

L'insuline en réanimation — L'insulinothérapie en réanimation médicale, quelle insuline et pour quel patient ?

Insulin in the intensive care unit — Insulin therapy in the medical intensive care unit, which insulin and for which patient?

N. Bourcigaux

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Introduction

L'insulinothérapie utilisée pour contrôler l'hyperglycémie des patients hospitalisés en réanimation médicale, diabétiques ou non, est généralement réalisée par voie intraveineuse, à la phase aiguë. Le plus difficile reste à définir l'objectif glycémique à atteindre afin de réduire la mortalité de ces patients. C'est pourquoi, le contrôle de la glycémie en réanimation et en anesthésie a fait récemment l'objet de recommandations formalisées d'experts francophones. Ces recommandations ont été formulées selon la méthode Grade, tenant compte du niveau de preuve des études et de l'accord des experts entre eux. Elles ont été validées en juillet 2008 et complétées en 2009 [1,2].

Insuline

Structure de l'insuline

L'insuline est un peptide produit par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas sous forme d'un précurseur pré-pro puis pro-insuline. L'insuline est mature après clivage du peptide c de la pro-insuline et est constituée finalement de deux chaînes A et B (de 21 et 30 acides aminés) reliées par deux ponts disulfures. Elle est conservée dans des vésicules de sécrétion sous forme d'hexamère contenant du zinc.

Rôle

L'insuline est essentielle pour :

- maintenir l'homéostasie du glucose : elle favorise l'utilisation et le stockage du glucose et inhibe la néoglucogenèse ;

- réguler le métabolisme des lipides : elle favorise la synthèse des lipides à partir du glucose et inhibe la dégradation des acides gras (rôle anabolisant) ;
- réguler le métabolisme des protéides : elle a une action anabolisante protéique essentiellement par réduction de la protéolyse.

Régulation et mécanisme d'action

La sécrétion d'insuline est stimulée par : le glucose (principal stimulus), le glucagon sécrété par les cellules α pancréatiques et le *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) sécrété par les cellules intestinales. Les inhibiteurs de sa sécrétion sont : les catécholamines et la somatostatine. L'insuline agit au niveau cellulaire en se fixant à son récepteur membranaire. Le récepteur à l'insuline (IR) est composé de deux sous-unités α extramembranaires et deux sous-unités β transmembranaires. La liaison de l'insuline à son récepteur induit un changement conformationnel de celui-ci et la stimulation de l'activité tyrosine-kinase intrinsèque de la sous-unité β , suivie de l'activation de cascades de signalisations intracellulaires.

Régulation physiologique de la glycémie

La régulation de la glycémie fait intervenir l'insuline, permettant l'entrée du glucose dans des tissus insulino-dépendants, les hormones de stress ou de contre-régulation (glucagon, adrénaline, hormone de croissance et cortisol) mais également des hormones du tractus digestif (GLP-1 et GIP) et du système nerveux central. La glycémie normale se situe aux environs de 5 mmol/l (0,8 g/l). L'utilisation du glucose dans les tissus varie selon les conditions physiologiques (jeûne court ou long, exercice musculaire) et selon l'apport nutritionnel. Une modification de glycémie apparaît lors d'un déséquilibre entre l'entrée de glucose dans la

N. Bourcigaux (✉)
Service d'endocrinologie, hôpital Saint-Antoine,
F-75012 Paris, France
e-mail : nathalie.bourcigaux@sat.aphp.fr

circulation systémique et son utilisation tissulaire qui est régulée spécifiquement selon les tissus et fait intervenir des transporteurs spécifiques du glucose (GLUT). Les GLUT4 représentent les transporteurs du glucose qui sont régulés par translocation vers la membrane cellulaire sous l'influence de l'insuline au niveau des tissus insulino-dépendants. Ils jouent un rôle majeur pour l'entrée cellulaire du glucose, en particulier, au sein des muscles squelettiques, du cœur et des adipocytes. Les autres transporteurs GLUT jouent un rôle majeur dans l'utilisation du glucose par les tissus non insulino-dépendants (ou non insulinosensibles) [3].

La prise alimentaire augmente le rapport insuline/hormones de contre-régulation, stimule la sécrétion d'hormones gastro-intestinales (GLP-1 et GIP) qui potentialisent la sécrétion d'insuline. Elle favorise ainsi l'utilisation et le stockage du glucose.

