

Utilisation des lecteurs de glycémie portables en réanimation

Use of point-of-care glucose meters in the intensive care units

A. Roman · J.-C. Preiser

Reçu le 14 avril 2011 ; accepté le 14 avril 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé L'intérêt récemment renouvelé pour le contrôle glycémique a mené à un accroissement considérable de l'utilisation des appareils de mesure de la glycémie, y compris des lecteurs portables utilisés au lit du malade. Ces appareils initialement destinés au contrôle glycémique ambulatoire chez le diabétique ont été importés en milieu hospitalier sans réelle adaptation aux conditions spécifiques à la réanimation. En raison des nombreuses interférences médicamenteuses et physicochimiques, la précision de la plupart de ces lecteurs portables est insuffisante à un contrôle strict de la glycémie, surtout lorsque l'échantillon sanguin est prélevé au niveau capillaire. Cette revue a pour but de faire le point sur les imprécisions et améliorations à apporter à cette technologie. **Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).**

Mots clés Insuline · Lecteur de glycémie · Analyseur de gaz sanguin · Hexokinase · Glucose oxydase · Glucose déshydrogénase

Abstract The recent renewed interest in glycemic control has led to a considerable increase in the use of glucose readers, including point-of-care devices. These readers, designed for an out-of-hospital use in diabetic patients, have been introduced in hospitals without adaptation to the specific conditions of intensive care. Because of the numerous possible drug-related and physico-chemical interferences, the accuracy of these readers is not sufficient for strict glycemic control, especially when blood samples are drawn from the fingertip. This review aims to summarize the inaccuracies of this technology as well as the potential room for improvement. **To cite this journal: Réanimation 20 (2011).**

A. Roman
Service des soins intensifs, CHU Saint-Pierre,
B-1000 Bruxelles, Belgique

J.-C. Preiser (✉)
Service des soins intensifs, hôpital universitaire Erasme,
808, route de Lennik, B-1070 Bruxelles, Belgique
e-mail : jean-charles.preiser@erasme.ulb.ac.be

Keywords Insulin · Glucose reader · Blood gas analyser · Hexokinase · Glucose oxidase · Glucose dehydrogenase

Introduction

La dernière décade a été marquée par un nouveau regard sur la glycémie des patients admis dans les services de soins intensifs et en surveillance postopératoire. Ce fut d'abord le cas suite à une étude américaine réalisée à Portland où les auteurs ont observé que l'administration par voie intraveineuse, plutôt que par voie sous-cutanée, de l'insuline diminuait la fréquence des complications infectieuses sternales postopératoires chez les patients diabétiques opérés en chirurgie cardiaque [1]. Puis, ce fut le cas par l'engouement suscité par la publication d'une étude clinique réalisée à Louvain où les auteurs comparaient l'effet sur la mortalité de deux algorithmes d'administration de l'insuline intraveineuse dans une série de patients admis en réanimation chirurgicale [2]. Ceux-ci furent répartis en deux bras : l'un traité conventionnellement (avec une cible de glycémie de 180–220 mg/dl [10–11,1 mmol/l]), l'autre traité plus intensivement avec l'insuline selon une cible glycémique comprise entre 80 et 110 mg/dl (4,4 et 6,1 mmol/l). Les patients des deux bras recevaient uniformément un apport de glucides en intraveineux de l'ordre de 200 à 300 g par jour. Le groupe de patients traités conformément à cette seconde cible, qualifiée de glycémie « normale pour l'âge » et recevant plus d'insuline, a vu sa mortalité réduite à 4,6 %, alors qu'elle était de 8 % dans le groupe conventionnel [2]. Si une étude jumelle réalisée en réanimation médicale dans le même centre permit à ses auteurs de tirer des conclusions similaires pour le sous-groupe de patients dont la durée de séjour était de trois jours ou plus [3], d'autres études n'ont pas confirmé par la suite le bénéfice du contrôle strict de la glycémie par insulinothérapie intensive [4–9].

L'enthousiasme déclenché par l'étude initiale a néanmoins attiré l'attention sur la réponse métabolique à l'agression. Le concept de contrôle étroit de la glycémie est resté attrayant, parce qu'a priori peu onéreux et d'apparence facile

à mettre en route dans chaque unité de réanimation ou de soins intensifs qui possède un lecteur de glycémie. Cependant, les modalités de mesure de la glycémie du patient, comme l'algorithme d'administration d'insuline, la performance des seringues électriques pour l'administration intraveineuse de l'insuline, les modalités des apports glucidiques et caloriques doivent encore être réévaluées dans ce contexte particulier que sont les soins intensifs. En particulier, la fiabilité et la reproductibilité des mesures de glycémie par des lecteurs portables utilisables au lit du patient ne sont peut-être pas encore suffisantes pour assurer un contrôle sûr et efficace de la glycémie.

