]. Ainsi, cette situation de neuroglycopenie engendre un dysfonctionnement cérébral pouvant aboutir à une mort cérébrale en cas d'hypoglycémie profonde et prolongée.

Dans le cerveau, in vivo, environ la moitié du glucose qui quitte les capillaires est capté directement par les neurones et l'autre moitié par les astrocytes. De nombreuses données expérimentales suggèrent un transfert continu, des astrocytes vers les neurones, d'autres métabolites intermédiaires, comme les lactates [10].

En cas d'hypoglycémie sévère, la production d'ATP va diminuer et chuter brutalement avec apparition simultanée d'un tracé plat sur l'EEG [11]. Ces deux phénomènes surviennent en même temps que la déplétion du stock de glycogène des cellules gliales [12], suggérant la possibilité d'un rôle spécifique des réserves en glycogène dans le maintien transitoire du métabolisme cérébral au cours d'une hypoglycémie.

Lors d'une hypoglycémie, les neurones préférentiellement les plus touchés sont ceux du noyau caudé, de l'hippocampe et les couches superficielles du cortex cérébral [13].

Les symptômes neurologiques de dysfonctionnement cérébral au cours de l'hypoglycémie sont directement liés au manque du carburant énergétique et régressent lorsque la glycémie s'est corrigée [14].

La survenue d'une mort cérébrale n'est pas directement liée au manque de glucose mais est le résultat d'une séquence d'événements initiés par la survenue d'une hypoglycémie profonde et prolongée. Cette séquence comprend le relargage extracellulaire d'acides aminés excitateurs (notamment le glutamate) [15] et de zinc [16]. L'activation des récepteurs glutamate postsynaptiques et l'afflux postsynaptique de zinc va alors induire une série d'événements intriqués les uns aux autres et apparaissant dans un ordre temporel difficile à définir [14]. Ces événements comprennent la production des *reactive oxygen species* (ROS) par les mitochondries [17], l'induction de dégâts sur l'ADN, l'activation de la poly (ADP-ribose) polymérase-I (PARP I)

[18], l'altération de la perméabilité membranaire mitochondriale (avec libération dans le cytosol de protéines telles l'*apoptosis-activating*, AIF) [19], l'ensemble initiant l'apoptose neuronale.

Par ailleurs, des travaux récents suggèrent qu'après la perfusion de soluté glucosé, l'obtention de glycémies élevées faisant suite à des comas hypoglycémiques peut directement initier les mécanismes aboutissant à la mort neuronale par activation de la NADPH oxydase [20]. L'extrapolation de ces travaux, réalisés dans des conditions extrêmes d'hypoglycémie (expérimentation sur des cultures cellulaires soumises à un milieu sans glucose ou sur des modèles animaux avec des glycémies autour de 0,5 mmol/l) rarement rencontrées en clinique, est incertaine.

Manifestations cliniques liées à l'hypoglycémie

La chute de la glycémie se traduit par un panel de sensations liées à l'activation du système nerveux végétatif dans sa globalité [5]. Ainsi certains symptômes, tels les tremblements, les palpitations, l'anxiété, l'état d'excitation, sont médiés par le système nerveux sympathique et la médullosurrénale. D'autres tels que la transpiration, la sensation de faim, les paresthésies sont liés à la libération d'acétylcholine. Ces symptômes constituent alors des signes d'alerte permettant d'activer les défenses comportementales, à savoir la recherche et l'ingestion de nourriture.

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

Les symptômes liés à la neuroglycopénie sont le résultat direct du manque du substrat énergétique cérébral. Ces symptômes incluent la sensation de chaleur, la fatigue, mais aussi les difficultés idéatoires, les changements de comportements. Les signes focaux tels une diplopie ou une hémiparésie sont plus rares. Des convulsions, voire un état de mal épileptique peuvent aussi survenir [21]. Un coma peut intervenir en dessous de valeurs comprises entre 2,3 et 2,7 mmol/l [22]. Initialement, il s'agit d'un coma agité avec hyperréflexie tendineuse et irritation pyramidale puis, si l'hypoglycémie se prolonge, le coma devient calme et aréflexique.

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

Hypoglycémie et méthodes de mesure en réanimation

La mesure de la glycémie est complexe et souvent les résultats ne sont que des approximations de la valeur réelle

[23]. L'origine du prélèvement de sang peut être artérielle, veineuse ou capillaire. Par ailleurs, les méthodes de mesure sont basées sur des réactions enzymatiques diverses. En outre, certains facteurs peuvent influencer la mesure comme la pression en oxygène, le pH, l'hématocrite et certains médicaments tels le paracétamol [24–26].

