

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 156

L'IMPACT DE LA GLYCEMIE PEROPERATOIRE
SUR LA MORBIDITE ET MORTALITE EN CHIRURGIE CARDIAQUE
(A PROPOS DE 95 CAS)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Hiba EL HAJJOULI Ep. AINOUCHE
Née le 04 Décembre 1990 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Hyperglycémie peropératoire – Insulinorésistance – Chirurgie cardiaque.

JURY

Mr. A. BAITE Professeur d'Anesthésie-Réanimation		PRESIDENT
Mr. A. HATIM EL GHADBANE Professeur d'Anesthésie-Réanimation		RAPPORTEUR
Mr. M. BENSGHIR Professeur d'Anesthésie-Réanimation	}	JUGES
Mr. K. ABOU ELAALA Professeur d'Anesthésie-Réanimation		
Mme. N. OUDGHIRI Professeur d'Anesthésie-Réanimation		
Mr. N. DOGHMI Professeur Assistant d'Anesthésie-Réanimation		INVITE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبَّنَا وَسِعْتَ كُلَّ شَيْءٍ
رَحْمَةً وَعِلْمًا

سورة خافر

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI

Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – *Clinique Royale*
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSAID Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation

Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*

Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

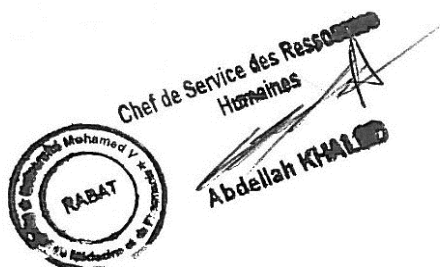
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

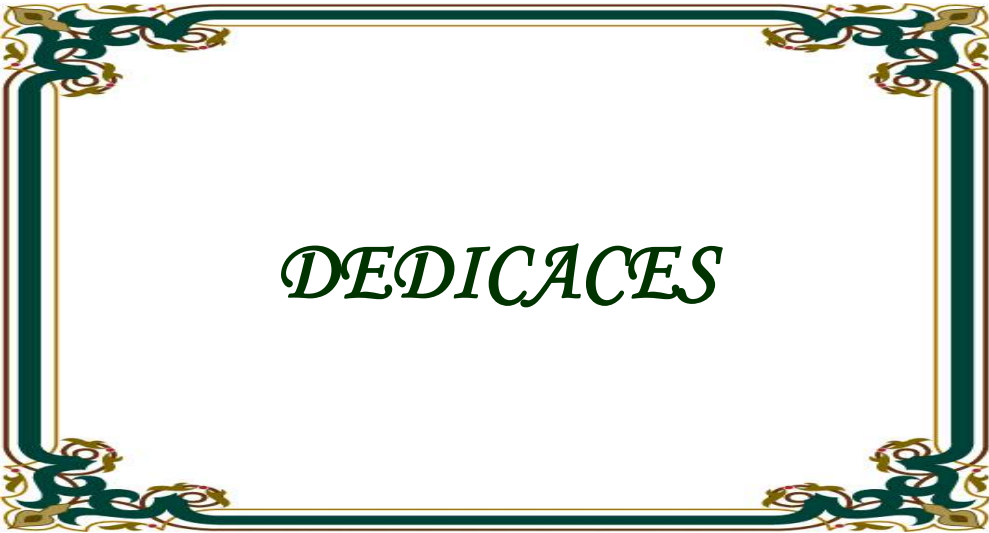
PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





DEDICACES



A la mémoire de mon très cher père, Mr EL HAJJOULI Rachid

*Tout l'encre du monde ne pourrait suffire pour exprimer mes sentiments
envers un être très cher.*

*Vous avez toujours été mon école de patience, de confiance et surtout
d'espoir et d'amour.*

Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse en ton absence...

Ton visage gai et souriant...

Ta tendresse infinie...

Et ton amour incomparable...

Resteront à jamais gravés dans mon cœur...

Je te remercie pour tous les beaux moments que nous avons partagé en famille.

Je te remercie pour m'avoir appris à prendre des décisions dans la vie.

Je te remercie pour ton grand amour.

Tu me manques beaucoup papa

J'aurai aimé que tu sois à mes côtés ce jour

Mais le destin en a décidé autrement...

J'espère que tu es fier de moi papa...

Je t'aime papa

Que ton âme repose en paix.





A ma très chère mère, Mme YACOUBI Assia

Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement.

Vous avez guetté mes pas, et m'avez couvé de tendresse, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Je sais que tu as beaucoup supporté pour notre bonheur

Je sais que papa te manque aussi

Mais j'espère que ce jour

Tu seras la plus heureuse au monde

J'espère que tu es fière de moi

Puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

Je t'aime maman





A mon cher mari Moulay Hicham

Merci d'avoir donné un sens à ma vie.

*Merci pour ton amour, ton soutien et tes encouragements qui ont toujours été
pour moi un grand réconfort.*

Ton sourire illumine ma vie et la rend plus joyeuse et pleine de sens.

Merci pour ta gentillesse et ton sens du sacrifice.

*Je te dédie ce travail qui est aussi le tien, en implorant DIEU le tout puissant de
nous accorder une longue vie de bonheur, de prospérité et de réussite, en te
souhaitant le brillant avenir que tu mérites et de nous réunir dans l'au-delà
inchaALLAH.*

Je t'aime tout simplement.

A mon petit cœur, mon bébé

*Avant même que mes yeux ne te voient, mon bout de chou, mon amour et
affection pour toi n'ont pas cessé de s'accroître de jour en jour.*

*Tu as partagé avec moi cette aventure et tu continues à la vivre chaque instant
avant même ta naissance .*

*A toi, mon bébé, je dédie ce travail en implorant DIEU le tout puissant de te
garder pour tes parents qui t'adore tellement.*

Je t'aime mon petit poussin.





A mon cher petit frère Mohammed Mourad

*Ces quelques lignes, ne sauraient traduire le profond amour que je te porte.
Ta bonté, ton précieux soutien, ton encouragement tout au long de mes années
d'étude, ton amour et ton affection,
ont été pour moi l'exemple de persévérance.*

*Je trouve en toi le conseil du frère et le soutien de l'ami.
Que ce travail soit l'expression de mon estime pour toi et que Dieu te protège,
t'accorde santé, succès et plein
de bonheur dans ta vie.*

A ma chère petite sœur Douae

*Aucune dédicace ne peut exprimer mon amour et ma gratitude de t'avoir
comme sœur ..*

*Je ne pourrais jamais imaginer la vie sans toi, tu comptes énormément pour
moi ..*

*Je te souhaite beaucoup de succès, de prospérité et une vie pleine de joie et de
bonheur.*

A mes grand-mères

votre présence dans la famille est le secret de notre bonheur.

*Je vous dédie cette thèse pour vos attentions particulières, vos prières et votre
amour inconditionnel ..*

Que dieu vous procure santé et joie pour le restant de ta vie.





*A mes beaux-parents Mr AINOUCHE Mohammed et Mme HAMOU
MINA Latifa*

*Vous nous avez accueillis chez vous, vous nous avez soutenus et aidé dans les
moments difficiles.*

*Je vous en serai toujours reconnaissante et soyez assurés de mon estime et mon
profond respect.*

*Que Dieu le tout puissant vous comble de santé, de
bonheur et vous prouve une longue vie pleine de joie.*

A ma belle-sœur Dr Kaoutar AINOUCHE et son époux Jelloul

A mon beau-frère Tarik et son épouse Assia,

A mon beau-frère Oussama et son épouse Dounia

A tous les membres de ma famille petits et grands

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon
affection la plus sincère.*

*A mes chers amis et collègues, Chaimae, Sara, Maryame, Ayoub, Wafae,
Zahra*

*En souvenir des moments heureux passés ensemble,
avec mes vœux sincères de réussite, bonheur, santé et de prospérité.*

A tous ceux qui j'ai omis involontairement de citer

Je vous dédie cette thèse





REMERCIEMENTS



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BAITE

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Chef de service de Réanimation Médicale

Pôle d'Anesthésie-Réanimation de l'H.M.I. Med V

*Nous sommes très honorés par votre présence dans la présidence de notre jury de
thèse.*

*Nous vous présentons tout notre respect devant vos compétences
professionnelles, vos qualités humaines et votre disponibilité pour vos étudiants.*

*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter ce travail en témoignage à notre
grande estime et profonde gratitude.*





A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. HATIM EL GHADBANE
PROFESSEUR AGREGÉ D'ANESTHESIE-REANIMATION AU
SERVICE DE CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE DE
L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V
RABAT

Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail. Nous avons eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction.

Votre compétence, votre sérieux, votre disponibilité et votre rigueur sont pour nous le meilleur exemple à suivre.

Nous voudrions être dignes de votre confiance en nous et vous prions de trouver, dans ce travail, l'expression de notre gratitude infinie.





