



Association  
Tunisienne de  
Réanimation

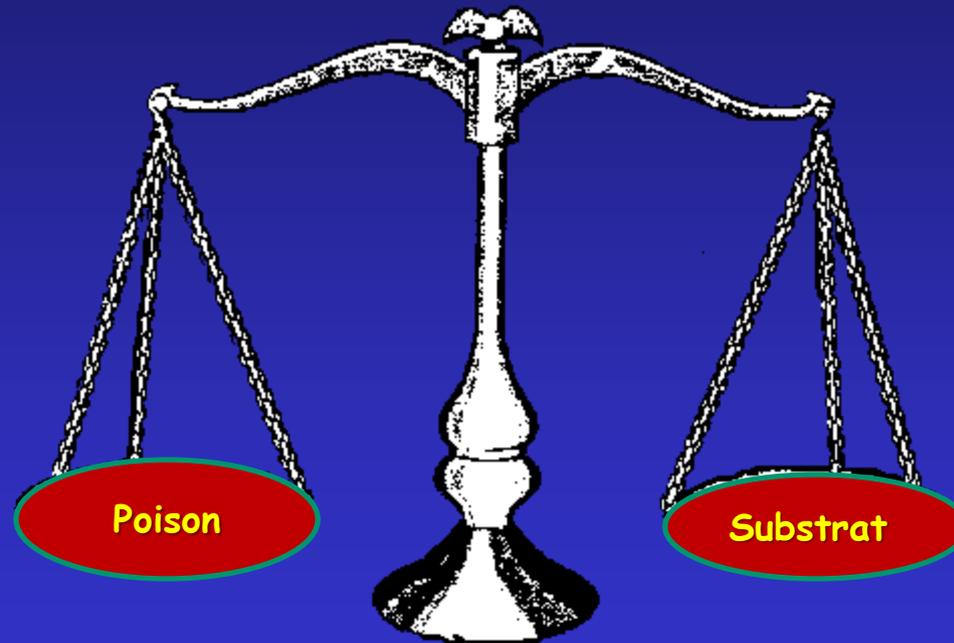
19<sup>ÈME</sup> CONGRÈS NATIONAL  
DE RÉANIMATION

# Hyperglycémie en réanimation: faut il faire un contrôle strict?

*Dr MOKLINE Amel .*

*Réanimation médicale. CTGB. Ben Arous*

# Glucose: substrat ou poison



Hyperglycémie  
= toxicité  
cellulaire

Fonctionnement  
cellulaire

# SEPSIS-STRESS

Altération phosphorylation récepteur insuline

↘ 50 % récepteurs



INSULINORESISTANCE

↗ néoglucogénèse  
↘ glycogénèse



INSULINOPENIE

↘ GLUT 4

**HYPERGLYCEMIE**

↗ hormones de contre régulation

- Catécholamines
- Corticoides
- Glucagon
- GH

↗ cytokines

- IL-1, IL-6, **TNF**

# Hyperglycémie = Majoration des complications infectieuses

Modification des fonctions immunitaires cellulaires et humérales:

- ✓ Inactivation du complément
- ✓ Altération de l'activité des PN proportionnellement au degré d'hyperglycémie
- ✓ Augmentation des infections à *C. Albicans* (prot CR3-like)
- ✓ Augmentation des cytokines pro-inflammatoires

# Hyperglycémie = Majoration des complications infectieuses

- ✓ Inactivation des immunoglobulines par glycosylation
- ✓ Diminution des fonctions de chimiotactisme, de phagocytose, et de bactéricidie des PNN

- *Hostetter J Infect Dis 1990*
  - *Black. J Trauma 1990*
  - *Nielsen Diabetes 1989*

# Hyperglycémie= Toxicité neurologique

- Sur le système nerveux central
  - Majoration œdème cérébral par rupture de la barrière hémato-encéphalique
  - Altération de la vasodilatation endothéliale NO-dépendante *William Circulation 1998*
  - Libération accrue de glutamate, neurotoxique
- Sur le système nerveux périphérique
  - Augmentation de la fréquence des polyneuropathies

# Hyperglycémie= Toxicité neurologique

- ✓ Admission hyperglycemia is associated with a 2- or 3 fold increase in mortality following focal or global brain ischemia
- ✓ After brain trauma, a blood glucose > 11 mmol/l (2,0 g/l) is an independent prognostic factor for poor outcome.

