



# Hyperglycémie dans les maladies aiguës – un risque sucré

Robert Thomann, Ulrich Keller

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Universitätsspital Basel

## Quintessence

- L'hyperglycémie chronique est la cause de complications microvasculaires chez les diabétiques.
- Depuis quelques années, les preuves se sont accumulées que le traitement de l'hyperglycémie diminue la mortalité et les complications chez les patients gravement malades. Le fait que le patient soit diabétique ou non ne joue aucun rôle.
- La correction de l'hyperglycémie est probablement plus importante pour l'effet bénéfique du traitement que l'injection d'insuline *per se*.
- Chez les patients des soins intensifs de médecine et de chirurgie, une glycémie de 4,4–6,1 mmol/L (sang total), ou de 5–6,8 mmol/L (plasma) est la valeur cible.
- Dans l'infarctus aigu du myocarde, la concentration plasmatique de glucose lors de l'admission est plus importante pour la mortalité aiguë que les facteurs de risque cardiovasculaire classiques.
- Le traitement d'une hyperglycémie améliore le pronostic de l'accident vasculaire cérébral ischémique.
- Les preuves actuelles de l'importance du traitement d'une hyperglycémie ont fait revoir les recommandations de traitement de ces patients aux soins intensifs.

## Summary

### Hyperglycaemia in acute illness – a sweet danger

- *Chronic hyperglycaemia is an established major cause of microvascular complications in known diabetic patients.*
- *Evidence has accumulated that treatment of hyperglycaemia in surgical and medical ICU patients lowers mortality and lessens the patients' complications.*
- *Curbing hyperglycaemia rather than insulin itself is apparently responsible for the reduction in morbidity and mortality.*
- *Hyperglycaemia on admission is more predictive of mortality in AMI than the classic cardiovascular risk factors.*
- *Treatment of hyperglycaemia has been shown to be beneficial in stroke patients.*
- *The target range for blood glucose levels in medical or surgical ICU patients should be 4.4–6.1 mmol/L, corresponding to plasma glucose levels of 5–6.8 mmol/L.*
- *The current evidence for the beneficial effect of treating hyperglycaemia in the critically ill has led to new recommendations for the treatment of hyperglycaemia in ICU patients.*

## Introduction

Les résultats des études UKPDS et DCCT nous ont appris que l'hyperglycémie chronique est à long terme à la source de complications graves chez les diabétiques, surtout dans le secteur microvasculaire [1, 2]. Des études très récentes montrent de plus en plus que la correction de l'hyperglycémie aiguë permet elle aussi de prévenir les complications et améliore le pronostic des maladies aiguës par une ascension de leur glucose plasmatique; mais plusieurs types de stress tels qu'un infarctus du myocarde, accident, septicémie ou accident vasculaire cérébral provoquent une hyperglycémie même chez les non-diabétiques. L'hyperglycémie de stress chez les grands malades a été décrite pour la première fois en 1942 par David Cuthbertson, et dure normalement 10 à 14 jours. Nous en savons maintenant plus sur les mécanismes provoquant une hyperglycémie en situation de stress.

## Physiopathologie

Le stress déclenche une cascade de réponses pouvant entre autres résulter en une hyperglycémie. Le tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), les interleukines 1 et 6 (IL-1, IL-6) stimulent l'axe hypothalamo-hypophysaire avec sécrétion de CRH. La CRH et les neurones du locus coeruleus de l'hypothalamus et du tronc cérébral régulent à leur tour la réponse au stress. En plus de l'ACTH et de la sécrétion de cortisol, des cytokines peuvent stimuler la sécrétion de cortisol directement au niveau des surrénales. La réaction sympatho-surrénalienne déclenche une sécrétion massive de catécholamines, d'adrénaline surtout, qui fait elle aussi augmenter le glucose plasmatique. Les conséquences en sont entre autres une gluconéogenèse hépatique augmentée avec production de lactate, une diminution de l'utilisation périphérique du glucose et une augmentation de la résistance à l'insuline, le tout amenant à l'hyperglycémie [3].