A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. BENSGHIR,
PROFESSEUR D'ANESTHESIE-REANIMATION A L'HOPITAL
MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V RABAT

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre
honorabile jury.*

*Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle seront pour
nous un exemple dans l'exercice de notre profession.*

*Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de notre grand
respect.*





A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MADAME LE PROFESSEUR N. OUDGHIRI
PROFESSEUR D'ANESTHÉSIE-REANIMATION
CHU IBN SINA – RABAT

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites de siéger
parmi notre jury de thèse.*

*Nous portons une grande considération tant pour votre extrême gentillesse que
pour vos qualités professionnelles.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect et de
notre sincère reconnaissance.*





A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR K. ABOUELAALA

PROFESSEUR D'ANESTHESIE-REANIMATION A L'HOPITAL

MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V RABAT

*Nous avons apprécié votre accueil bienveillant et vos conseils bien précieux,
Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre
profonde reconnaissance.*

*Votre bonté humainement appréciée, vos compétences et vos qualités humaines
n'ont cessé de susciter notre grande admiration.*

Veillez trouver ici, l'assurance de nos sentiments les plus respectueux





A NOTRE MAÎTRE ET INVITÉ DE THÈSE

MONSIEUR NAWFAL DOGHMI

PROFESSEUR ASSISTANT D'ANESTHÉSIE-REANIMATION A

L'H.M.I. MED V

*Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant
de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de juger notre travail.*

Veillez croire, cher maître, à l'assurance de notre respect et notre considération.





SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
ETATS DES CONNAISSANCES	3
I. PHYSIOLOGIE DE L'EQUILIBRE GLYCEMIQUE ET MESURE DE LA GLYCEMIE	4
1/ REGULATION DE LA GLYCEMIE.....	4
2/ EFFETS NON HYPOGLYCEMIANTS DE L'INSULINE	8
3/ MESURE DE LA GLYCEMIE	9
II. LES DIFFERENTS TYPES DE DIABETE ET LEURS COMPLICATIONS AIGUËS & CHRONIQUES	13
1/ LES DIFFERENTS TYPES DE DIABETE.....	13
2/ LES COMPLICATIONS AIGUËS DU DIABETE.....	17
3/ COMPLICATIONS CHRONIQUES DU DIABETE.....	24
III. DYSREGULATION GLYCEMIQUE EN CHIRURGIE ET EN REANIMATION	31
1/ MECANISME DE L'HYPERGLYCEMIE EN SITUATION DE STRESS	31
2/ L'HYPERGLYCEMIE EN REANIMATION	35
3/ L'HYPOGLYCEMIE EN REANIMATION	40
4/ L'HYPERGLYCEMIE ET CHIRURGIE CARDIAQUE	42
5/ L' HYPERGLYCEMIE ET CHIRURGIE VASCULAIRE	44

IV. CONTROLE DE LA GLYCEMIE EN REANIMATION	47
1/ METHODOLOGIE	47
2/ LE CONTROLE GLYCEMIQUE EN REANIMATION.....	48
3/ LE CONTROLE GLYCEMIQUE EN PERIOPERATOIRE	50
V. CONTROLE GLYCEMIQUE DU PATIENT DIABETIQUE HOSPITALISE EN REANIMATION.....	52
1/ LE PATIENT DIABETIQUE EN REANIMATION	52
2/ CIBLES GLYCEMIQUES POUR LE PATIENT DIABETIQUE EN REANIMATION.....	53
3/ VARIABILITE GLYCEMIQUE DU PATIENT DIABETIQUE EN REANIMATION.....	53
MATERIELS ET METHODES	55
I. TYPE D'ETUDE	56
II. POPULATION ETUDIEE.....	56
III. PRISE EN CHARGE PREOPERATOIRE	57
IV. LA PRISE EN CHARGE PEROPERATOIRE.....	57
V. PRISE EN CHARGE POSTOPERATOIRE.....	60
VI. RECEUIL DE DONNEES POSTOPERATOIRES.....	61
VII. ANALYSE STATISTIQUE.....	62

RESULTATS	64
I. CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES.....	65
II. CHIRURGIE CARDIAQUE	69
III. DUREE D’HOSPITALISATION.....	72
IV. MORBIDITE ET MORTALITE	72
V. L’IMPACT DE LA GLYCEMIE SUR LA MORTALITE ET LA MORBIDITE	74
DISCUSSION	81
CONCLUSION	101
RESUMES	103
BIBLIOGRAPHIE	107



INTRODUCTION

Chez toutes les personnes en bonne sante, et indépendamment du jeune ou de l'environnement, la glycémie est toujours maintenue entre 4 et 7 mmol/L (72-126 mg/dL). Cependant, lors d'une intervention chirurgicale, il existe une hyperglycémie transitoire longtemps considérée comme une réponse au stress liée à l'agression chirurgicale.

De plus en plus, l'intérêt pour le devenir chirurgical a mis en évidence qu'un mauvais contrôle glycémique per et post opératoire pouvait gêner la fonction leucocytaire [1], être un facteur prédictif d'infection profonde précoce [2], et montrer une association avec les complications chirurgicales post opératoires. Enfin de plus en plus d'études soulignent une relation entre hyperglycémie et effets secondaires chez des patients non diabétiques connus [3][4][5][6].

Une méta analyse récente démontre que pour le patient en réanimation ou en soins continus, le contrôle strict de la glycémie en post opératoire est associé avec une diminution du risque de sepsis [7]. Cependant, il n'existe aucune valeur seuil de variation de glycémie chez le patient chirurgical, en dehors de la valeur diagnostique de 7,1 mmol/l (127 mg/dL) chez le patient standard en ambulatoire [8].

Dans ce travail, nous nous intéressons aux profils glycémiques de patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque. Après analyse de la dysrégulation glycémique en chirurgie et en réanimation, nous envisagerons une amélioration du système actuel via les protocoles d'insulinothérapie, la mesure continue de la glycémie, l'administration automatisée d'insuline ou l'utilisation du GLP1 (Glucagon Like Peptide 1).



*ETATS DES
CONNAISSANCES*

I. PHYSIOLOGIE DE L'EQUILIBRE GLYCEMIQUE ET MESURE DE LA GLYCEMIE

1/ REGULATION DE LA GLYCEMIE

Les principaux organes impliqués dans l'homéostasie du glucose sont le cerveau, le pancréas, le muscle squelettique, le tissu adipeux, le foie et les récepteurs sensibles au glucose dans l'espace hépatoportal.

Physiologiquement, la glycémie ne varie que dans des limites étroites: 4 à 5 mmol /L à l'état basal, 7 à 8 mmol /l après un repas. La régulation de la glycémie fait intervenir l'insuline et les hormones de contre-régulation que sont le glucagon, l'adrénaline, l'hormone de croissance (ou Growth Hormone, GH) le cortisol et les hormones intestinales nommées incrétines.

A l'état basal, la production endogène de glucose (PEG) est de 1,8 à 2,3 mg/kg/min chez l'adulte, provenant pour 50 à 70% de la glycogénolyse hépatique et pour 10 à 20% de la néoglucogénèse, essentiellement à partir du lactate, du pyruvate et des acides amines glucoformateurs. Lors du jeûne (12-24 heures), le rapport insuline / hormones de contre-régulation diminue, aboutissant à un état d'insulinorésistance qui est caractérisé par une augmentation de la PEG (néoglucogénèse) et une diminution de l'utilisation du glucose (glycolyse). Environ 60% du glucose métabolisé est oxydé, la moitié seulement sous l'influence de l'insuline, les 40% restant sont stockés sous forme de glycogène musculaire.

Plus de 50% de ce glucose est utilisé par le cerveau (environ 1mg /kg / min).

Bien que de nombreuses hormones soient impliquées dans la régulation de la glycémie l'insuline reste la plus importante.

L'augmentation du niveau de glucose plasmatique déclenche la sécrétion d'insuline par les cellules β des ilots de Langerhans. Le niveau basal de sécrétion d'insuline est de 0,4 à 0,7 UI/h (unités internationales par heure) augmentant rapidement de 4 à 5 fois après ingestion de nourriture [9].

La demi-vie plasmatique de l'insuline est de 5 à 6 minutes mais son activité cellulaire via sa liaison aux récepteurs membranaires est plus longue.

Tous les agents qui augmentent la concentration intracellulaire d'AMP cyclique (adénosine monophosphate cyclique) ou de calcium peuvent également potentiellement faire augmenter la sécrétion d'insuline. Ces agents incluent les agonistes β adrénergiques et les inhibiteurs de la phosphodiestérase. La concentration intracellulaire de calcium peut aussi être augmentée par l'acétylcholine, ainsi une stimulation vagale peut faire augmenter la sécrétion d'insuline.