# Hyperglycémie= Toxicité cardiaque

- Sur le myocarde:
  - L'hyperglycémie de stress est associée à un pronostic défavorable au cours de l'IDM.
  - Altération de la contractilité cardiaque, de la vasodilatation endothéliale coronaire NO-dépendante (eNOS) et un état pro-thrombotique lié à une fonction plaquettaire altérée

Akbari CM, J Vasc Surg 1998

- Williams SB, Circulation 1999

# Hyperglycémie= Toxicité cardiaque

- Admission glycemia is an independent prognostic factor: mortality and ventricular dysfunction **10 mmol/l (1,8g/l)**

**Ishihara - Am. Heart J. 2003**

- Admission glycemia > 8 mmol/L (1,4 g/l)= 3.9 more deaths.

**Bolk - Int J Cardiol 2001**

# Hyperglycémie= Retard de la cicatrisation

- L'inhibition de la cicatrisation (habituellement rencontrée chez le diabétique) est également liée à:
  - une glycosylation accélérée du collagène nouvellement synthétisé,
  - une augmentation d'activité des collagénases entraînant une diminution du contenu cicatriciel en collagène.



## INTENSIVE INSULIN THERAPY IN CRITICALLY ILL PATIENTS

GREET VAN DEN BERGHE, M.D., PH.D., PIETER WOUTERS, M.Sc., FRANK WEEKERS, M.D., CHARLES VERWAEST, M.D.,  
FRANS BRUYNINCKX, M.D., MIET SCHETZ, M.D., PH.D., DIRK VLASSELAERS, M.D., PATRICK FERDINANDE, M.D., PH.D.,  
PETER LAUWERS, M.D., AND ROGER BOUILLON, M.D., PH.D.

*Van den Berghe, NEJM 2001*

Étude randomisée, contrôlée, monocentrique, prospective,  
de février 2000 à janvier 2001 non aveugle

N = 1548  
Réa chirurgicale (2/3 ching cardiaque)

N = 787  
Traitement conventionnel

10mmol/l < Glycémie < 11mmol/l  
(180 mg/dl- 200 mg/dl)

N = 765  
Traitement intensif

4.4mmol/l < Glycémie < 6.1mmol/l  
(80 mg/dl- 110 mg/dl)

# Effets sur la morbidité

VARIABLE	CONVENTIONAL TREATMENT (N=783)	INTENSIVE TREATMENT (N=765)	P VALUE†
<b>Bloodstream infection — no. (%)</b>			
Septicemia during intensive care	61 (7.8)	32 (4.2)	0.003
Treatment with antibiotics for >10 days	134 (17.1)	086 (11.2)	<0.001
<b>Electromyographic evidence of critical-illness</b>			
polyneuropathy — no./total no. (%)			
At any time	107/206 (51.9)	45/157 (28.7)	<0.001
On more than 2 occasions	39/206 (18.9)	11/157 (7.0)	0.001
<b>Red-cell transfusions</b>			
Patients requiring transfusion — no. (%)	243 (31.0)	219 (28.6)	0.3
No. of transfusions/patient‡			
Median	2	1	<0.001
Interquartile range	1–3	1–2	
<b>Renal impairment — no. (%)</b>			
Peak plasma creatinine >2.5 mg/dl	96 (12.3)	69 (9.0)	0.04
Peak plasma urea nitrogen >54 mg/dl	88 (11.2)	59 (7.7)	0.02
Dialysis or continuous venovenous hemofiltration	64 (8.2)	37 (4.8)	0.007

VARIABLE	CONVENTIONAL TREATMENT (N=783)	INTENSIVE TREATMENT (N=765)	P VALUE*
Death during intensive care — no./total no. (%)	63/783 (8.0)	35/765 (4.6)	<0.04 (adjusted)
During first 5 days of intensive care	14/783 (1.8)	13/765 (1.7)	0.9
Among patients receiving intensive care for >5 days	49/243 (20.2)	22/208 (10.6)	0.005
Reason for intensive care			
Cardiac surgery	25/493 (5.1)	10/477 (2.1)	
Neurologic disease, cerebral trauma, or brain surgery	7/30 (23.3)	6/33 (18.2)	
Thoracic surgery, respiratory insufficiency, or both	10/56 (17.9)	5/66 (7.6)	
Abdominal surgery or peritonitis	9/58 (15.5)	6/45 (13.3)	
Vascular surgery	2/32 (6.2)	2/30 (6.7)	
Multiple trauma or severe burns	3/35 (8.6)	4/33 (12.1)	
Transplantation	1/44 (2.3)	2/46 (4.4)	
Other	6/35 (17.1)	0/35	
No history of diabetes	57/680 (8.4)	31/664 (4.7)	
No history of diabetes and >5 days of intensive care	45/218 (20.6)	20/187 (10.7)	
History of diabetes	6/103 (5.8)	4/101 (4.0)	
History of diabetes and >5 days of intensive care	4/25 (16.0)	2/21 (9.5)	
Cause of death — no.			0.02
Multiple-organ failure with proven septic focus	33	8	
Multiple-organ failure without detectable septic focus	18	14	
Severe brain damage	5	3	
Acute cardiovascular collapse	7	10	
In-hospital death — no./total no. (%)			
All patients	85/783 (10.9)	55/765 (7.2)	0.01
Patients receiving intensive care for >5 days	64/243 (26.3)	35/208 (16.8)	0.01

# Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU

Greet Van den Berghe, M.D., Ph.D., Alexander Wilmer, M.D., Ph.D., Greet Hermans, M.D.



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

- But: évaluer l'effet du contrôle strict de la glycémie sur le pronostic des patients de réanimation médicale
- Etude: prospective, monocentrique, randomisée en ouvert
- Inclusion:
- 1200 patients hospitalisés en réanimation médicale de 2002 à 2005, pour une durée de séjour  $\geq 3$  jours  
767 patients (64%) ayant finalement séjourné plus de 3j

*Février 2006*

# Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU

Greet Van den Berghe, M.D., Ph.D., Alexander Wilmer, M.D., Ph.D., Greet Hermans, M.D.



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

- Méthode: randomisation à l'entrée
  - ✓ Traitement intensif (TI): glycémie  $\in$  [4.4-6.1mmol/l]
  - ✓ Traitement conventionnel (TC): glycémie  $\in$  [10-11mmol/l]
- Critère de jugement principal: Mortalité hospitalière
- Analyse en intention de traiter
- Analyse post-hoc des patients hospitalisés pendant au moins trois jours

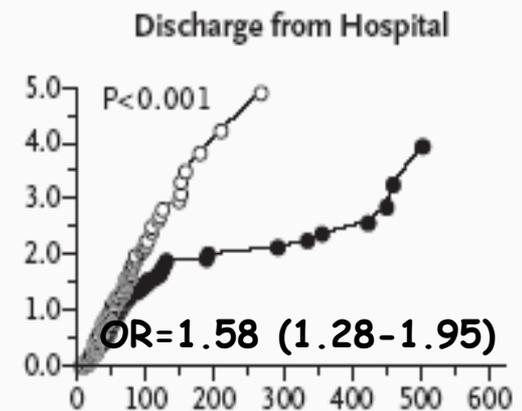
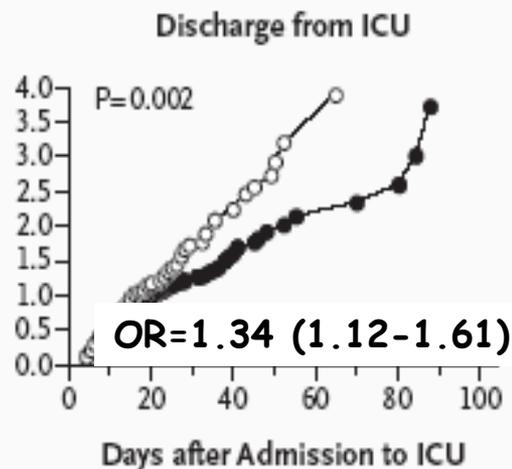
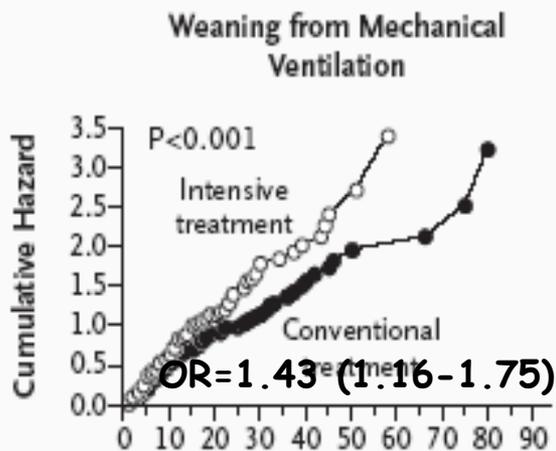
# Effets sur la morbidité