Plusieurs études menées au sein d'unités de réanimation ont tenté d'évaluer le degré de corrélation entre la mesure de la glycémie réalisée au laboratoire (méthode considérée comme la référence) et la mesure de la glycémie réalisée soit au lit du patient à l'aide de lecteurs de glycémie, soit à l'aide d'analyseurs de gaz du sang délocalisés dans les unités de réanimation [27–30].

Seule l'étude de Kanji et al. permet d'appréhender cette problématique pour des valeurs basses de la glycémie (inférieures à 4,5 mmol/l) [29]. Ainsi, les mesures de glycémie réalisées à partir des prélèvements capillaires surestiment de manière significative la glycémie de laboratoire (situation à risque de ne pas dépister la survenue d'une hypoglycémie et, donc, de la corriger) dans environ 29% des cas (11 prélèvements sur 38). Ce chiffre diminue à 19% lorsque les mesures de glycémie sont réalisées avec le même lecteur de glycémie mais à partir d'un prélèvement artériel et tombe à 0% lors de la mesure de glycémie sur un analyseur de gaz du sang.

À l'échelle des patients, ces résultats incitent à ne pas recommander l'utilisation de prélèvements capillaires pour le dépistage des épisodes d'hypoglycémies ou alors à adapter le seuil glycémique motivant l'arrêt de l'insulinothérapie en fonction de la méthode de mesure de glycémie utilisée au sein d'une unité de réanimation.

Contrôle glycémique strict et incidence des hypoglycémies

Objet d'une partie des controverses actuelles sur le contrôle glycémique strict en réanimation, l'augmentation de l'incidence des épisodes d'hypoglycémies sévères (inférieures à 0,4 g/l ou 2,2 mmol/l), lors de la mise en place d'une stratégie d'insulinothérapie intensive, est un fait indiscutable. Il est étayé par les résultats des études randomisées consacrées à l'impact du maintien de la glycémie à deux niveaux différents, l'un qualifié de strict (objectif glycémique inférieur à 6,1 mmol/l) et l'autre de conventionnel (objectif glycémique inférieur à 11 mmol/l) [2,31–33]. Ainsi, l'incidence des hypoglycémies profondes atteint, respectivement, 5,1% [2], 18,7% [33], 17% [32] et 9,8% [31] dans le groupe contrôle glycémique strict versus 0,8%, 3,1%, 4,1% et 2,7% dans le groupe contrôle glycémique conventionnel, soit un risque accru de survenue d'hypoglycémie profonde multiplié par un coefficient de 4 à 6 lors d'une stratégie d'insulinothérapie intensive.

Dans la majorité des cas, l'épisode d'hypoglycémie reste unique (75% des patients ayant présenté une hypoglycémie dans le groupe contrôle glycémique strict et 81% dans le groupe conventionnel) [2,32,33].

La moyenne du niveau de glycémie observé au cours des épisodes d'hypoglycémies est superposable, quel que soit le niveau glycémique recherché (autour de 0,3 g/l) [2,32,33].

Quelles sont les conséquences délétères de la survenue d'hypoglycémies au cours d'une stratégie de contrôle strict de la glycémie en réanimation ?

Cette question est cruciale pour l'avenir et la diffusion du concept de contrôle glycémique strict en réanimation, comme en témoigne l'arrêt prématuré des deux derniers essais randomisés multicentriques devant, entre autre, l'incidence élevée des épisodes d'hypoglycémies profondes dans le groupe insulinothérapie intensive, incidence jugée dangereuse et non acceptable par les comités de sécurité de ces études [31,32].

Hypoglycémie et mortalité

En se référant aux résultats des trois études randomisées et publiées sur l'impact du maintien de deux niveaux de glycémie en réanimation et à ceux de l'étude cas-témoins réalisée par Krinsley et Grover, il existe, incontestablement, après ajustement en analyse multivariée, une association statistique forte entre la survenue d'un épisode (ou plus) d'hypoglycémie sévère et un pronostic péjoratif. En effet, le risque de décès en cas d'hypoglycémie est multiplié, de manière significative, par un facteur, respectivement, de 3,2 [2], 2,9 [33], 3,3 [32] et 2,3 [34].

Cependant, dans une autre étude de type cas-témoins réalisée à partir d'une cohorte de patients (avec un objectif glycémique entre 0,8 et 1,4 g/l) [35], la survenue d'un épisode d'hypoglycémie (glycémie inférieure à 0,45 g/l) n'est pas associée de manière significative à un risque accru de mortalité avec un *odds-ratio* allant de 0,96 à 1,39 en fonction des variables d'ajustement introduites dans le modèle multivarié [36].

Par ailleurs, les événements cliniques répertoriés au cours des épisodes d'hypoglycémies sont rares [2,32,33]. Ainsi, il apparaît que la majorité des hypoglycémies sévères observées dans le cadre d'une stratégie d'insulinothérapie intensive ne sont que des hypoglycémies « biologiques » à la réserve près de l'exhaustivité du recueil des symptômes liés à une hypoglycémie qui peuvent être masqués soit par la pathologie du patient, soit par la sédation.