Mesure de la glycémie

Les techniques de mesure de glycémie de routine utilisent une réaction enzymatique ; le produit de la réaction génère un signal, électrique ou colorimétrique, dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en glucose de l'échantillon. Trois enzymes différentes peuvent être utilisées : l'hexokinase, la glucose oxydase (GO) et la glucose déshydrogénase (GD). Le signal sera mesuré par un détecteur électrique (méthode ampérométrique) ou spectrophotométrique incorporé dans l'appareil de mesure.

Dans la majorité des services de réanimation ou de soins intensifs, la mesure de la glycémie peut être réalisée par trois types d'appareils : le laboratoire central, l'analyseur de gaz sanguins et les lecteurs portables utilisables au lit du malade. Si la mesure effectuée au laboratoire central par la réaction de phosphorylation du glucose plasmatique par l'hexokinase constitue la méthode de référence en raison du faible risque d'interférences physicochimiques avec d'autres composants du plasma (médications ou anomalies biochimiques), elle n'est pas adaptée au contrôle strict de la glycémie en réanimation, en raison du délai nécessaire avant l'obtention du résultat. Néanmoins, une mesure de glycémie par jour, via le laboratoire central, est nécessaire à l'étalonnage des appareils de mesure utilisés dans les unités de soins.

La plupart des analyseurs de gaz sanguins mesurent simultanément la glycémie, le pH, la PCO_2 et la PO_2 d'un échantillon sanguin. La mesure de la glycémie est réalisée par méthode enzymatique (GD) puis ampérométrique. Cette technique est considérée comme satisfaisante dans la plupart des conditions et peut servir d'étalon en l'absence de mesure par laboratoire central.

La technique la plus couramment utilisée repose néanmoins sur l'utilisation des lecteurs portables de glycémie, initialement destinés à l'autosurveillance à domicile des diabétiques de type I. Ces appareils utilisent une réaction enzymatique (GO ou GD) couplée à un détecteur ampérométrique ou spectrophotométrique. L'étude DCCT (*diabetes complications and control trial*) [10] publiée en 1993 a large-

ment contribué à l'essor de la technologie de ces appareils. En effet, cette étude avait montré une diminution impressionnante de l'incidence des complications de type micro- et macrovasculaires par un contrôle minutieux de la glycémie. Suite à cette étude, l'utilisation des lecteurs portables de glycémie a fait partie des standards de traitement du diabète de type I. La technologie a par la suite été importée à l'hôpital pour le suivi des patients hyperglycémiques, avec surveillance glycémique sur prélèvements capillaires. En milieu de soins intensifs cependant, cette technologie peut s'avérer imprécise et insuffisante pour plusieurs raisons :

- la concentration en glucose du sang capillaire peut différer de la concentration veineuse ou artérielle en cas d'insuffisance circulatoire [11] ;
- la technologie de mesure elle-même n'a pas été validée dans la plage hypoglycémique, plus fréquemment atteinte lors d'une insulinothérapie intensive ;
- de nombreux médicaments utilisés en réanimation peuvent interférer avec la mesure ;
- l'entretien des appareils destinés au domicile n'est pas nécessairement identique lors d'une utilisation intensive ;
- le facteur de correction de 1,11 incorporé dans la plupart des lecteurs pour convertir la valeur mesurée sur sang total en valeur plasmatique n'est d'application que pour un hémocrite de 43 %, peu courant chez le patient de réanimation.