Hypoglycémies: 18% vs 3%

## Amélioration morbidité:

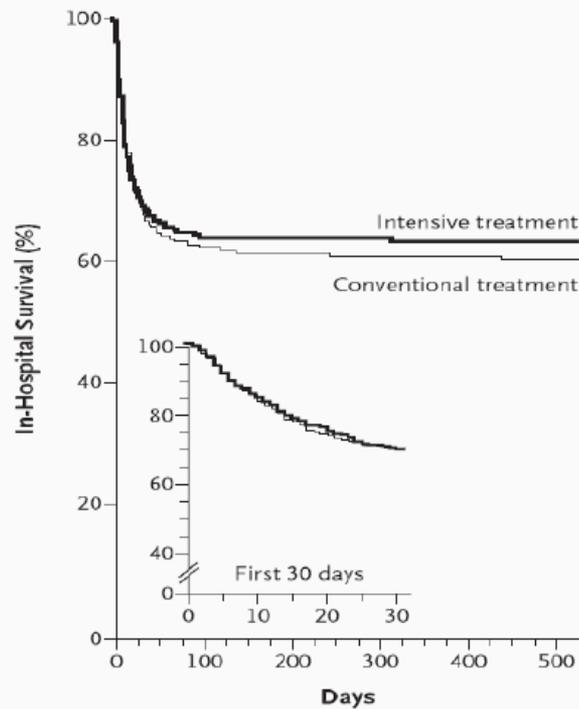
- I. insuffisance rénale
- II. durée de ventilation
- III. durée de séjour hospitalier et en réanimation

Patients hospitalisés  $\geq 3$  j



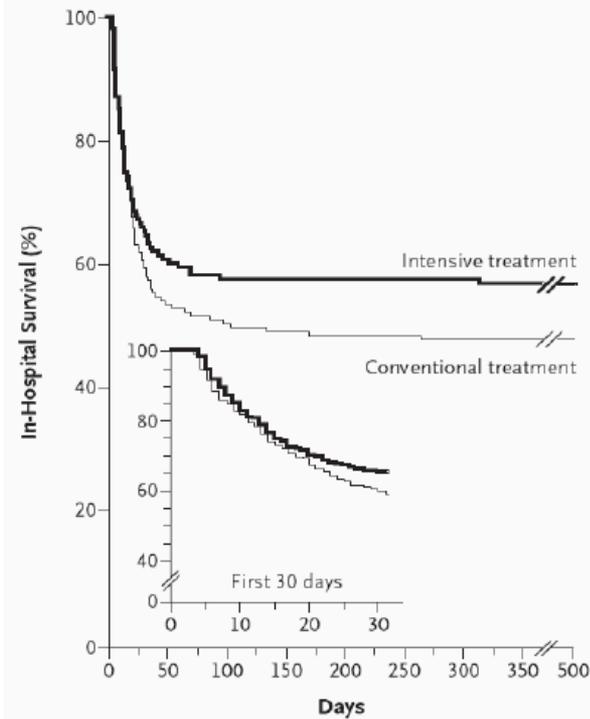
# Mortalité

**A** Intention-to-Treat Group (N=1200)



**Pas de différence de mortalité: 37,3 vs 40%**  
( $p=0,3$ )

**B** Subgroup in ICU  $\geq 3$  Days (N=767)



**Bénéfice si > 3 jours: 52,5 vs 43%**  
( $p < 0,05$ )

# Autres études « positives »

- Kringsley JS et al *Semin Thorac Cardiovasc* 2006;18:317-25

étude observationnelle en réa mixte : baisse de mortalité et Morbidité

- Reed C et al *J Am Coll Surg* 2007;204:1048-55

étude observationnelle en traumato : baisse de mortalité et Morbidité

- Grey NJ et al *Endoc Pract* 2004;10 (suppl 2):46-52

étude randomisée contrôlée en réa mixte : baisse des infections

- Billota F et al *J Neurosurg Anaesthesiol* 2007;19:156-60

étude randomisée contrôlée en réa neurochir : baisse des infections et des vasospasmes

**Contrôle glycémique STRICTE en réanimation ?**

**La bonne cible est-elle 4,4-6,1 mmol/L?**

# Limites des 2 études

- **Méthodologique:**
  - Études monocentriques, sans double aveugle
- **Risque majoré d' hypoglycémie:**
  - 5,2%: 1ere étude
  - 18%: 2<sup>ème</sup> étude (mortalité++).