Après un jeûne court de 12 à 24 heures, le rapport insuline/hormones de contre-régulation diminue, la sécrétion d'insuline baisse. Les hormones de stress stimulent la production hépatique de glucose pour couvrir les besoins de l'ensemble des tissus.

Au cours de l'exercice physique, l'utilisation du glucose par le muscle est non insulino-dépendante. Parallèlement, l'abaissement du rapport insuline/hormones de stress permet une augmentation adaptée de la production de glucose.

Lors d'une hypoglycémie, la stimulation des hormones de stress entraîne une augmentation de la production de glucose et une diminution de la sensibilité à l'insuline. On observe :

- un arrêt de la sécrétion d'insuline pour une glycémie inférieure à 4,4 mmol/l ;
- une sécrétion de glucagon, d'adrénaline et d'hormone de croissance à partir d'une glycémie inférieure à 3,7 mmol/l ;
- une sécrétion de cortisol à partir d'une glycémie inférieure à 3,1 mmol/l.

Insulinorésistance au cours des situations pathologiques aiguës

Lors de l'inflammation, du sepsis et de l'hypoxie, il existe une hyperglycémie résultant de plusieurs mécanismes : une sécrétion accrue d'hormones de stress et de médiateurs de l'inflammation qui altère la sensibilité à l'insuline (insulinorésistance) et sa sécrétion pancréatique. L'insulinorésistance intéresse le foie, le muscle squelettique et les adipocytes. Elle se traduit par une concentration d'insuline plus élevée pour maintenir un seuil normal de glycémie. L'insulinorésistance hépatique se manifeste par une augmentation endogène de glucose par la voie de la néoglucogénèse et de la glycolyse. Au niveau des tissus insulinosensibles (muscle, adipocytes), l'insulinorésistance rend difficile la pénétration cellulaire de glucose et entraîne une baisse de

son utilisation périphérique (glycolyse et glyco-génogénèse). Le résultat global est une hyperglycémie avec pénétration accrue de glucose surtout dans les tissus non insulino-dépendants comme les cellules immunitaires, inflammatoires et les tissus lésés. Cette hyperglycémie adaptative initiale devient toxique lorsqu'elle perdure. L'inflammation persiste, et le métabolisme du glucose dévié vers d'autres voies que la glycolyse aboutit à un stress oxydant délétère pour l'organisme [4].

Insulinothérapie

Un peu d'histoire

Le rôle du pancréas dans le diabète a été découvert par Oskar von Minkowski, en 1889, à Strasbourg. Les travaux des physiologistes du début du xx^e siècle, influencés par Claude Bernard, ont permis d'établir le concept de sécrétion par le pancréas d'une substance permettant de réguler l'utilisation du glucose. Plusieurs chercheurs ont préparé des extraits de pancréas dans le but de purifier un extrait qui pourrait avoir une utilité thérapeutique chez les diabétiques. Nicolae Paulescu a été un précurseur important, mais ses préparations peu purifiées n'étaient pas utilisables. Les meilleurs extraits ont été préparés par Frederick Grant Banting avec l'aide de Charles Best, un étudiant en médecine, dans le laboratoire de John James Richard Macleod, en 1921, à Toronto. Le premier produit préparé par Banting et Best, peu actif et très impur, a ouvert la voie au traitement du diabète grâce au travail magistral et ultrarapide de J.-B. Collip, un chimiste, qui a en quelques semaines préparé un extrait relativement pur et utilisable en thérapeutique. Banting et MacLeod ont été les lauréats du prix Nobel de physiologie et de médecine, en 1923, récompensant leurs travaux. Les premières insulines étaient purifiées à partir de pancréas de bœuf et de porc. Dans les années 1930, diverses préparations ont permis d'obtenir des formes d'action prolongée de l'insuline par cristallisation en présence de zinc ou prolongation de temps de résorption sous la peau par l'adjonction de protamine (insuline NPH, préparée par Hagedorn).