A partir d'une glycémie de >12 mmol/L, il se produit une dysfonction phagocytaire avec baisse de l'adhérence, du chimiotactisme et de la phagocytose, et une baisse de la capacité de détruire

les bactéries (par la voie d'une diminution du superoxyde avec activation de l'aldose-réductase). Au niveau cardiovasculaire, l'hyperglycémie provoque une ascension de la tension artérielle systolique et diastolique, une accélération de la fréquence cardiaque et une augmentation des acides gras libres (FFA) dans le plasma par la lipolyse induite par les catécholamines. Ce sont ces FFA qui sont rendus responsables des effets cardiaques négatifs (par ex. arythmies) [4]. Il ne faut pas oublier que l'héparine fait elle aussi augmenter la concentration de FFA dans le plasma [5]. Le TNF- $\alpha$  est en corrélation avec l'importance de la dysfonction cardiaque dans l'infarctus aigu du myocarde, et il est augmenté à partir d'une glycémie >17 mmol/L. Dans un accident vasculaire cérébral, la penumbra, ses neurones et ses astrocytes sont plus vulnérables (par acidose tissulaire et augmentation du lactate) [4, 6].

### Effet de l'insuline

La production de TNF- $\alpha$  et de radicaux libres est inhibée de manière dose-dépendante, la concentration de cytokines diminue de manière significative; l'insuline a un effet anti-inflammatoire, en neutralisant l'effet proinflammatoire du glucose, et a probablement un effet neuroprotecteur dans les ischémies du SNC. Elle active la janus-kinase et le facteur de transcription nucléaire  $\kappa$ B (NTF- $\kappa$ B) [7]. Dans une expérimentation animale, le groupe de van den Berghe a récemment pu démontrer que c'est probablement la baisse de l'hyperglycémie et non pas l'injection d'insuline qui diminue la morbidité et la mortalité des patients des soins intensifs de chirurgie et de médecine [8, 9].

### Qui est concerné?

À l'hôpital, 25% env. des patients ont le diagnostic de diabète, mais ce diagnostic est manqué chez jusque chez 12% des patients. Dans les études de G. van den Berghe et al., 17% et 13% resp. étaient des diabétiques connus [10, 11]. 75% des patients de ces études avaient une glycémie à jeun >6,8 mmol/L et 12% >12,4 mmol/L [11].

### Infarctus aigu du myocarde

L'étude DIGAMI a montré de manière impressionnante que le traitement intensif par insuline abaisse la mortalité de diabétiques victimes d'un infarctus aigu du myocarde (AMI) [12]. Selon le protocole DIGAMI, une glycémie de 11,7 mmol/L a été atteinte 24 heures après la randomisation dans le bras conventionnel, et

de 9,6 mmol/L dans le bras interventionnel. La mortalité est fonction de la concentration plasmatique de glucose lors de l'admission, de l'âge et d'une insuffisance cardiaque préexistante, mais pas des facteurs de risque conventionnels ni du sexe [12, 13]. La glycémie lors de l'admission fut un facteur de risque de décès ou de réinfarctus, même chez les non-diabétiques [13, 14]. Non seulement l'hyperglycémie, mais aussi une hypoglycémie a été associée à une mortalité à long terme plus élevée chez les patients hospitalisés pour AMI [15]. Dans l'étude DIGAMI, une insulinothérapie intensifiée a permis d'obtenir une baisse de 28% de la mortalité après un an. Après 3,5 ans, la diminution du risque absolu était de 11%, avec un NNT de neuf patients pour sauver une vie [12]. Ce sont surtout les patients n'ayant jamais reçu d'insuline et ceux ayant des facteurs de risque cardiovasculaire relativement peu nombreux qui ont profité de l'insulinothérapie [12].

Jusqu'où faut-il abaisser la glycémie des patients souffrant d'AMI? L'American Diabetes Association (ADA) recommande pour ce groupe de patients une glycémie cible <6,8 mmol/L [16]. Cette valeur est la même que celle d'une méta-analyse sur la mortalité relative hospitalière de non-diabétiques. Le risque relatif (RR) de mortalité a été de 3,9 avec une glycémie >6,8 mmol/L comparativement à <6,8 mmol/L [4]. Une glycémie deux fois plus élevée lors de l'admission a fait passer la mortalité à un an de 19,3 à 44% [4].