## Intensive Intraoperative Insulin Therapy versus Conventional Glucose Management during Cardiac Surgery

### A Randomized Trial

Gunjan Y. Gandhi, MD, MSc; Gregory A. Nuttall, MD; Martin D. Abel, MD; Charles J. Mullany, MD; Hartzell V. Schaff, MD; Peter C. O'Brien, PhD; Matthew G. Johnson, MPH; Arthur R. Williams, PhD; Susanne M. Cutshall, RN; Lisa M. Mundy, RN; Robert A. Rizza, MD; and M. Molly McMahon, MD

- *Gandhi Ann Intern Med 2007;146:233*
- **Méthode**: randomisation durant la chirurgie
  - ✓ Traitement intensif (TI): glycémie  $\in [4.4-5.6\text{mmol/l}]$
  - ✓ Traitement conventionnel (TC): glycémie  $> 11.1\text{mmol/l}$
- **Critères de jugement principal**:  
Mortalité, infections sternales, tr de rythme, VM, IRA, AVC ds les 30j post chirurgie  
  
Pas de différence (44 vs 46%)
- Plus de décès (4 vs 0) et AVC (8 vs 1,  $p < .05$ ) ds le groupe ITI

## Intensive Intraoperative Insulin Therapy versus Conventional Glucose Management during Cardiac Surgery

### A Randomized Trial

Gunjan Y. Gandhi, MD, MSc; Gregory A. Nuttall, MD; Martin D. Abel, MD; Charles J. Mullany, MD; Hartzell V. Schaff, MD; Peter C. O'Brien, PhD; Matthew G. Johnson, MPH; Arthur R. Williams, PhD; Susanne M. Cutshall, RN; Lisa M. Mundy, RN; Robert A. Rizza, MD; and M. Molly McMahon, MD

- Critères de jugement secondaire:

Durée de séjour en réanimation et hospitalière

Pas de différence: ICU (2 days [SD, 2] vs. 2 days [SD, 3]) or in length of hospital stay (8 days [SD, 4] vs. 8 days [SD, 5])

**Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity.**

Malmberg K<sup>1</sup>, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenström A; DIGAMI 2 Investigators.

- **But**: évaluer l'effet du contrôle strict de la glycémie sur le pronostic des diabétiques type 2 avec IDM
- **Etude**: prospective, monocentrique, randomisée, aveugle
- **Inclusion**:
  - N = 1253
  - Patients avec IDM randomisés en 3 gp
    - Gp 1: contrôle glycémique aigu strict 24 h puis insulinothérapie sous cut ( $G0 \in [5-7 \text{ mmol/l}]$  et  $< 10 \text{ mmol/l}$  (Gpp))
    - Gp 2: contrôle glycémique aigu strict 24 h puis ttt conventionnel avec les mêmes objectifs glc
    - Gp 3: ttt std selon pratiques locales

## Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity.

Malmberg K<sup>1</sup>, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenström A; DIGAMI 2 Investigators.

- Critères de jugement:**

Mortalité entre G1 et G2/ G2 et G3

Morbidité: re-infarctus, Is cardiaque congestive, AVC

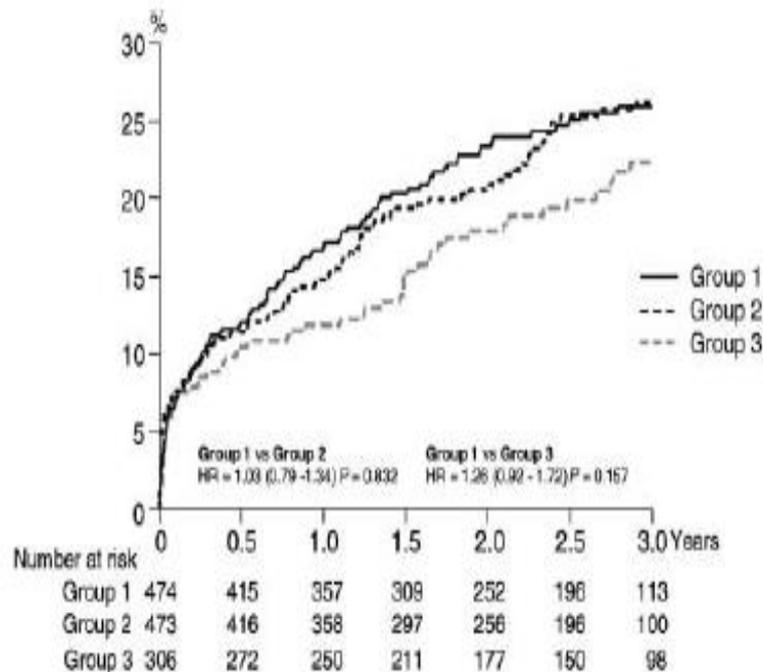


Figure 2 Mortality in groups 1, 2, and 3 (intention to treat analysis).