Inversement la stimulation sympathique inhibe la sécrétion d'insuline. Cette action est médiée par la noradrénaline et la galanine (protéine qui active les canaux potassium ATP dépendants).

Les catécholamines inhibent aussi la sécrétion d'insuline via la stimulation des récepteurs α_2 adrénergiques. Ainsi l'effet de l'adrénaline et de la noradrénaline est une inhibition de la sécrétion d'insuline. La déplétion du pool potassique intracellulaire diminue également la libération d'insuline par le pancréas.

La pénétration du glucose dans la cellule se fait par l'intermédiaire de 2 récepteurs spécifiques qui sont des protéines transmembranaires [10]. Il en existe plusieurs sous groupes: les cotransporteurs glucose sodium (SGLT) qui agissent contre un gradient de concentration et consomment de l'énergie, et les transporteurs facilitateurs (GLUT 1-4). Ces derniers sont divisés en plusieurs sous groupes. Les GLUT 1-3 sont repartis au sein des différents organes dits insulinoindépendants (principalement le foie, les reins, l'intestin, les cellules épithéliales et endothéliales et le cerveau). Le GLUT 4, qui est le transporteur stimulé par l'insuline, est présent au sein des tissus insulindépendants, c'est à dire le muscle squelettique, le coeur et le tissu adipeux. En présence d'insuline, le GLUT 4, qui est stocké dans des vésicules, est redistribué par translocation vers les membranes cellulaires permettant alors la captation du glucose. En situation basale, 80% du glucose capté n'est pas médié par l'insuline. L'insuline agit en se fixant sur un récepteur spécifique membranaire qui est constitué de 2 sous unités alpha (α) et beta (β). L'activation de ce récepteur induit 2 voies signalétiques : une voie métabolique et une voie de croissance cellulaire [11][12]. La liaison de l'insuline à son récepteur conduit à une autophosphorylation des sous-unités β . La voie métabolique se poursuit par une cascade de réactions de phosphorylations du substrat Insulin Receptor Substrate 1 (IRS1) puis du PhosphoInositol-3-kinase (PI-3-kinase). Ces réactions provoquent la translocation des vésicules intracellulaires de GLUT 4 vers la membrane cellulaire, ce qui permet la pénétration de glucose dans les cellules. L'insuline, en activant cette voie métabolique se positionne comme la seule hormone hypoglycémisante. Elle stimule la captation périphérique du glucose et la glycolyse surtout au niveau musculaire; favorise la glycogénogénèse et freine

la PEG. Les hormones hyperglycémiantes de contre-régulation ont des effets inverses à ceux de l'insuline. La voie cellulaire mitogène de l'insuline passe par la phosphorylation de la protéine Shc et la voie de la MAP kinase (mitogen-activated protein kinase) qui active la synthèse d'ADN (acide désoxyribonucléique) [11].

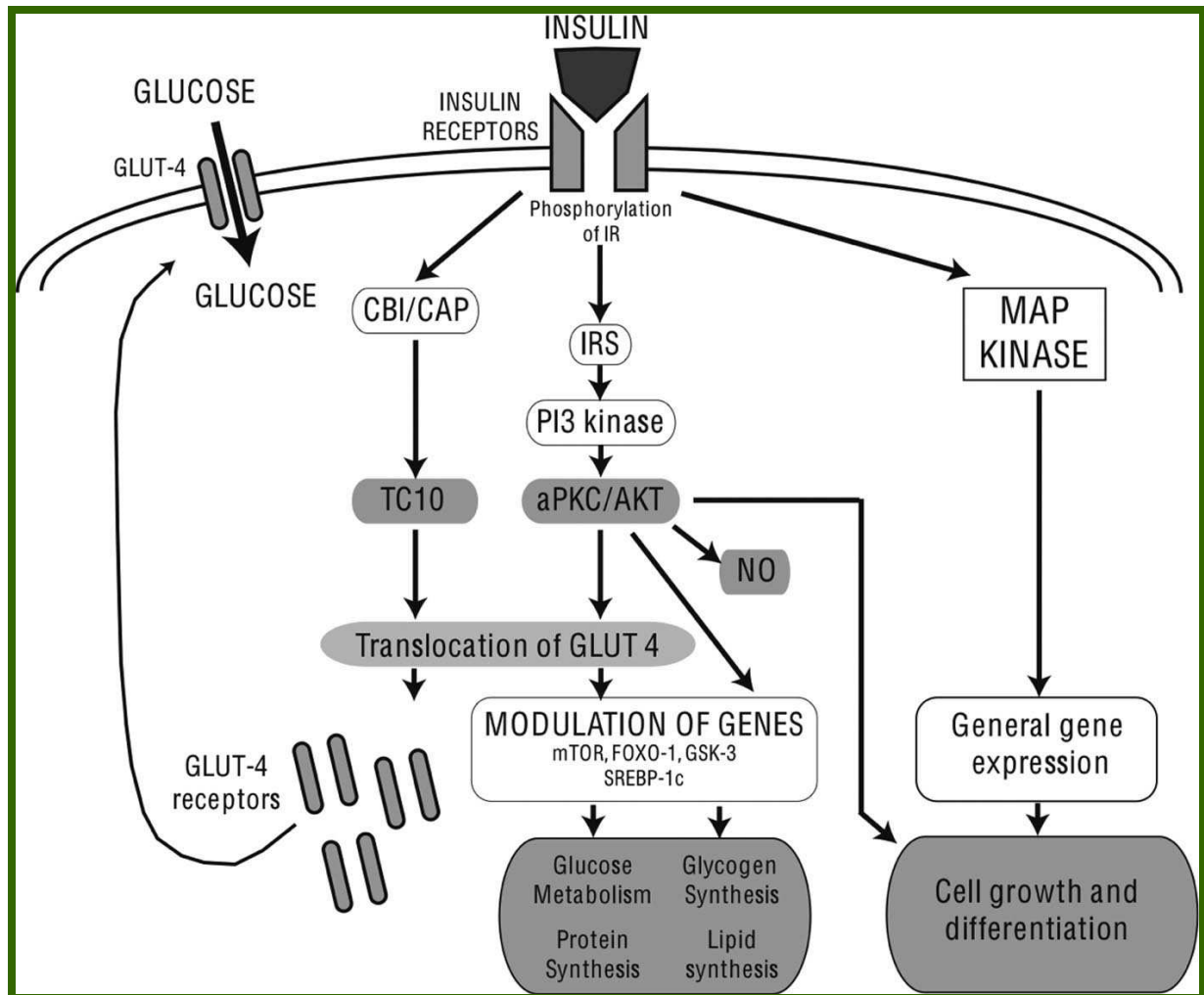


Figure 1 : Transduction du signal de l'insuline

L'insuline exerce son action via son récepteur membranaire (IR). La liaison de l'insuline à son récepteur active de nombreuses réactions en aval via des réactions de phosphorylation. Ces réactions peuvent être schématiquement regroupées en deux voies, une voie métabolique et une voie de prolifération cellulaire. La voie métabolique implique la PI-3-kinase et le CBI (casitas b-lineage protooncogene) alors que la voie proliférative implique la MAP-kinase.

2/ EFFETS NON HYPOGLYCEMIANTS DE L'INSULINE

2.1. Insuline et vasodilatation

Parmi les effets non glycémiques de l'insuline, son potentiel d'activation de l'eNOS (NO synthase endothéliale) apparait comme un effet majeur. L'insuline, en activant l'eNOS, avec un effet dose-dépendant, restaure la vasodilatation dans les territoires ischémiques, au niveau du myocarde [13] comme au niveau du cerveau, avec, en outre, un effet anti-apoptotique démontre au niveau des cellules myocardiques dans les situations d'ischémie/reperfusion.

Mais il est important de savoir que l'eNOS est totalement inhibée par l'hyperglycémie et que, dans cette situation, l'effet de l'insulinémie sur l'eNOS est inversé [14].

Le succès de l'insuline, dans ces situations pathologiques, Insuline requiert donc en préalable, une glycémie normale. En dehors de ce cadre, les effets respectifs de l'insuline sur l'eNOS et de l'hyperglycémie sur l'iNOS (NO induced adhesion molecules synthase inductible) s'opposent, créant un déséquilibre de la balance eNOS/iNOS qui débouche sur la synthèse de molécules d'adhésion induites par le VEGF (vascular endothelial growth factor) et sur un état inflammatoire, avec lésions cellulaires et dysfonctions d'organes.

2.2. Insuline et réaction inflammatoire

L'action anti-inflammatoire de l'insuline s'exerce, entre autres, par l'intermédiaire de l'activation de l'eNOS qui, en inhibant la production de NFkB intra-nucleaire, augmente l'IkB dans les cellules mononucléaires, en réduisant le niveau du stress oxydant et la production d'ions superoxyde [15]. Par ailleurs, l'activation de l'eNOS inhibe l'expression de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF α (tumor necrosis factor α), IL-1, et IL-6 (interleukine 1 et 6) et diminue l'expression des ECAM (endothelial cell adhesion molecules) [16]. Elle entraîne en outre la libération d'IL-8 anti-inflammatoire. Ce rôle déterminant du stress oxydant dans la survenue de défaillance systémique a été souligné par Van den Berghe [11] qui a évoqué notamment la dangérosité des ions superoxydes et des peroxydites.