### Accident vasculaire cérébral aigu

Il faut faire la distinction claire entre accident hémorragique et ischémique. Dans l'accident hémorragique aigu, l'hyperglycémie n'a aucune influence sur la mortalité, qu'il s'agisse de diabétiques ou de non-diabétiques [6]. Dans l'infarctus ischémique, une mortalité accrue à 30 jours (RR = 3,28) a pu être démontrée chez des non-diabétiques ayant une glycémie >8 mmol/L lors de leur admission [6]. De toutes nouvelles données montrent qu'une glycémie >8 mmol/L lors de l'admission est un prédicteur indépendant de mortalité à 30 jours et à 1 an (cité dans [2]). À partir de 7,5 mmol/L le potentiel de récupération fonctionnelle était limité pour tous les patients, et avec >7,8 mmol/L le volume de la zone infarctée était plus important [6, 17]. Si la glycémie lors de l'admission doublait de 5,6 mmol/L à 11,2 mmol/L, la penumbra augmentait de 60%, et le volume définitif de l'infarctus de 56 cm<sup>2</sup> (cité dans [2]). Il n'y a toujours pas de grande étude d'intervention; mais il faut admettre que l'insulinothérapie est bénéfique même chez de tels patients – l'étude GIST examine maintenant cette question [18].

## Soins intensifs

Les études de Van den Berghe et al. ont définitivement changé la prise en charge des patients aux soins intensifs. Le bénéfice de l'insulinothérapie dans le but de maintenir l'euglycémie est impressionnant. La mortalité hospitalière de patients d'une ICU (Intensive Care Unit) de chirurgie a pu être diminuée de 34% grâce à une insulinothérapie intensive (glycémie cible 4,4–6,1 mmol/L dans sang total); la mortalité dans cette ICU a été abaissée de 43%, soit de 4,6% dans le bras intensif contre 8% dans le bras conventionnel [11]. Plus la glycémie était élevée lors de l'admission, plus la mortalité a augmenté. A partir de 6,1 mmol/L déjà, la mortalité dans cette ICU a augmenté de 30% pour 1,1 mmol/L [11]. Les auteurs ont pu montrer que 46% de moins de patients ont eu une septicémie, 41% de moins une insuffisance rénale grave ou un passage obligatoire en dialyse, et 44% de moins une polyneuropathie rencontrée chez certains patients de soins intensifs. Les patients du groupe euglycémique ont en outre passé moins de temps sous ventilation assistée et ont plus rarement présenté une insuffisance multiorganique. Le groupe de Van den Berghe et al. a publié récemment les résultats d'une grande étude contrôlée chez des patients d'une ICU de médecine. Ces auteurs ont également pu démontrer un bénéfice de l'insulinothérapie intensive sur la morbidité (développement d'une insuffisance rénale, durée du séjour en ICU, durée d'hospitalisation globale, sevrage de la ventilation assistée) grâce au maintien d'une euglycémie [10]. Mais la mortalité n'a pas été significativement différente de celle du groupe témoin, du fait que les patients ayant eu un séjour plus bref en ICU ont eu une mortalité élevée, indépendamment de l'insulinothérapie. Seuls les patients sous traitement intensif ayant passé >3 jours en ICU ont eu une mortalité significativement plus basse que ceux sous traitement conventionnel. Le fait de conclure de cette étude que l'insulinothérapie intensifiée ne «sert à rien» en ICU de médecine est un peu cynique, car les patients traités peu de temps seulement en ICU étaient plus gravement malades et sont plus souvent décédés de leur maladie de base – qui n'a pas répondu à l'insulinothérapie [9]. La conclusion trop rapide que les médecins des soins intensifs n'ont pas à se soucier de l'insulinothérapie est fautive à notre avis. Cette étude a déclenché une controverse; l'étude VISEP, prospective, multicentrique, randomisée, qui a examiné l'effet d'une substitution volumique colloïdale contre une cristalloïde et une insulinothérapie intensifiée contre une conventionnelle par Actrapid® sur la fonction des organes et la survie de patients ayant une septicémie grave avec choc septique [19] a servi d'argument contre l'insulinothérapie. Cette étude a dû être interrompue avant terme en raison d'une incidence accrue d'hypoglycémies. Le problème fut non pas l'inefficacité de l'insulino-

thérapie, mais bien plutôt l'impossibilité de l'effectuer avec toute la sécurité et la surveillance nécessaires (prévention des hypoglycémies graves). Dans les études de van den Berghe, il n'y a eu aucun décès par hypoglycémie, mais bien au contraire une baisse de la mortalité pour un grand nombre de patients malgré une incidence d'hypoglycémies plus élevée! Dans leur analyse post hoc, ces auteurs pensent que la différence de mortalité entre moins que trois jours et plus que trois jours en ICU est probablement attribuable à un plus grand nombre de patients dans le bras insuline intensive ayant eu un séjour de brève durée en ICU ou un arrêt après 72 heures, malgré la randomisation [10].