La durée estimée des hypoglycémies sévères, autre élément pouvant intervenir dans la gravité de ces épisodes, n'est malheureusement pas rapportée dans les études citées ci-dessus.

Les données actuelles fournies dans la littérature ne nous permettent pas de conclure avec certitude que la survenue d'un épisode d'hypoglycémie sévère, le plus souvent unique (75 à 80% des cas), le plus souvent transitoire (moins de deux heures dans le cadre d'un essai thérapeutique), le plus souvent biologique sans signes de gravité clinique (neurologiques et/ou cardiocirculatoires) apparents, soit directement responsable de cette surmortalité en réanimation. Elles ne nous permettent pas non plus de conclure en l'absence totale de lien de cause à effet entre la survenue d'une hypoglycémie et la surmortalité observée.

Hypoglycémie et morbidité

Les patients qui survivent après un séjour en réanimation présentent des troubles neurocognitifs (troubles

de la mémoire, perturbation de l'attention, altération des praxies...) et/ou développent des troubles psychiatriques (dépression, anxiété, syndrome de stress post-traumatique...) dont l'incidence est non négligeable [37,38]. L'impact de la survenue d'épisodes d'hypoglycémie (notamment répétées) dans l'amplification de ces désordres neurologiques n'a pas fait l'objet d'évaluation spécifique en réanimation.

La persistance d'un coma ou de convulsions sont des séquelles redoutées au décours d'épisodes d'hypoglycémie. Dans son étude de type cas-témoins, Vriesendorp et al. rapportent deux cas de coma persistant et un cas de convulsions itératives parmi les 156 patients ayant présenté un épisode d'hypoglycémie [36]. De telles complications n'ont pas été retrouvées chez les témoins. En regroupant les données des deux études réalisées par Van den Berghe et al., trois patients présentent des séquelles neurologiques persistantes parmi les patients inclus dans le bras contrôle glycémique strict et ayant présenté une hypoglycémie (ces patients présentaient un coma ou des convulsions avant la survenue de l'hypoglycémie) [39].

Conclusion

L'augmentation de l'incidence des épisodes d'hypoglycémies profondes (inférieures à 0,4 g/l ou 2,2 mmol/l), lors d'une stratégie d'insulinothérapie intensive en réanimation, est un fait indiscutable.

L'hypoglycémie apparaît associée de manière indépendante à un risque accru de décès. Ces résultats sont-ils le fruit d'un effet direct délétère ? Ou bien, la survenue d'une hypoglycémie permettrait-elle uniquement, dans le cadre d'une stratégie de contrôle glycémique strict, d'identifier les patients ayant un risque de mortalité accru ? Ces deux interprétations (chacune ayant un argumentaire recevable) sont l'objet du débat actuel dans lequel les prises de positions personnelles, faute de preuves scientifiques formelles, relèvent de l'intime conviction. Elles s'intègrent alors dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque du contrôle glycémique strict en réanimation.

Il est clair que toute mesure permettant de limiter l'incidence des hypoglycémies, dont une proportion restera inévitable (témoignant de la recherche d'un contrôle glycémique strict) sera une avancée permettant d'évaluer avec sérénité une stratégie de contrôle glycémique strict en réanimation. Les avancées technologiques sur le monitoring du glucose, l'asservissement de l'administration de l'insuline au monitoring, l'intégration dans les algorithmes d'insulinothérapie des caractéristiques du patient (co-morbidités et défaillances d'organe présentes) associés à la sensibilisation et la formation des équipes paramédicales sont autant de pistes pour l'avenir.

Références

- [1] Cryer PE. Hypoglycemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:937-48.
- [2] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.