Pourquoi traiter l'hyperglycémie en réanimation médicale

L'hyperglycémie, comprise entre 1,8 et 2 g/l, observée dans les situations de stress a longtemps été considérée comme une adaptation métabolique physiologique de l'organisme visant à fournir de l'énergie aux organes vitaux et a donc été longtemps négligée sur le plan thérapeutique. Il faudra attendre les résultats des études épidémiologiques pour déterminer la valeur pronostique de l'hyperglycémie. Entre 1999 et 2002, une étude rétrospective réalisée chez

1 826 patients hospitalisés dans un service mixte de réanimation médicale et chirurgicale à Stamford, aux États-Unis, a clairement mis en évidence une relation statistique entre l'augmentation des chiffres de glycémie et la mortalité hospitalière [5]. Le taux le plus faible de mortalité (9,6 %) était observé chez les patients ayant des valeurs moyennes de glycémie comprises entre 0,8 et 0,99 g/l. À l'inverse, les patients ayant des chiffres supérieurs à 3 g/l avaient le taux de mortalité le plus élevé (42,5 %). Le lien entre hyperglycémie et mortalité restait vrai quel que soit le degré de sévérité de l'état critique apprécié par le score APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) [5]. Le caractère péjoratif de l'hyperglycémie au moment de la prise en charge est retrouvé dans d'autres situations de stress aigu. Chez les patients non diabétiques hospitalisés pour un accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, une augmentation de la glycémie à la phase aiguë est associée à une surmortalité et à une moins bonne récupération fonctionnelle chez les survivants [6]. De plus, une méta-analyse a démontré que l'hyperglycémie au moment du diagnostic d'un infarctus du myocarde (IDM) augmentait la mortalité hospitalière des patients non diabétiques, avec un risque accru d'insuffisance cardiaque et de choc cardiogénique [7].

Sur le plan physiologique

L'insuline joue un rôle anti-inflammatoire par la réduction du facteur de transcription NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) antiapoptotique et entraîne une diminution du stress oxydant produit par les dérivés de l'oxygène. Elle exercerait également un rôle inhibiteur sur l'immunité cellulaire en favorisant l'expression du phénotype lymphocytaire Th2 en cas d'agression.

L'insuline stimule la production de monoxyde d'azote par les cellules endothéliales aboutissant à une vasorelaxation.

Elle améliore l'inotropisme cardiaque in vivo, comme in vitro. Cet effet semble notamment lié à l'enzyme Akt et à la sensibilisation des myofilaments au calcium par l'insuline.

Les effets de l'insuline sur le cerveau sont également essentiels à la croissance et à la vie.

Résultats des études d'intervention : la balance bénéfice/risque

À la phase aiguë de l'IDM chez le patient diabétique : en 1995, l'étude DIGAMI 1 s'est spécifiquement intéressée à l'effet d'une insulinothérapie intensifiée chez des patients diabétiques à la phase aiguë de l'IDM [8]. Dans ce cas précis, le protocole d'administration de l'insuline visait à l'obtention d'objectifs glycémiques inférieurs à 2 g/l. Dans le groupe intensifié, la glycémie est passée de 2,8 à 1,75 g/l en 24 heures, alors que parallèlement elle ne baissait que de 2,85 à 2,13 g/l dans le groupe témoin ($p < 0,001$). Cette

amélioration initiale de l'équilibre glycémique se maintenait à un an. La mortalité à un an était significativement diminuée de 29 % ($p = 0,027$) dans le groupe intensifié par rapport au groupe témoin. Très récemment, l'étude HI-5 n'a pas mis en évidence de bénéfice en faveur d'une insulinothérapie intensive chez des patients, diabétiques ou non, ayant une hyperglycémie ($\geq 1,4$ g/l) à la phase aiguë de l'IDM. Ainsi, les bénéfices cliniques de l'insulinothérapie au cours de l'IDM ne sont pas observés pour des glycémies entre 1,4 et 1,8 g/l.

Intérêt d'une insulinothérapie intensive en termes de morbimortalité en réanimation : une méta-analyse incluant un total de 35 études randomisées effectuées entre 1966 et 2003, portant sur l'ensemble des patients hospitalisés en soins intensifs (quelle que soit leur pathologie sous-jacente : IDM, accident vasculaire cérébral, chirurgie cardiaque, autre état critique), a montré que l'utilisation de l'insulinothérapie dans les états critiques est associée à une diminution statistiquement significative de la mortalité de 15 % (RR : 0,85, IC : [0,75–0,97]), notamment chez les patients diabétiques, insulinorequérants ou non [9]. Cependant, seuls deux essais [10,11] avaient une méthodologie correcte avec une randomisation non critiquable, un statut en double insu et une analyse statistique clairement détaillée.

L'intérêt d'une prise en charge stricte de la glycémie en soins intensifs est survenu après la publication de la première étude du groupe de Louvain, en 2001, qui portait sur 1 548 patients nécessitant une assistance ventilatoire en réanimation chirurgicale [11]. Les patients étaient randomisés en deux groupes :

- insulinothérapie intensive avec des objectifs glycémiques stricts compris entre 0,8 et 1,10 g/l ;
- traitement « conventionnel » avec l'instauration d'une insulinothérapie uniquement si les glycémies dépassaient 2,15 g/l, avec des objectifs glycémiques larges entre 1,8 et 2 g/l.