Par ailleurs, les normes d'agrément de ces appareils, qu'elles soient européennes (ISO 15197) ou américaines (NCCLS), sont très permissives et par conséquent non adaptées à une situation aiguë au cours de laquelle les variations de niveau glycémique peuvent être majeures. La norme européenne ISO 15197 autorise une précision de $\pm 20\%$ dans la fourchette « euglycémique/hyperglycémique » pour 95 % des mesures, et un biais maximal de 15 mg/dl (0,83 mmol/l) pour les valeurs de glycémie inférieures à 75 mg/dl (4,16 mmol/l). La norme NCCLS autorise que 95 % (deux écarts-types) des valeurs mesurées avec un lecteur de glycémie portable divergent de moins de 15 mg/dl pour des glycémies inférieures à 75 mg/dl (4,16 mmol/l) et un biais maximal de 20 % pour des glycémies plus élevées, par rapport aux valeurs de référence du laboratoire. Un mode de validation couramment utilisé repose sur l'analyse par le diagramme de Clarke [12], conçu pour évaluer l'effet d'une imprécision de mesure sur le traitement par insuline sous-cutanée chez le diabétique. Une proportion élevée de mesures situées en zones A et B est considérée comme garantie de fiabilité. Cependant, ce diagramme n'a pas été modifié pour tenir compte des algorithmes de traitement par insuline en réanimation et ne peut donc pas être utilisé comme outil de validation en soins intensifs.

L'évaluation de la performance des lecteurs de glycémie est donc fondamentale à réaliser en situation réelle, dans les

conditions d'utilisation en réanimation et aux soins intensifs. L'utilisation d'outils d'évaluation spécifiques est donc nécessaire pour valider un lecteur de glycémie en réanimation en termes de corrélation avec la méthode de référence, de précision et de biais. Chacun de ces éléments peut être déterminé par une approche spécifique (Fig. 1) : la *corrélation* sera définie par la droite de régression linéaire entre concentration en glucose d'un même échantillon mesuré par la méthode de référence et par le lecteur de glycémie testé ; la *précision* sera définie par le coefficient de variation (écart-type divisé par la moyenne) d'une série de mesures sur le même échantillon ; le *biais* sera évalué par la méthode de Bland & Altman (différence des valeurs en fonction de la moyenne). Ces deux dernières valeurs (coefficient de variation et biais) peuvent être additionnées pour donner l'erreur totale estimée. Toutes ces mesures qualitatives n'ont de sens que si elles sont réalisées dans les conditions les plus proches possibles de la réalité, à savoir sur un échantillon représentatif des glycémies réelles, sur des prélèvements de sites réel-

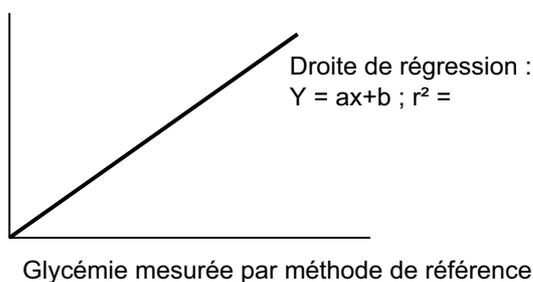
lement ponctionnés et dans les conditions physicochimiques des patients. Sans cela, l'effet des nombreuses interférences ne sera pas pris en compte dans l'évaluation de la fiabilité des lecteurs de glycémie.

Interférences

Les facteurs susceptibles d'interférer avec la mesure de la glycémie dépendent du type d'appareil utilisé, à savoir de l'enzyme, du type de signal et d'éventuels facteurs de correction [13–15]. L'origine des interférences peut être environnementale (température, humidité, pression atmosphérique), physiologique (hématocrite bas ou élevé, hyperlipémie, paraprotéinémie, hyperuricémie, hyperbilirubinémie, hypoxémie, pH acide ou alcalin), opérationnelle (hémolyse, volume de prélèvement, présence d'héparine) ou liée à des médicaments (paracétamol, acide ascorbique, dopamine, mannitol, maltose libéré à partir de l'icodextrine utilisé en dialyse péritonéale,

A Corrélation

Glycémie
Mesurée par
Lecteur portable



B Précision

	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4
Moyenne	42	86	151	202
Ecart-type	2	2	1	4
CV (%)	4,8	2,3	0,7	5

C Biais

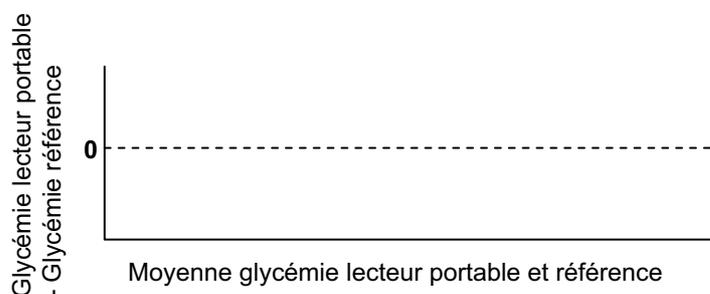


Fig. 1 Méthodes d'évaluation des lecteurs de glycémie portables. A. La corrélation avec la mesure de référence est déterminée par la droite de régression. B. La précision est définie par le coefficient de variation (CV) d'une série de valeurs mesurées sur un même échantillon 20 fois d'affilée par le lecteur : dans l'exemple montré, le CV est acceptable pour les valeurs de niveau 2 et 3, mais pas pour les niveaux 1 et 4 (valeurs exprimées en mg/dl). Le biais est mesuré par le diagramme de Bland & Altman