## Chirurgie cardiaque, chirurgie et médecine générale

Chez les patients après intervention cardiaque, la mortalité postopératoire est la plus faible avec une glycémie moyenne <9,3 mmol/L [4]. A partir d'une glycémie de 13,6 mmol/L, le risque d'infection nosocomiale (par ex. infection sternale après pontage aorto-coronarien) est multiplié par 2,7. Sans tenir compte des infections urinaires, le RR est même multiplié par 5,7 [4]. Indépendamment du diabète, la mortalité hospitalière, la durée d'hospitalisation, le nombre de traitements en ICU et l'incidence des complications neurologiques sont augmentés [4]. En dehors des ICU, l'évidence n'est pas aussi nette. Il est clair qu'indépendamment de la présence d'un diabète, la mortalité hospitalière est en corrélation avec la concentration plasmatique de glucose lors de l'admission [20]. Si elle est de 1,7% avec une normoglycémie, elle augmente à 16% avec une hyperglycémie nouvelle, et surtout la mortalité en ICU augmente. Il a également pu être démontré que chez des diabétiques devant subir un pontage aorto-coronarien, un meilleur équilibre de la glycémie (7–11,1 mmol/L) abaisse la mortalité jusqu'à deux ans après l'intervention [21]. Cette preuve écrasante chez des grands malades a fait que l'American Diabetes Association a élaboré des recommandations pour les diabétiques en milieu hospitalier. Une glycémie préprandiale de 5–7,2 mmol/L (moyenne 6,1 mmol/L) est généralement recommandée, et la glycémie postprandiale ne devrait pas dépasser 10 mmol/L [16]. L'American Association of Clinical Endocrinologists et l'Endocrine Society ont édité les mêmes recommandations en faveur de glycémies tout aussi basses.

## Conclusion

L'hyperglycémie suite à une grave maladie ou en période périopératoire, aussi bien chez les diabétiques que chez les non-diabétiques, est une

importante indication au traitement et non pas un problème concomitant bénin. L'insulinothérapie chez des patients d'ICU de chirurgie a abaissé la mortalité plus que d'autres traitements médicaux intensifs [14] (par ex. l'administration de médicaments vasoactifs)! Avec les preuves que nous avons actuellement, nous sommes d'avis qu'aux soins intensifs toute glycémie

≥8 mmol/L mérite une insulinothérapie, quel que soit le moment du dosage. Un tel traitement par perfusions d'insuline doit à l'heure actuelle être réservé aux soins intensifs, avec un personnel bien formé et des contrôles rapprochés des glycémies (au début toutes les une à deux heures), pour réduire à un minimum le risque d'hypoglycémie.

#### Références

- 1 Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
- 2 The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
- 3 Mizock BA. Blood glucose management during critical illness. *Rev Endocr Metab Disord*. 2003;4(2):187-94.
- 4 Clement S, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27(2):553-91.
- 5 Trencle DL, Kelly JL, Hirsch IB. The rationale and management of hyperglycemia for in-patients with cardiovascular disease: time for change. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2430-7.
- 6 Capes SE, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001;32(10):2426-32.
- 7 Khoury W, et al. Glucose control by insulin for critically ill surgical patients. *J Trauma*. 2004;57(5):1132-8.
- 8 Ellger B, et al. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes*. 2006;55(4):1096-105.
- 9 der Voort PH, et al. Intravenous glucose intake independently related to intensive care unit and hospital mortality: an argument for glucose toxicity in critically ill patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(2):141-5.
- 10 Van den Berghe G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449-61.
- 11 Van den Berghe G, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
- 12 Malmberg K, et al. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*. 1999;99(20):2626-32.
- 13 Foo K, et al. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart*. 2003;89(5):512-6.
- 14 Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22(11):1827-31.
- 15 Svensson AM, et al. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1255-61.
- 16 Standards of medical care in diabetes - 2006. *Diabetes Care*. 2006;29(Suppl 1):S4-42.
- 17 Baird TA, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*. 2003;34(9):2208-14.
- 18 Scott JF, et al. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST). *Stroke*. 1999;30(4):793-9.
- 19 Hammer L, Dessertaine G, Timsit JF. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(19):2069-71 [author reply 2069-71].
- 20 Umpierrez GE, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):978-82.
- 21 Lazar HL, et al. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation*. 2004;109(12):1497-502.

Correspondance:  
Dr Robert Thomann  
Klinik für Endokrinologie  
Diabetologie und  
Klinische Ernährung  
Universitätsspital  
Petersgraben 4  
CH-4031 Basel  
[thomannr@uhbs.ch](mailto:thomannr@uhbs.ch)