La mortalité en réanimation chirurgicale était significativement abaissée dans le groupe bénéficiant d'une insulinothérapie intensive (4,6 vs 8 % avec le traitement conventionnel, $p < 0,04$). Cet effet était surtout observé chez les patients sévères, nécessitant plus de cinq jours d'hospitalisation en réanimation (10,6 vs 20,2 %, $p = 0,005$). Les hypoglycémies ($< 0,4$ g/l) étaient plus fréquentes dans le groupe intensifié que dans le groupe conventionnel (39 patients vs 6), sans qu'il n'y ait eu de complications sévères, notamment neurologiques.

Dans une seconde étude publiée en 2006 [12], le groupe de Louvain montrait que seule la morbidité est réduite dans le groupe intensif (diminution de l'incidence des insuffisances rénales acquises, arrêt plus rapide de la ventilation assistée, diminution de la durée d'hospitalisation en réanimation et à l'hôpital). Cependant, l'insulinothérapie intensive semblait être délétère avec une mortalité accrue pour une durée d'hospitalisation de moins de trois jours et bénéfique

au-delà. Compte tenu de l'ensemble de ces résultats, certains auteurs ont proposé d'avoir une approche en deux temps, en se fixant des objectifs glycémiques plus larges ($< 1,5$ g/l) durant les trois premiers jours de l'hospitalisation en réanimation. Puis, en cas de persistance de l'état critique, les objectifs pouvaient être resserrés ($< 1,10$ g/l) pour augmenter les bénéfices de la prise en charge intensive.

Le retour de balancier est marqué en 2009 par l'étude NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation), la mortalité a été retrouvée plus élevée dans le groupe intensif (glycémie entre 0,81 et 1,08 g/l) 27,5 % que dans le groupe conventionnel 24,9 % (glycémie $< 1,80$ g/l) [13–15].

Insulines disponibles

Actuellement, toutes les insulines sont d'origine biogénétique. On distingue les insulines humaines et les analogues de l'insuline humaine comme l'insuline lispro, l'insuline aspart, l'insuline glargine. Elles diffèrent par certains acides aminés et par la cinétique de leur action. Les insulines sont classées en fonction de la rapidité d'apparition de leur action et de la durée de cette action. On distingue ainsi les insulines de durée d'action brève (aspart [Novrapid[®]], lispro [Humalog[®]]; de durée d'action intermédiaire (NPH, Umuline NPH[®], Insulatard[®]) et de durée d'action prolongée (glargine [Lantus[®]], Levemir[®]). Toutes les présentations contiennent 100 unités par millilitre.

Quelle insuline utiliser et comment ?

L'insuline utilisée et sa voie d'administration vont dépendre des objectifs glycémiques fixés.

Il faut avant tout éviter l'hypoglycémie sévère ($< 0,5$ g/l, 2,5 mmol/l) et prolongée qui peut entraîner des lésions cérébrales graves et irréversibles. L'insulinothérapie à la seringue électrique est utilisée à la phase aiguë en réanimation médicale ou chirurgicale associée à un apport de glucose de 100 g/24 h en i.v. Elle pourra être relayée par de multiples injections sous-cutanées, schéma insulinaire à quatre injections par 24 heures par exemple (une insuline lente et une injection d'insuline rapide à chaque repas), lorsque le patient reprendra une alimentation. L'insuline utilisée pour la seringue électrique est une insuline ultrarapide (analogue rapide, Novorapid[®], Humalog[®], Apidra[®]) ou l'insuline rapide (Actrapid[®]). Les besoins en insuline sont d'environ 2 UI/kg par jour [16]. Ce traitement doit être associé à une surveillance horaire des glycémies capillaires.