- [3] Cryer PE. Hypoglycemia: the limiting factor in the glyce-mic management of the critically ill? *Diabetologia* 2006;49:1722–5.
- [4] Preiser JC, Devos P. Steps for the implementation and validation of tight glucose control. *Intensive Care Med* 2007;33:570–1.
- [5] Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1902–12.
- [6] Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association workgroup on hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005;28:1245–9.
- [7] Cryer PE. Hypoglycemia. Pathophysiology, diagnosis and treatment. New York, Oxford Univ Press.
- [8] Gruetter R, Ugurbil K, Seaquist ER. Steady-state cerebral glucose concentrations and transport in the human brain. *J Neurochem* 1998;70:397–408.
- [9] Choi IY, Lee SP, Kim SG, Gruetter R. In vivo measurements of brain glucose transport using the reversible Michaelis-Menten model and simultaneous measurements of cerebral blood flow changes during hypoglycemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:653–63.
- [10] Nehlig A, Coles JA. Cellular pathways of energy metabolism in the brain: is glucose used by neurons or astrocytes? *Glia* 2007;55:1238–50.
- [11] Feise G, Kogure K, Busto KR, Scheinberg P, Reinmuth OM. Effect of insulin hypoglycemia upon cerebral energy metabolism and EEG activity in the rat. *Brain Res* 1977;126:263–80.
- [12] Lewis LD, Ljunggren B, Ratcheson RA, Siesjo BK. Cerebral energy state in insulin-induced hypoglycemia, related to blood glucose and to EEG. *J Neurochem* 1974;23:673–9.
- [13] Auer RN, Kalimo H, Olsson Y, Siesjo BK. The temporal evolution of hypoglycemic brain damage. I. Light- and electron-microscopic findings in the rat cerebral cortex. *Acta Neuropathol* 1985;67:13–24.
- [14] Suh SW, Hamby AM, Swanson RA. Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death. *Glia* 2007;55:1280–6.
- [15] Engelsen B, Westerberg E, Fonnun F, Wieloch T. Effect of insulin-induced hypoglycemia on the concentrations of glutamate and related amino acids and energy metabolites in the intact and decorticated rat neostriatum. *J Neurochem* 1986;47:1634–41.
- [16] Howell GA, Welch MG, Frederickson CJ. Stimulation-induced uptake and release of zinc in hippocampal slices. *Nature* 1984;308:736–8.
- [17] Singh P, Jain A, Kaur G. Impact of hypoglycemia and diabetes on CNS: correlation of mitochondrial oxidative stress with DNA damage. *Mol Cell Biochem* 2004;260:153–9.
- [18] Ha HC, Snyder SH. Poly(ADP-ribose) polymerase is a mediator of necrotic cell death by ATP depletion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:13978–82.
- [19] Ferrand-Drake M, Friberg H, Wieloch T. Mitochondrial permeability transition induced DNA-fragmentation in the rat hippocampus following hypoglycemia. *Neuroscience* 1999;90:1325–38.
- [20] Suh SW, Gum ET, Hamby AM, Chan PH, Swanson RA. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J Clin Invest* 2007;117:910–8.
- [21] McAulay V, Deary IJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycemia in people with diabetes. *Diabet Med* 2001;18:690–705.
- [22] Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, Edoute Y. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Arch Intern Med* 1999;159:281–4.
- [23] Brunkhorst FM, Wahl HG. Blood glucose measurements in the critically ill: more than just a blood draw. *Crit Care* 2006;10:178.
- [24] Tang Z, Du X, Louie RF, Kost GJ. Effects of pH on glucose measurements with handheld glucose meters and a portable glucose analyzer for point-of-care testing. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:577–82.
- [25] Tang Z, Lee JH, Louie RF, Kost GJ. Effects of different hematocrit levels on glucose measurements with handheld meters for point-of-care testing. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1135–40.
- [26] Tang Z, Louie RF, Payes M, Chang KC, Kost GJ. Oxygen effects on glucose measurements with a reference analyzer and three handheld meters. *Diabetes Technol Ther* 2000;2:349–62.
- [27] Critchell CD, Savarese V, Callahan A, Aboud C, Jabbour S, Marik P. Accuracy of bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007;33:2079–84.
- [28] Finkielman JD, Oyen LJ, Afessa B. Agreement between bedside blood and plasma glucose measurement in the ICU setting. *Chest* 2005;127:1749–51.
- [29] Kanji S, Buffie J, Hutton B, Bunting PS, Singh A, McDonald K, et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005;33:2778–85.
- [30] Kulkarni A, Saxena M, Price G, O'Leary MJ, Jacques T, Myburgh JA. Analysis of blood glucose measurements using capillary and arterial blood samples in intensive care patients. *Intensive Care Med* 2005;31:142–5.
- [31] National Institute of Health Glucontrol study: comparing the effects of two glucose regimens by insulin in intensive care unit patients. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00107601> (visité le 1 avril 2008).
- [32] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125–39.
- [33] 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.
- [34] Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007;35:2262–7.
- [35] Vriesendorp TM, van Santen S, DeVries JH, de Jonge E, Rosendaal FR, Schultz MJ, et al. Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:96–101.
- [36] Vriesendorp TM, DeVries JH, van Santen S, Moeniralam HS, de Jonge E, Roos YB, et al. Evaluation of short-term consequences of hypoglycemia in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:2714–8.
- [37] Elenkov IJ, Iezzoni DG, Daly A, Harris AG, Chrousos GP. Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. *Neuroimmunomodulation* 2005;12:255–69.
- [38] Hopkins RO, Jackson JC. Long-term neurocognitive function after critical illness. *Chest* 2006;130:869–78.
- [39] Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes* 2006;55:3151–9.