2.3. Insuline et coagulation

L'insuline corrige en outre l'état prothrombotique, très fréquemment présent dans de nombreuses pathologies prises en charge en réanimation, selon deux mécanismes principaux : la diminution de l'agrégabilité plaquettaire et la diminution de l'activité du PAI 1 (plasminogen activator inhibitor) [17] et du thromboxane A2 [18].

3/ MESURE DE LA GLYCEMIE

3.1. Appareil de mesure

Les lecteurs portables utilisés fréquemment pour le contrôle glycémique en réanimation ont été conçus pour le contrôle de la glycémie sur sang capillaire, principalement chez des patients diabétiques ambulatoires. La mesure de la glycémie par lecteur portable se base sur une technique enzymatique utilisant la

glucose deshydrogénase (GD), alors que la technique de référence au laboratoire utilise l'héxokinase.

Le glucose n'est dissout que dans la partie aqueuse de l'échantillon prélevé, et non dans tout son volume (qui contient d'autres matières solides dissoutes comme les protéines). C'est la raison majeure pour laquelle on observe des différences de concentration de glucose entre le plasma et les échantillons de sang total [20]. La teneur en protéines est différente dans les cellules sanguines (surtout les globules rouges) et le plasma (ou serum ou hemolysat). La teneur en eau des globules rouges est plus faible (en raison d'une forte concentration de l'hémoglobine) que celle d'un volume égal de plasma (qui a une plus faible concentration d'albumine et de protéines plasmatiques). Même avec la même concentration de glucose dans l'eau plasmaticque et dans l'eau des globules rouges la concentration de glucose par unité de volume de globules rouges est inférieure à celle par unité de volume de plasma. La concentration de glucose par unité de volume du sang total est entre celle du plasma et celle des globules rouges. Comme la teneur en eau du sang total est la somme de l'eau du plasma et de l'eau des globules rouges, la concentration de glucose dépendra fortement de l'hématocrite de l'échantillon. En l'absence de changements dans la concentration des protéines du plasma ou des globules rouges, une modification de l'hématocrite de 0,4 à 0,7 changera le ratio plasma/sang total pour le glucose de 1,10 à 1,38 soit une erreur de 26%.

Les bandelettes des appareils filtrent les globules rouges pour pouvoir mesurer le glucose plasmatique dans leur zone de réaction. C'est encore une autre voie par laquelle l'hématocrite peut influencer les résultats: les échantillons

de sang entier avec des quantités différentes de globules rouges modifient la circulation et le volume de plasma entrant dans la zone de réaction [21].

La glucose oxydase est dépendante de la pression artérielle en oxygène ce qui est un problème majeur chez les patients de soins intensifs. Les patients gravement malades peuvent avoir des hémocrites très faibles, des pressions en oxygène artériel ou veineuse faibles et peuvent avoir des anomalies importantes de l'équilibre acidobasique, ce qui peut être source d'erreur préanalytique [22][23]. Une attention particulière doit être accordée aux interférences médicamenteuses avec les appareils de mesure typiques de l'unité de soins intensifs [24]. Une recommandation récente de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) suggère d'appliquer un facteur de correction de 0,9, c'est-à-dire de multiplier la valeur plasmatique par 0,9 pour obtenir la valeur correspondante sur sang total [25]. La précision, la fiabilité et la reproductibilité des mesures de la concentration sanguine de glucose sont bien évidemment cruciales. De manière générale, les valeurs mesurées par les lecteurs de glycémie portables présentent régulièrement une déviation de plus de 10 % par rapport aux valeurs de laboratoire.

Dans le contexte des soins intensifs, quelques études [26][27][28][29] ont montré que la précision des lecteurs de glycémie portables est insuffisante notamment en cas d'hypothermie ou de choc sévère.

3.2. Erreurs liés à la procédure

Les erreurs liées à la procédure ou au matériel sont [30]:

- une mauvaise manipulation des bandelettes électrodes,
- l'insuffisance de remplissage de la cavité réactive,
- un doigt encore humide au moment de la ponction,
- le non respect de la chronologie de la procédure,
- le mauvais entretien du lecteur,
- la mauvaise calibration du lecteur,

3.3. Erreurs liés au patient

Quelle que soit la qualité de la procédure, des erreurs importantes de mesure de la glycémie capillaire peuvent survenir en raison de l'état physiologique du patient.

Les erreurs liées au malade sont [31]:

- les perturbations hémodynamiques,
- la vasoconstriction périphérique,
- l'administration de vasopresseurs,
- les oedèmes distaux.

II. LES DIFFERENTS TYPES DE DIABETE ET LEURS COMPLICATIONS AIGUËS & CHRONIQUES

1/ LES DIFFERENTS TYPES DE DIABETE

Le diabète est défini par l'association de symptômes du diabète (polyurie, polydipsie et perte de poids) à une glycémie supérieure à 11,1 mmol/L ; ou par une glycémie à jeûne supérieure à 7 mmol/L; ou par une glycémie supérieure à 11,1 mmol/L après ingestion de 75 grammes de glucose.

Actuellement le diabète concerne 170 millions de personnes dans le monde. L'incidence de cette pathologie a augmenté régulièrement au cours des dernières années en grande partie à cause des changements de mode de vie. Cette tendance touche les deux types de diabète[33][34].

L'Organisation Mondiale de la Sante (OMS) estime que cette incidence sera de 5,4% de la population mondiale en 2025 soit 300 millions de personnes. En France, 3,4 % de la population présentent un diabète [35] et 3,06 % sont traités pour cela [36].

La prévalence du diabète type 2 est de 90 % des diabétiques.

1.1 Diabète de type I

Le diabète de type 1 représente 5 à 10% des diabètes. Il est la conséquence de la destruction des cellules β du pancréas par un mécanisme auto-immun qui conduit à un déficit en insuline.

La destruction de la cellule β est essentiellement due à une infiltration des ilots par des lymphocytes T helper CD4 et des lymphocytes T cytotoxiques CD8. Ce processus se déroule à bas bruit pendant plusieurs années. Au cours de

cette réaction sont produits des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques. Ces auto-anticorps n'ont pas en eux-mêmes de rôle pathogène mais sont des marqueurs fiables du déroulement du processus auto-immun pathologique.

Ces anticorps sont essentiellement au nombre de 4 :

- * Les anticorps anti-ilots (Islet Cell Antibody: ICA).
- * Les anticorps anti-GAD (glutamate acide decarboxylase). Ces anticorps sont dirigés contre une enzyme ubiquitaire mais qui est exprimée uniquement au niveau pancréatique.

Leur présence traduit l'existence d'un processus auto-immun dirigé contre les cellules β du pancréas.

- * Les auto-anticorps anti-insuline, retrouvés surtout chez l'enfant.
- * Les anticorps anti-IA2: ce sont des anticorps dirigés contre une phosphatase membranaire des cellules β .

1.2. Diabète de type II

Le diabète de type 2 (DT2) résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, dont l'expression dépend de facteurs d'environnement tels que la consommation excessive de graisses saturées et de sucres rapides et la sédentarité.

L'insulino-déficience responsable de l'hyperglycémie du diabète de type 2 est précédée par 10 ou 20 ans d'hypersécrétion insulinique (hyperinsulinisme) secondaire à une insulino-résistance des tissus périphériques. L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le DT2 est l'insulino-résistance.

Le DT2 représente 90 à 95% des diabètes. Les principaux facteurs cliniques d'insulino-résistance sont :

* L'obésité, appréciée par l'index de masse corporel (IMC) (poids en kilos sur carré de la taille en mètre). On parle d'obésité pour un IMC supérieur à 30.

* La répartition abdominale, sous-cutanée et plus encore viscérale des graisses. On distingue deux types de tissus adipeux de topographie différente : le tissu adipeux gynoïde (de type féminin) qui prédomine à la partie inférieure du corps au niveau des cuisses et des fesses et le tissu adipeux androïde sous-cutané et viscéral. Ce tissu adipeux androïde (de type masculin) se localise au contraire à la partie supérieure du corps. Il est caractérisé par une hypertrophie adipocytaire et une sensibilité lipolytique importante. Cette topographie androïde avec surcharge adipeuse viscérale serait favorisée entre autre par une augmentation du tonus sympathique et par l'hyperinsulinisme. La répartition abdominale des graisses est appréciée grossièrement par le rapport du périmètre de la ceinture mesurée au niveau de l'ombilic sur le périmètre des hanches, mesurée au niveau des trochanters. C'est ce que l'on appelle le rapport taille/hanche. Une répartition androïde des graisses est définie par un rapport taille/hanche supérieur à 0.8 chez la femme et supérieur à 1 chez l'homme. Cette répartition androïde des graisses comporte un risque d'apparition de diabète multiplie par 3 à 6 en comparaison à une population de poids identique avec une répartition différente des graisses.