fructosémie, galactosémie ou xylosémie). Les interférences les plus fréquentes sont regroupées en fonction du type d'enzyme dans le Tableau 1.

En conclusion, nous reprenons ici un extrait des RFE sur le contrôle glycémique [16] relatif à l'usage des lecteurs de glycémie portables, qui ont fait l'objet d'un accord fort des experts :

- du fait des différences de valeur entre sang total et plasma, il faut connaître les caractéristiques précises du lecteur de glycémie que l'on utilise (seuls certains d'entre eux appliquent directement la correction) ;
- du fait des nombreuses interférences physicochimiques endogènes et exogènes, il faut connaître les caractéristiques précises du lecteur de glycémie et des bandelettes que l'on utilise.

En termes de perspectives d'avenir, l'amélioration des techniques de mesure de glycémie par lecteurs portables devra limiter le biais lié aux interférences physicochimiques. Sur le plan de la validation des appareils, différentes approches de modélisation [17–19] représentent probablement une voie d'avenir qui devrait aider à la sélection des appareils de fiabilité suffisante pour usage en condition de réanimation.

	Glucose oxydase	Glucose déshydrogénase
Type d'échantillon		
Sang total	↓	↓
Sang artériel	↑	↑
Sang capillaire	↑	↑
Hématocrite		
Élevé	↓	↓
Bas	↑	↑
PaO ₂		
Élevée	↓	
Basse	↑	
pH		
Élevé	↑	
Bas	↓	
Hypothermie	↑	↓↑
Médications		
Ascorbate	↓	
Paracétamol	↓	↑
Mannitol	↑	
Dopamine		↓

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkelmeier GL, Starr A (1999) Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infections in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thor Surg* 67:352–60
2. Van den Berghe G, Wouters PJ, Weekers F, et al (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill. *N Engl J Med* 1359–67
3. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al (2006) Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354:449–61
4. De La Rosa GC, Donato JH, Restrepo AH, et al (2008) Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care* 12:R120
5. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360:1283–97
6. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al (2009) A prospective randomised multicentre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in the adult intensive care units: the glucontrol study. *Intensive Care Med* 1738–48
7. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamin HM, et al (2008) Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 36:3190–7
8. Annane D, Cariou A, Maxime V, et al (2010) Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomised controlled trial. *JAMA* 303:341–8
9. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358:125–39
10. [No author] (1993) 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* 329:977–86
11. Kanji S, Buffie J, Hutton B, et al (2005) Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 33:2778–85
12. Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, et al (1987) Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 10:622–8
13. Corstjens AM, Ligtenberg JJ, van der Horst IC, et al (2006) Accuracy and feasibility of point-of-care and continuous blood glucose analysis in critically ill ICU patients. *Crit Care* 10:R135
14. Dungan K, Chapman J, Braithwaite SS, Buse J (2007) Glucose measurement: confounding issues in setting targets for inpatient management. *Diabetes Care* 30:403–9
15. Tonyushkina K, Nichols JH (2009) Glucose meters: a review of technical challenges to obtaining accurate results. *J Diabetes Sci Technol* 3:971–80
16. Goudable J, Pollet J, DuBois JA (2008) Inaccuracy of glucose meters. Automatic correction for hematocrit variations and the presence of exogenous interfering components. *Ann Biol Clin (Paris)* 66:647–55
17. Ichai C, Preiser JC, SFAR, et al (2010) International recommendations for glucose control in adult non diabetic critically ill patients. *Crit Care* 14:R166
18. Karon BS, Boyd JC, Klee GG (2010) Glucose meter performance criteria for tight glycemic control estimated by simulation modeling. *Clin Chem* 56:1091–7
19. Boyd JC, Bruns DE (2009) Monte Carlo simulation in establishing analytical quality requirements for clinical laboratory tests meeting clinical needs. *Methods Enzymol* 467:411–33