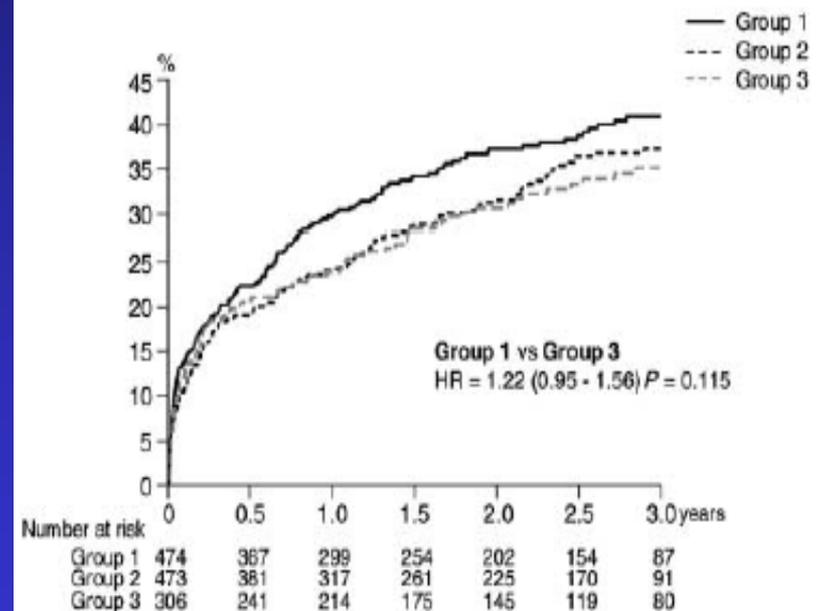
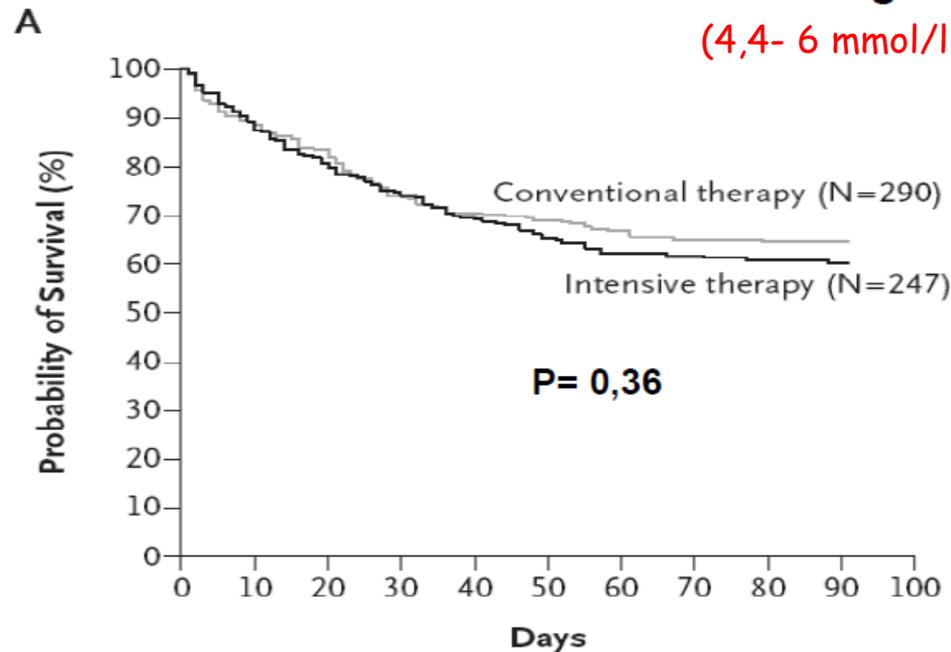


Figure 5 Time to first major event (death, reinfarction, or stroke).

## WISEP Study

537 patients sepsis sévère  
multicentrique  
80- 110 mg/dl versus 180- 200 mg/dl  
(4,4- 6 mmol/l vs 10-11 mmol/l)