*La sédentarité qui multiplie le risque de diabète par 2.

*La présence d'un facteur génétique. L'insulino-résistance pourrait s'expliquer par une augmentation des fibres musculaires à contraction rapide plus insulino-résistantes que les fibres à contraction lente. En effet, les fibres à contraction lente dites de type 1 sont richement vascularisées et à métabolisme oxydatif, et sont très sensibles à l'insuline. Elles sont sollicitées par les efforts d'endurance et leur nombre est accru chez les sportifs entraînés. Au contraire, les fibres à contraction rapide dites de type 2 sont insulino-résistantes.

La répartition topographique du tissu adipeux et la variation typologique du tissu musculaire dépendraient de facteurs hormonaux et environnementaux. Le stress, l'alcool et le tabagisme favorisent la topographie androïde des graisses. La sédentarité et le vieillissement entraînent une élévation des fibres musculaires de type 2 par rapport aux fibres musculaires de type 1.

* L'âge : le sujet âgé cumule plusieurs facteurs d'insulino-résistance: l'hypertension artérielle (HTA) essentielle, l'augmentation des triglycérides et la baisse du HDL cholestérol apparaissent comme des conséquences de l'insulinorésistance, ce qui rendrait compte de la fréquence de leur association avec le diabète de type 2.

1.3. Diabète Gestationnel

Le diabète gestationnel est défini comme une intolérance au glucose de sévérité variable survenant ou diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse, quelque soit le terme de cette grossesse et quelque soit le traitement nécessaire et l'évolution après l'accouchement.

Le diagnostic est généralement fait entre les 24 et 28 ème semaines d'aménorrhée (6 ème mois) [37].

La fréquence du diabète gestationnel est très variable à travers le monde et est estimée en France entre 4 et 6 % des grossesses.

Les facteurs de risque de diabète gestationnel sont : l'âge maternel (> 30 ou 35 ans), le surpoids maternel avant la grossesse (BMI > 25 kg/m²), la prise de poids excessive pendant la grossesse, l'origine ethnique (origine indienne et asiatique, notamment chinoise ; le risque chez les races noires et hispaniques est plus controversé), les antécédents familiaux de diabète, les antécédents de diabète gestationnel ou de macrosomie et les antécédents d'hypertension artérielle.

1.4. Autres types de diabète

Les autres types de diabètes sont représentés par les déficits génétiques altérant la fonction des cellules β des îlots de Langerhans, les déficits génétiques altérant l'action de l'insuline, les maladies du pancréas exocrine, les endocrinopathies, les diabètes induits par des médicaments ou des toxiques, les diabètes de cause infectieuse et les diabètes rentrant dans le cadre de syndromes génétiques.

2/ LES COMPLICATIONS AIGUËS DU DIABETE

2.1. COMA HYPEROSMOLAIRE

Le coma hyperosmolaire est l'aboutissement d'un processus auto-entretenu. L'hyperglycémie initiale est responsable d'une polyurie dite «osmotique». Cette polyurie non ou insuffisamment compensée par les apports hydriques entraîne une hypovolémie. Cette hypovolémie induit une insuffisance rénale fonctionnelle provoquant une rétention sodée et une élévation importante du seuil rénal du glucose. La glycémie augmente alors fortement. La polyurie n'est

plus réellement osmotique. Elle persiste jusqu'à ce que la chute de la perfusion rénale entraîne une oligo-anurie.

L'absence de cétose est corrélée à l'absence d'élévation importante des acides gras libres. Cette inhibition de la lipolyse s'expliquerait par la persistance, au début du processus, d'une insulïnémie périphérique insuffisante pour permettre la pénétration intracellulaire du glucose, mais suffisante pour inhiber la lipolyse.

La cétonurie est faible ou nulle, mais on constate une fois sur deux une acidose métabolique avec une réserve alcaline inférieure à 20 mEq/L. Cette acidose avec trou anionique élevé s'explique par la rétention de phosphates et de sulfates due à l'insuffisance rénale et par la production accrue de lactates; voire par l'augmentation du 3 β hydroxybutyrate. Les hormones de la contre-régulation, en particulier le glucagon, sont augmentées. C'est pourquoi la néoglucogénèse hépatique est un déterminant majeur de l'hyperglycémie.

La physiopathologie explique les circonstances de survenue:

- ☐ patients de plus de 60 ans.
- ☐ diabète non insulino-dépendant dans 95% des cas, souvent considéré comme «mineur», traité par le régime seul ou associé aux hypoglycémifiants oraux, ce diabète est même méconnu une fois sur deux.
- ☐ patients ne percevant pas la sensation de soif ou étant dans l'impossibilité de l'assouvir pour des raisons neurologiques.

□ le processus hyper-osmolaire peut être enclenché par toute cause de déshydratation telles que des vomissements, des diarrhées , une infection en particulier pulmonaire, une prescription mal surveillée de diurétiques ou par tout facteur d'hyperglycémie comme une «agression» responsable d'une hyper-sécrétion des hormones de contre-régulation (infection, accident vasculaire), mais aussi lors d'une prescription de médicaments ou de solutés hyperglycémifiants (corticoïdes ou tétracosactide, hydantoïne, diazoxide, nutrition entérale mal conduite ou administration excessive de sérum glucosé hypertonique).

Le terrain d'élection du coma hyperosmolaire est donc plus banalement la personne âgée ayant une hypertension artérielle traitée par des diurétiques, faisant un accident vasculaire cérébral, le vieillard traité par corticoïdes pour une maladie de Horton, ou la vieille dame institutionnalisée pour démence victime d'une infection broncho-pulmonaire.

On retrouve en effet en général deux ou trois causes favorisantes associées et dans tous les cas, un défaut de surveillance du bilan hydrique. A l'opposé, on peut voir des comas hyperosmolaires chez des patients jeunes consommant de grandes quantités de boissons sucrées.

2.2. Acidocétose Diabétique

L'acidocétose est la conséquence d'une carence profonde en insuline.

La chute de l'insulinémie lors du jeûne entraîne la mise en route de la voie catabolique, permettant à l'organisme de puiser dans ses réserves. Le muscle, cardiaque en particulier, utilise les acides gras provenant du tissu adipeux et les corps cétoniques produits par leur métabolisme hépatique. Le système nerveux, le cerveau principalement, a besoin de glucose. Mais les réserves hépatiques en

glycogène ne pouvant satisfaire que la moitié de la consommation quotidienne de glucose par le cerveau, l'essentiel des besoins est assuré par la néoglucogénèse hépatique.

Chez une personne normale, le catabolisme est contrôlé par la persistance d'une insulinosécrétion basale freinant en retour la lipolyse selon le schéma suivant : diminution de l'insulino-sécrétion → augmentation de la lipolyse → augmentation de la cétogénèse → augmentation de l'insulinémie → diminution de la lipolyse → diminution de la cétogénèse...

Le catabolisme du diabétique insulino-prive échappe à ce retrocontrôle, si bien que le taux d'acides gras libres est de 2 à 4 fois plus élevé durant l'acidocétose que durant le jeûne. La décompensation du diabète entraîne donc hyperglycémie et cétose.

L'hyperglycémie est due :

- * à l'absence de transport insulino-sensible du glucose dans le tissu adipeux et le muscle,
- * à la glycogénolyse hépatique,
- * à la néoglucogénèse surtout. Elle produit quelques centaines de grammes de glucose par jour, essentiellement à partir des acides aminés (alanine),

L'hyperglycémie induit une hyperosmolarité extra-cellulaire qui entraîne un passage de l'eau et du potassium intracellulaires vers le compartiment extracellulaire. L'hypervolémie provoque une augmentation du flux et du filtrat glomérulaires. La non réabsorption du glucose par le tubule rénal au-delà de sa

capacité maximale de réabsorption entraîne une glycosurie avec diurèse osmotique. Cette diurèse osmotique insuffisamment compensée par les boissons, a pour conséquence un déficit hydrique important avec hypovolémie responsable secondairement d'une chute du flux et du filtrat glomérulaires. Cette insuffisance rénale fonctionnelle, élevant le seuil rénal du glucose, majore l'hyperglycémie.