Particularités du patient diabétique

De façon surprenante, l'insulinothérapie intensive n'améliore pas le pronostic (morbimortalité) des patients diabé-

tiques. Cela est en apparente contradiction avec les résultats de DIGAMI 1 obtenus à la phase aiguë de l'IDM [8]. Cette perte de bénéfice n'est pas secondaire à une augmentation du risque d'hypoglycémies, mais pourrait être due à des variations glycémiques trop brutales chez des patients ayant des glycémies déjà élevées avant l'admission en réanimation et ayant développé des phénomènes d'adaptation à cette hyperglycémie chronique. Ce type d'explication a déjà été proposé pour expliquer l'aggravation de la rétinopathie diabétique après normalisation trop rapide des glycémies. Cependant, la règle d'or doit être appliquée chez les patients insulinodépendants : ne jamais arrêter l'insuline. Tout patient diabétique admis en réanimation, dont la glycémie est supérieure à 10 mmol/l (1,8 g/l), doit être traité par insuline avec une surveillance horaire de sa glycémie capillaire. L'objectif glycémique se situe entre 1,1 et 1,8 g/l [17].

En peropératoire, maintenir un niveau glycémique inférieur à 8,3 mmol/l (1,5 g/l) est recommandé. En postopératoire, il semble souhaitable de maintenir cet objectif de traitement pendant trois jours. L'insulinothérapie est réalisée par perfusion intraveineuse continue pour contrôler la glycémie en cas de déséquilibre préopératoire, en périopératoire d'une chirurgie majeure ou réalisée en urgence ou en cas d'admission postopératoire en réanimation.

Le patient diabétique bien équilibré bénéficiant d'une chirurgie mineure peut garder son schéma d'insulinothérapie avec une surveillance glycémique rapprochée. Pour les patients traités antérieurement par des antidiabétiques oraux, la reprise orale du traitement doit être réévaluée après la phase aiguë de réanimation, en respectant les contre-indications de ces médicaments.

Faut-il élargir les objectifs glycémiques chez les diabétiques hospitalisés en réanimation ? À quel seuil ? Transitoirement ou durant toute la durée de l'hospitalisation ? Seules de nouvelles études réalisées spécifiquement dans ce groupe de population pourront permettre de répondre à ces questions.

Conclusion

L'insulinothérapie, à la phase aiguë en réanimation médicale ou chirurgicale, est réalisée par perfusion intraveineuse associée à un apport en glucose. Elle doit être adaptée aux objectifs glycémiques fixés, dans l'idéal entre 1,1 et 1,5 g/l chez le patient diabétique ou non. Chez le patient diabétique, la normoglycémie n'améliore pas la morbidité. Il est nécessaire de tenir compte de l'équilibre antérieur du diabète et discuter d'élargir les objectifs glycémiques en cas de déséquilibre majeur. D'autres études sont nécessaires chez ce patient pour définir les objectifs glycémiques. Sorti de la phase aiguë (à la reprise d'une alimentation), une insulinothérapie par voie sous-cutanée peut être proposée.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), Société de réanimation de langue française (SRLF) (2009) Recommandations formalisées d'experts. Contrôle de la glycémie en réanimation et en anesthésie. *Ann Fr Anesth Reanim* 28:410–5
2. Ichai C, Cariou A, Léone M, et al (2009) Contrôle de la glycémie en réanimation et en anesthésie : une réactualisation nécessaire. *Ann Fr Anesth Reanim* 28:717–8
3. Bougle A, Annane D (2009) Les effets de l'insuline : de la cellule à l'organisme entier. *Ann Fr Anesth Reanim* 28:193–9
4. Losser MR, Damoiseil C, Payen D (2009) Glucose metabolism in acute critical situation. *Ann Fr Anesth Reanim* 28:181–92
5. Krinsley JS (2003) Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 78:1471–8
6. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al (2001) Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 32:2426–32
7. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC (2000) Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 355:773–8
8. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al (1995) Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 26:57–65
9. Pittas AG, Siegel RD, Lau J (2004) Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 164:2005–11
10. Ceremuzynski L, Budaj A, Czepiel A, et al (1999) Low-dose glucose-insulin-potassium is ineffective in acute myocardial infarction: results of a randomized multicenter Pol-GIK trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 13:191–200
11. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359–67
12. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, et al (2006) Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit vs harm. *Diabetes* 55:3151–9
13. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al (2009) Intensive vs conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360:1283–97
14. Finfer S, Heritier S (2009) The NICE-SUGAR (Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation) Study: statistical analysis plan. *Crit Care Resusc* 11:46–57
15. Merz TM, Finfer S (2009) Intensive insulin treatment. *Minerva anestesiol* 75:703–9
16. Wallace TM, Matthews DR (2002) The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 19:527–34
17. Wion-Barbot N, Halimi S (2009) Le contrôle glycémique en réanimation : spécificités chez les patients diabétiques. *Ann Fr Anesth Reanim* 28:225–9