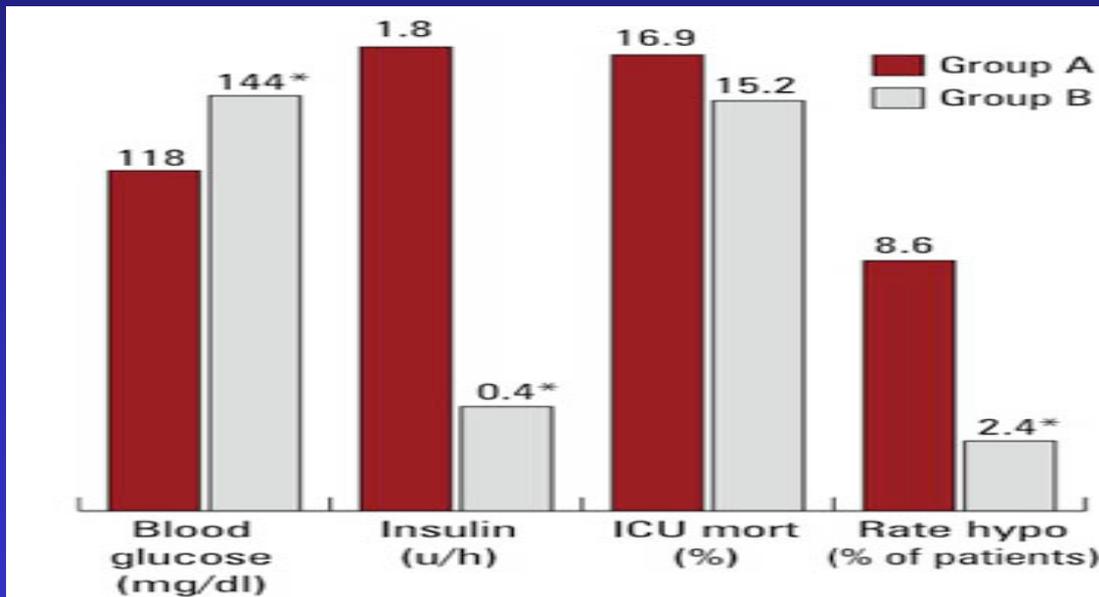


Pas de bénéfice de mortalité à J28 et J90 (insuline 24,7- 39,7 vs conventionnel 26 -35,4%)  
Hypoglycémies sévères (<40mg/dl): 17% vs 4,1%  
Interruption prématurée!

# the Glucontrol study

Preiser JC, ICM, 2009.

- 1101 patients de réanimation polyvalente
- Multicentrique
- 80-110 mg/dl vs 140-180mg/dl (4,4- 6 mmol/l vs 7,7-11 mmol/l)



- Pas de bénéfice de mortalité à J28 (17% vs 15%)
- Hypoglycémies sévères (< 40 mg/dl): 8,6% vs 2,4%
- Interruption prématurée

## the Glucontrol study

- “There is no reason to recommend 80 to 110 mg/dL (4.4-6 mmol/l ) as a target for insulin therapy.”
- “Probably 140 to 180 mg/dL (7.7-10 mmol/l ) is safer. In other words, the risks outweigh the benefits.”

Effects of tight computerized glucose control on neurological outcome in severely brain injured patients: A multicenter sub-group analysis of the randomized-controlled open-label CGAO-REA study

*Crit Care 2014*

- 2 groups: - IIT: glycémie ∈ [4.4-6 mmol/l]  
- CT: glycémie ∈ [5.5- 9 mmol/l]
- Results
  - Primary outcome end-point (90-day neurological outcome evaluated with the Glasgow outcome scale) unchanged (26.6 vs 31%, p=0,4)
  - There was no difference in 28 day mortality
  - More hypoglycemia (51% vs 19%), p < .0001) in the IIT group

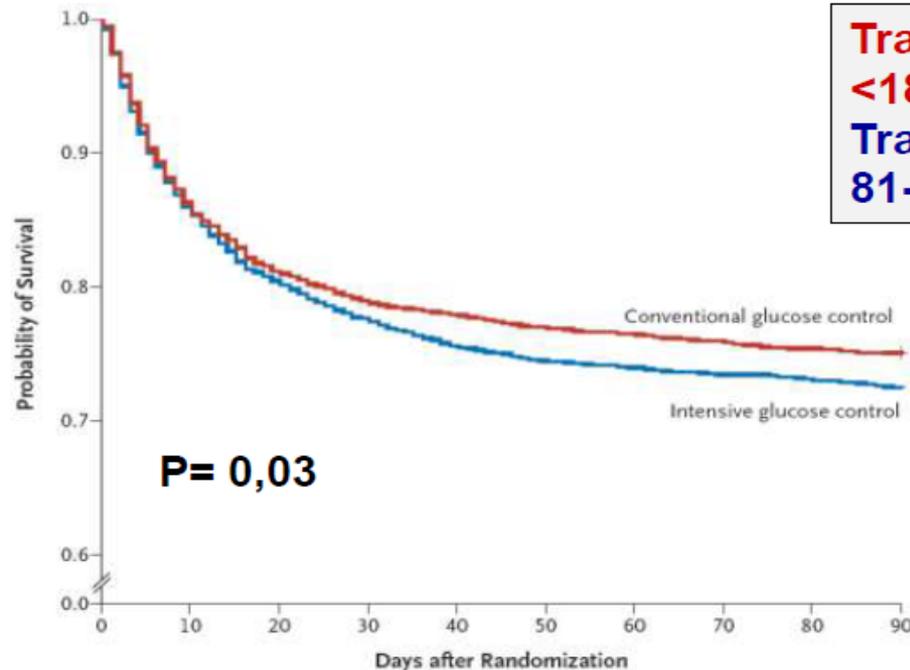
# Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients

The NICE-SUGAR Study Investigators\*

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

MARCH 26, 2009

VOL. 360 NO. 13



**Traitement conventionnel (n=3050)**  
**<180 mg/dl (10 mmol/l)**  
**Traitement intensif (n=3054)**  
**81- 108 mg/dl (4,4- 6 mmol/l)**

**P= 0,03**

**Pas de bénéfice sur la mortalité**

**Mortalité à J90 plus élevée dans le groupe intensifs (27,6% vs 24,9%; p<0,05)**  
**(pas d'explication claire: absence de majoration de comorbidités)**

**Hypoglycémies 6,8% vs 0,5%**

Contrôle glycémique strict OUI  
mais...

# Contrôle glycémique strict = bénéfique morbi-mortalité

Contrôle glycémique : bénéfique sur la réduction de

- Sepsis
- MOF
- Durée de la VM
- Durée de séjour en ICU
- Mortalité

# Quelles cibles glycémiques?





RECOMMANDATIONS D'EXPERTS

## Contrôle de la glycémie en réanimation et en anesthésie ☆,☆☆

### Champ 6 – Le contrôle glycémique en réanimation

Il faut probablement éviter l'hyperglycémie supérieure à 10 mmol/L (1,8 g/l) chez le patient adulte de réanimation. NGP faible [*accord fort*].

Il faut probablement exercer un contrôle du niveau glycémique sans pouvoir en préciser la valeur supérieure acceptable en toute circonstance. NGP faible [*accord faible*].

Il est possible de limiter l'hyperglycémie en réduisant les apports glucidiques intraveineux en phase aiguë. NGP faible [*accord faible*].

Il n'est pas raisonnable de recommander un contrôle strict de la glycémie en urgence (NGP faible) [*accord fort*].

En réanimation, il faut probablement éviter les variations glycémiques trop importantes (NGP faible) [*accord fort*].

En dehors de l'insuline intraveineuse, il n'est pas possible d'utiliser d'autres moyens médicamenteux pour le contrôle glycémique en réanimation (NGP fort) [*accord faible*].

La perfusion de glucose–insuline–potassium (GIK) n'a probablement pas d'effets bénéfiques si le niveau glycémique n'est pas contrôlé (NGP fort) [*accord faible*].

# Surviving Sepsis Campaign

## International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

### GLUCOSE CONTROL

1. A protocolized approach to blood glucose management in ICU patients with severe sepsis commencing insulin dosing when 2 consecutive blood glucose levels are  $>180$  mg/dL. This protocolized approach should target an upper blood glucose  $\leq 180$  mg/dL rather than an upper target blood glucose  $\leq 110$  mg/dL (grade 1A).
2. Blood glucose values be monitored every 1–2 hrs until glucose values and insulin infusion rates are stable and then every 4 hrs thereafter (grade 1C).
3. Glucose levels obtained with point-of-care testing of capillary blood be interpreted with caution, as such measurements may not accurately estimate arterial blood or plasma glucose values (UG).

**Conclusion**

# **Intensive Insulin Therapy in Critical Illness**

## **When Is the Evidence Enough?**

« ...même si le contrôle glycémique strict n'est pas une recommandation de grade A...

l'évidence semble plus forte ... »

*Angus D and Abraham E AJRCCM, 2005*

# Conclusion

- L'hyperglycémie est délétère chez le patient critique et est à éviter.
- Un contrôle glycémique STRICT OUI
- Le seuil  $\leq 1.8$  g/l (10 mmol/l) le plus safe.
- Protocolisation individuelle: adapter les objectifs glycémiques à chaque patient.

# Conclusion

- En réanimation pédiatrique:
  - Guidelines: pas de place pour l'insulinothérapie intensive en 1<sup>o</sup> intention
  - Crainte majeure de l'hypoglycémie difficile à détecter (devpt psychomoteur + cérébral++)

# Conclusion

- L'hypoglycémie et les variations glycémiques importantes doivent être évitées.
- Action hyperglycémiante:
  - Les Amines...
  - La Nutrition entérale et/ou parentérale précoce...
  - La Corticothérapie...

*Merci de votre attention*