L'insuline qui inhibe la lipase adipocytaire est la seule hormone anti-lipolytique. La carence en insuline provoque donc un accroissement de la lipolyse. Cet accroissement de la lipolyse entraîne une libération des acides gras libres, qui sont oxydés en acétyl-coenzyme A au niveau du foie. De toutes les voies de réutilisation de l'acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA), la synthèse des corps cétoniques est la voie préférentielle d'autant que la « machinerie enzymatique » des hépatocytes est orientée vers l'oxydation intramitochondriale où a lieu la cétogénèse. En particulier, l'acyl-carnitine-transférase (ACT), enzyme qui permet la pénétration intramitochondriale de l'acétyl-CoA forme dans le cytoplasme à partir des acides gras à longue chaîne, est augmentée. L'activité de cet enzyme dépend du taux de malonyl CoA, reflet de l'orientation métabolique du foie : déprimé dans les situations anaboliques, l'acylcarnitine-transferase (ACT) est au contraire stimulé dans les situations cataboliques.

L'augmentation de la cétonémie et l'apparition d'une cétonurie résultent donc essentiellement de l'hypercétogénèse. En outre, l'utilisation des corps cétoniques par les tissus est diminuée en l'absence d'insuline.

Les deux acides cétoniques sont l'acide acéto-acétique et l'acide beta-hydroxybutyrique.

L'acétone se forme spontanément par décarboxylation de l'acide acéto-acétique.

Les conséquences de l'hypercétonémie sont les suivantes:

- * les acides cétoniques sont des acides forts, totalement ionisés au pH du plasma. Cet apport d'ions H⁺ plasmatiques provoque une acidose métabolique, lorsque les mécanismes de compensation sont débordés.
- * l'élimination rénale des corps cétoniques sous forme de sel de sodium et de sel de potassium est responsable d'une perte importante de ces deux cations. Parallèlement, l'anion chlore est réabsorbé. Cette élimination est diminuée en cas d'insuffisance rénale fonctionnelle secondaire à l'hypovolémie.
- * l'élimination pulmonaire grâce au système tampon bicarbonate - acide carbonique permet de transformer un acide fort en acide faible volatile. L'hyperventilation n'atteint son maximum que lorsque la réserve alcaline est inférieure à 10 mEq/litre.
- * l'acidose grave peut provoquer en s'intensifiant, une dépression respiratoire. Elle est responsable d'une diminution de la contractilité myocardique et d'une diminution du tonus vasculaire, avec baisse de la sensibilité aux catécholamines endogènes, entraînant finalement un collapsus cardiovasculaire.

- * il existe d'autres conséquences de la cétose : l'odeur caractéristique de l'haleine due à l'élimination d'acétone dans l'air alvéolaire et l'inhibition de l'excrétion rénale de l'acide urique responsable d'une hyper-uricémie.

Finalement, la déshydratation est la conséquence :

- * de la diurèse osmotique
- * de la polypnée qui peut être responsable d'une perte de 2 litres en 24 heures,
- * de vomissements qui sont très fréquents et peuvent entraîner une perte de 1 à 3 litres.

Au total, la perte est d'environ 75 ml par kg, dont 60% proviennent de l'espace intracellulaire.

Cette déshydratation entraîne une hypovolémie responsable d'une insuffisance rénale fonctionnelle avec hyperaldostéronisme secondaire.

La perte de sodium est due à la diurèse osmotique, à l'élimination des corps cétoniques sous forme de sel et aux vomissements. Par contre, l'hyperaldostéronisme induit par l'hypovolémie tend à épargner le sodium urinaire.

L'acidose mais surtout le catabolisme (glycogénolyse et protéolyse) et l'hyperosmolarité entraînent un passage du potassium intracellulaire vers le compartiment extracellulaire. Le potassium extracellulaire est éliminé dans les urines en raison de la diurèse osmotique, de l'élimination des corps cétoniques sous forme de sel de potassium et de l'hyperaldostéronisme.

Ainsi, la kaliémie peut être haute, normale ou basse, mais il y a toujours un déficit potassique qui va se révéler pendant les premières heures du traitement.

3/ LES COMPLICATIONS CHRONIQUES DU DIABETE

1.1.NEUROPATHIE DIABETIQUE

La fréquence de la neuropathie diabétique est diversement appréciée selon les critères pris en compte pour la définir. Si on retient des critères cliniques, on estime sa prévalence à 50% chez les diabétiques dont la maladie évolue depuis plus de 20ans et également à 50% chez les diabétiques âgés de plus de 65ans. [38] Parmi les formes cliniques, on distingue:

- les mononeuropathies et mononeuropathies multiples
- les polyneuropathies diabétiques
- la neuropathie végétative

Les mononeuropathies et les mononeuropathies multiples

Elles ne représentent que 10 à 15 % des neuropathies diabétiques. Leur début est souvent brutal, faisant suspecter une pathologie ischémique, mais parfois il s'agit seulement de la compression radiculaire ou tronculaire d'un nerf «fragilisé» par le diabète. Ces mononeuropathies se traduisent essentiellement par des signes moteurs déficitaires et des douleurs évocatrices par leur exacerbation nocturne.

Les polyneuropathies diabétiques

Elles sont beaucoup plus fréquentes, puisqu'elles représentent 80 à 85% des neuropathies diabétiques. Il s'agit le plus souvent de polyneuropathies sensitives. Leur topographie est habituellement distale, le plus souvent

en chaussettes, plus rarement en gants, exceptionnellement thoraco-abdominale. La neuropathie végétative comporte *des manifestations cardiovasculaires et sudorales* :

□ On peut dépister précocement une *dénervation cardiaque* parasympathique par l'étude des variations de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde, lors de la manœuvre de Valsalva et lors du passage de la position couchée à la position debout. La dénervation cardiaque est responsable d'une perte du baro-réflexe physiologique et majore donc les fluctuations tensionnelles. Surtout, elles pourraient comporter selon certains auteurs un risque de mort subite, justifiant une surveillance particulière de ces diabétiques lors d'une anesthésie générale, ou d'une hypoxie. Toutefois, la dénervation cardiaque ne semble pas être la cause principale de la fréquence importante chez les diabétiques de l'ischémie myocardique silencieuse.

□ *L'hypotension orthostatique* avec chute de la pression systolique supérieure à 30 mmHg et chute de la pression diastolique supérieure à 5 mmHg est plus tardive. Elle témoigne d'une dénervation sympathique périphérique intéressant les membres inférieurs et le territoire splanchnique. Elle est aggravée par les traitements anti-hypertenseurs ou vasodilatateurs, par une éventuelle hypovolémie et une dénervation cardiaque.

□ *Les troubles vasomoteurs* vont de la sympathicotomie avec peau glacée couverte de sueurs pouvant faire croire à une artérite des membres inférieurs, à la sympathicoplégie avec à l'inverse peau rosée, chaude, sèche et parfois pouls «bondissant».

1.2.NEUROPATHIE DIABETIQUE [39]

Selon des données épidémiologiques,

La prévalence d'une albuminurie supérieure à 30 mg/24 heures est de 20 à 30% chez les diabétiques. Le risque cardiovasculaire est multiplié par 10 chez les diabétiques de type 1 et multiplié par 3 chez les diabétiques de type 2. Les décès en insuffisance rénale terminale représentent 25 à 30% des diabétiques de type 1 et 5% des diabétiques de type 2. Plus de 13% des dialysés en France sont diabétiques. Enfin 50 à 80% des diabétiques dialysés sont des diabétiques de type 2. (Les différents stades cliniques)

Stade I : *néphropathie fonctionnelle*

- augmentation de la taille des reins et du volume glomérulaire
- augmentation de la filtration glomérulaire de 20 à 40%
- pression artérielle normale
- albuminurie normale

Stade II : *lésions rénales histologiques sans traduction clinique*

Stade III : *néphropathie incipiens*

- augmentation de la filtration glomérulaire
- augmentation de l'albuminurie > 20 µg/min (croissance annuelle de 20 à 50%)
- augmentation annuelle de la pression artérielle de 3 à 4 mmHg (micro HTA)

Stade IV : *néphropathie clinique*

- albuminurie > 300mg/24h (protéinurie > 500 mg/24h)
- dépôts mésangiaux nodulaires ou diffus
- hyalinose artériolaire (touchant les artères glomérulaires afférente et efférente)
- diminution de la filtration glomérulaire
- protéinurie croissante
- hypertension artérielle (>140/90mmHg)
- l'absence de rétinopathie diabétique doit amener à réviser le diagnostic et en tout cas à demander l'avis d'un néphrologue qui décidera de l'opportunité éventuelle d'une ponction biopsie rénale.

Stade V : *insuffisance rénale terminale*

- obstructions glomérulaires
- filtration glomérulaire < 10 ml/min
- HTA volodépendante

1.3.MACROANGIOPATHIE DIABETIQUE

Par opposition à la microangiopathie qui touche la micro-circulation, on désigne sous le terme de macroangiopathie diabétique, l'atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales. En réalité, la macroangiopathie diabétique associe deux maladies artérielles distinctes:

- d'une part, l'athérosclérose qui semble histologiquement identique à l'athérosclérose du patient non diabétique

- d'autre part, l'artériosclérose, caractérisée par une prolifération endothéliale et une dégénérescence de la média aboutissant à la médiacalcose.

Ainsi 75% des diabétiques décèdent d'accidents vasculaires, au premier rang desquels l'ischémie coronarienne responsable de 50% des décès. Lorsqu'on prend en compte les facteurs de risque classiques tels que l'âge, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le tabagisme, le diabète entraîne un risque relatif modéré de 2 à 3 chez l'homme, plus important chez la femme de 4 à 5. En effet, en matière d'athérosclérose, la femme diabétique perd son avantage naturel sur l'homme avec un sex ratio hommes diabétiques/femmes diabétiques entre 1 et 2 alors qu'il se situe entre 5 et 10 dans la population non diabétique de moins de 50 ans.

En fait, le poids relatif des facteurs de risque vasculaire varie selon la topographie artérielle. Ainsi, l'hypertension artérielle est un facteur de risque majeur pour les accidents vasculaires cérébraux et pour l'insuffisance coronaire alors que l'hypercholestérolémie est responsable principalement d'atteinte coronarienne et de lésions aortiques. Quant au tabac, il favorise l'insuffisance coronaire et l'artérite des membres inférieurs. De même, le diabète entraîne un risque relatif d'athérosclérose hiérarchisé : de 1,5 à 2 pour les accidents vasculaires cérébraux, de 2 à 4 pour l'insuffisance coronaire, de 5 à 10 pour l'artérite des membres inférieurs.

1.4.RETINOPATHIE DIABETIQUE [40]

Dans les pays développés, la rétinopathie diabétique reste la première cause de cécité chez les sujets de 20 à 60 ans. Au total, 2 % des diabétiques deviennent aveugles et 10 % deviennent mal voyants.

La rétinopathie est la conséquence d'une hyperglycémie chronique. Elle fait partie des complications microangiopathiques du diabète. Sa survenue est corrélée à la durée du diabète et au degré d'équilibre glycémique. La rétinopathie menace donc les patients diabétiques après quelques années d'hyperglycémie mal maîtrisée. L'hyperglycémie chronique est en effet responsable de perturbations précoces de la microcirculation avec sur le plan fonctionnel :

- * une augmentation du débit, de la pression et de la perméabilité capillaire.
- * une perte de l'autorégulation hémodynamique avec vasoplégie artériolaire d'amont. Cette vasodilatation pourrait être secondaire, au niveau de la rétine, à une situation métabolique de pseudo-hypoxie tissulaire avec production de radicaux libres de l'oxygène.
- * une tendance thrombogène avec notamment une augmentation du facteur de Willebrand synthétisé par les cellules endothéliales et une augmentation de la viscosité sanguine.

L'hypertension artérielle est un facteur aggravant majeur de la rétinopathie diabétique.

Inversement, le glaucome primitif et la myopie sévère sont des facteurs protecteurs reconnus de la rétinopathie diabétique sévère.

1.5.L'HYPOGLYCEMIE

Le seuil inférieur de glycémie retenu pour étayer le diagnostic d'hypoglycémie est compris entre 2,8 - 3,3 mmol/l (soit entre 0,5 et 0,6 g/l) [41]. 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 pour l'administration de glucagon ou de soluté glucosé [42].

La chute de la glycémie se traduit par un panel de sensations liées à l'activation du système nerveux végétatif dans sa globalité [41]. Ainsi certains symptômes, tels que les tremblements, les palpitations, l'anxiété et l'état d'excitation, sont médiés par le système nerveux sympathique et la médullosurrénale. D'autres tels que la transpiration, la sensation de faim et 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 en général 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 et les changements de comportement. Des signes focaux tels une diplopie ou une hémiparésie sont plus rares. Des convulsions, voire un état de mal épileptique peuvent aussi survenir [43] Un coma peut intervenir en dessous de valeurs comprises entre 2,3 et 2,7 mmol/l [44]. 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.

III. DYSREGULATION GLYCEMIQUE EN CHIRURGIE ET EN REANIMATION

1/ MECANISME DE L'HYPERGLYCEMIE EN SITUATION DE STRESS

L'agression au sens large du terme (inflammation, infection, chirurgie) induit une hyperglycémie dont les mécanismes sont multiples et sont regroupés sous le nom de "diabète de stress" [11][45][46].

Les modifications hormonales débutent par une sécrétion accrue des hormones de contre-régulation telles que le cortisol, le glucagon, l'adrénaline et l'hormone de croissance, conduisant à une augmentation du niveau de la néoglucogénèse hépatique et de la glycogénolyse et ce malgré l'hyperinsulinisme et le défaut d'utilisation périphérique du glucose. Secondairement, l'hyperglycémie perdure du fait de l'installation d'une véritable insulino-résistance.

L'absorption du glucose est augmentée dans tous les tissus mais survient initialement dans les organes insulino-dépendants tels que le cerveau et les globules rouges. L'absorption du glucose et la synthèse du glycogène dans les muscles squelettiques diminuent, du fait d'un défaut dans le transporteur du glucose GLUT 4.

La néoglucogénèse représente plus de 90% de la production totale de glucose dans la période périopératoire. La production de glucose augmente d'environ 30% en réponse au stress chirurgical alors que la clairance du glucose diminue. La diminution de la clairance du glucose est

principalement due à la diminution de l'utilisation de glucose par le muscle squelettique.

Bien que le rationnel de la réponse hyperglycémique au stress ne soit pas réellement compris, l'hyperglycémie aigüe a plusieurs effets délétères : diminution de la vasodilatation, diminution de la fonction du complément, augmentation de l'expression des leucocytes et des molécules endothéliales d'adhésion, augmentation des taux de cytokines et blocage de la migration des neutrophiles et de la phagocytose, tout cela conduisant à une augmentation de l'inflammation, une plus grande sensibilité aux infections et à une défaillance multiviscérale.

L'insulinorésistance stimule aussi la lipolyse adipocytaire, et augmente la concentration plasmatique en acides gras libres et en glycérol. Dans ce contexte, l'inflammation génère des phénomènes d'aggravation de l'hyperglycémie. Il se crée un cercle vicieux d'aggravation mutuelle hyperglycémie/inflammation [11][47].

Les patients en hyperglycémie ont des taux circulants de cytokines pro-inflammatoires élevés, notamment de TNF alpha qui est connu pour causer des lésions à la fois rénales et pulmonaires. Esposito et al ont constaté une augmentation des taux de TNF alpha, d'interleukin 1 P et d'interleukine 8 au cours d'une hyperglycémie aigüe, avec une diminution de ces cytokines proinflammatoires après administration d'insuline. La relation entre les cytokines de l'inflammation et le métabolisme du glucose est complexe, en fait, l'hyperglycémie elle même pourrait être causée par les cytokines via l'induction d'une résistance périphérique à l'insuline. Cette association est

visible cliniquement : les patients en sepsis sévère ont souvent besoin de fortes doses d'insuline pour maintenir une normoglycémie.

Plusieurs études montrent que les médiateurs proinflammatoires (TNF alpha, IL1 et 6) affectent la régulation glycémique indirectement par le biais d'une stimulation des hormones de contre-régulation, mais aussi directement en altérant le message au niveau des récepteurs insuliniques. Les mécanismes en cause sont multiples : anomalies de l'autophosphorylation des tyrosines, destruction de l'IRS 1 et inhibition de la transcription du gène des GLUT 4. Toutes ces modifications entraînent une diminution de la translocation vers la membrane cellulaire des GLUT 4, donc une baisse de la captation tissulaire insulino-dépendante du glucose [45]. A l'inverse, les cytokines induisent une surexpression des GLUT 1 et 3 à la surface membranaire, conduisant à une augmentation de captation du glucose par les tissus insulino-indépendants [46] [47]. Dans le contexte péri opératoire, le degré d'insulinorésistance dépend de l'agressivité du geste opératoire et de sa durée [48][49][50]. Comme pour toutes les situations de stress, l'hyperglycémie périopératoire résulte principalement d'une insulinorésistance périphérique, mais aussi hépatique et d'une diminution de la clairance du glucose. La libération des hormones de stress joue un rôle prépondérant dans la genèse de l'insulinorésistance et sa persistance dans les jours postopératoires [51][52]. D'autres facteurs accentuent cette insulinorésistance tels que les pertes sanguines périopératoires, l'immobilisation prolongée et le jeûne préopératoire prolongé [52][53].

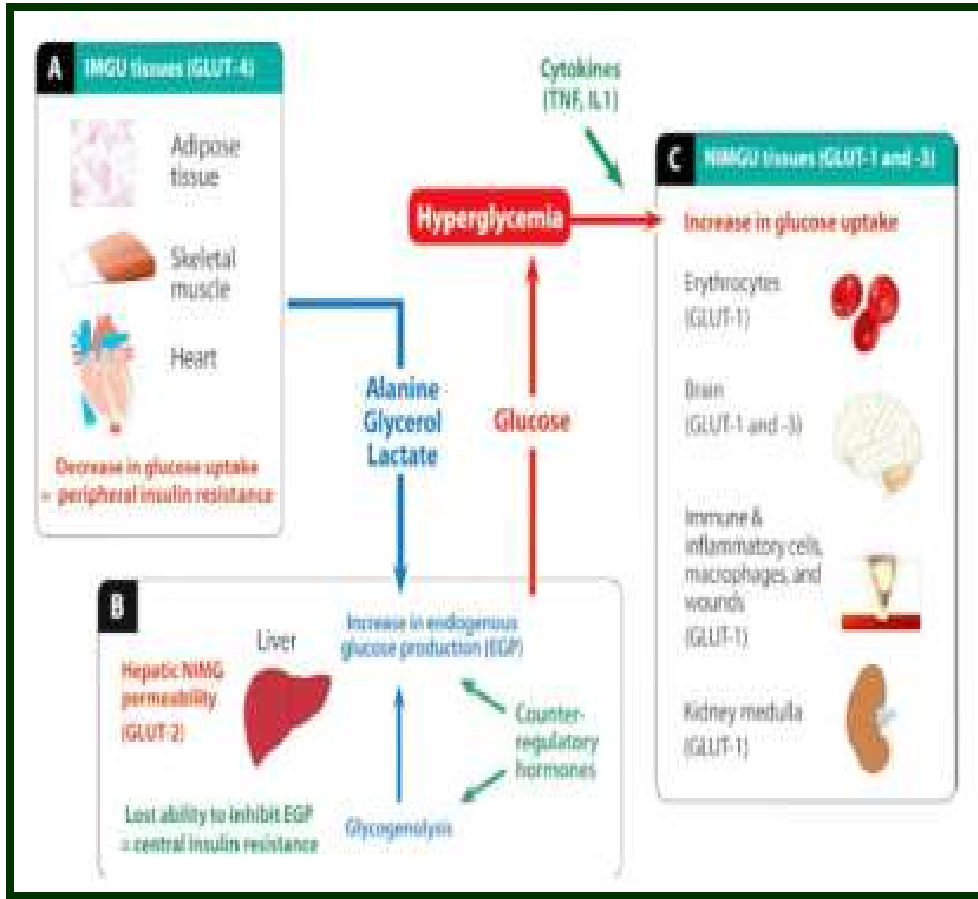


Figure 2 : Représentation schématique de l'hyperglycémie de stress.

(A) Dans les conditions de stress, les tissus qui absorbent le glucose sous l'influence de l'insuline (insulin-mediated glucose-uptake [IMGU]) deviennent résistants aux effets de l'insuline (insulinorésistance périphérique). En conséquence, le glucose est dérivé des tissus dits IMGU et les substrats impliqués dans la néoglucogenèse (alanine, glycérol, et lactate) sont libérés et utilisés par le foie. (B) Dans le foie, la production de glucose endogène provient de la glycogenolyse et de la néoglucogenèse, les deux phénomènes étant stimulés par les hormones de contre-régulation et moins inhibables par le glucose circulant (insulinorésistance centrale). (C) L'hyperglycémie qui en résulte conduit à une augmentation de l'absorption du glucose dans les tissus dits NIMGU (non insulin-mediated glucose-uptake) sous l'influence des cytokines proinflammatoires. EGP, production de glucose endogène ; GLUT, transporteurs du glucose ; IL, interleukine ; TNF, facteur de nécrose tumorale.

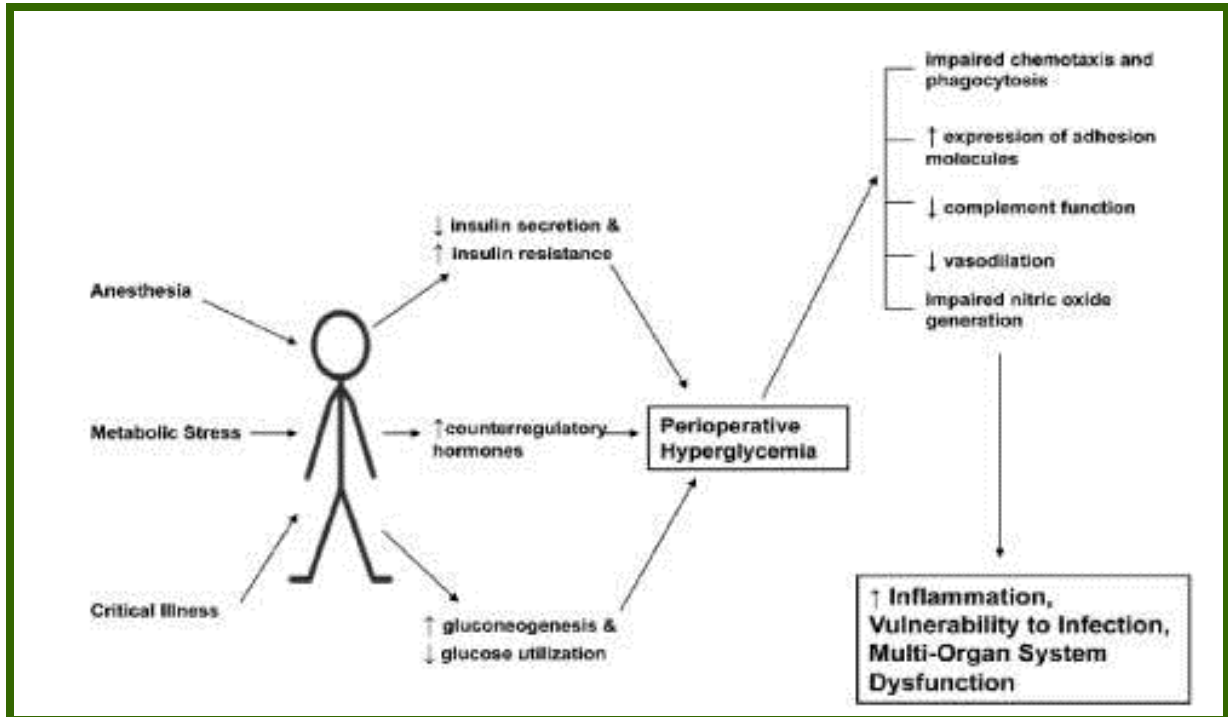


Figure 3 : Mécanisme de l'hyperglycémie de stress

2/ L'HYPERGLYCEMIE EN REANIMATION

Une étude prospective randomisée contrôlée (n = 1548) réalisée par Van den Berghe et al [54] à Louvain a comparé les effets du contrôle glycémique strict par insulinothérapie intensive (ITI) de façon à obtenir un niveau de glycémie de 4,4 à 6,1 mmol/l (0,8 à 1,1 g/l) à ceux d'un contrôle glycémique conventionnel. Dans l'approche conventionnelle, l'hyperglycémie n'est traitée que si le niveau de glycémie dépassait la valeur de 11,9 mmol/l (2,15 g/l), suivi d'un objectif glycémique de 10 à 11,1 mmol/l (1,8 à 2 g/l). Les glycémies moyennes mesurées le matin diminuaient de 8,5 mmol/l (1,53 g/l) à 5,7 mmol/l (1,03 g/l). L'étude a été réalisée principalement chez des patients chirurgicaux de réanimation incluant 62 % de patients en postopératoire de chirurgie

cardiaque. Il est frappant de constater que le contrôle glycémique strict diminue la mortalité durant le séjour en réanimation de 8 à 4,6 %, ainsi que la mortalité intrahospitalière de 10,9 à 7,2 %. Cet effet était encore plus prononcé chez les patients nécessitant une hospitalisation en réanimation de plus de cinq jours. Dans ce sous-groupe de patients, la mortalité intraréanimation et intrahospitalière passe, respectivement de 20,2 à 10,6 % et de 26,3 à 16,8 %.

À côté des effets bénéfiques sur la survie, le contrôle glycémique strict réduisait aussi l'incidence de nombreuses complications inhérentes à la réanimation incluant les infections systémiques, l'insuffisance rénale aiguë, l'anémie, les polyneuropathies de réanimation et l'hyperbilirubinémie. Les patients étaient sevrés plus rapidement de la ventilation mécanique et leur durée de séjour en réanimation était diminuée. Le traitement par ITI s'est également associé à moins de dépenses [55]. Les effets bénéfiques sont également retrouvés dans le sous-groupe de patients admis après chirurgie cardiaque, avec une réduction de morbidité et de mortalité de 5,1 à 2,1% [56]. Le suivi à quatre ans de ces patients de chirurgie cardiaque a montré que le bénéfice en termes de mortalité est maintenu sans recours à des traitements médicamenteux croissants [57].

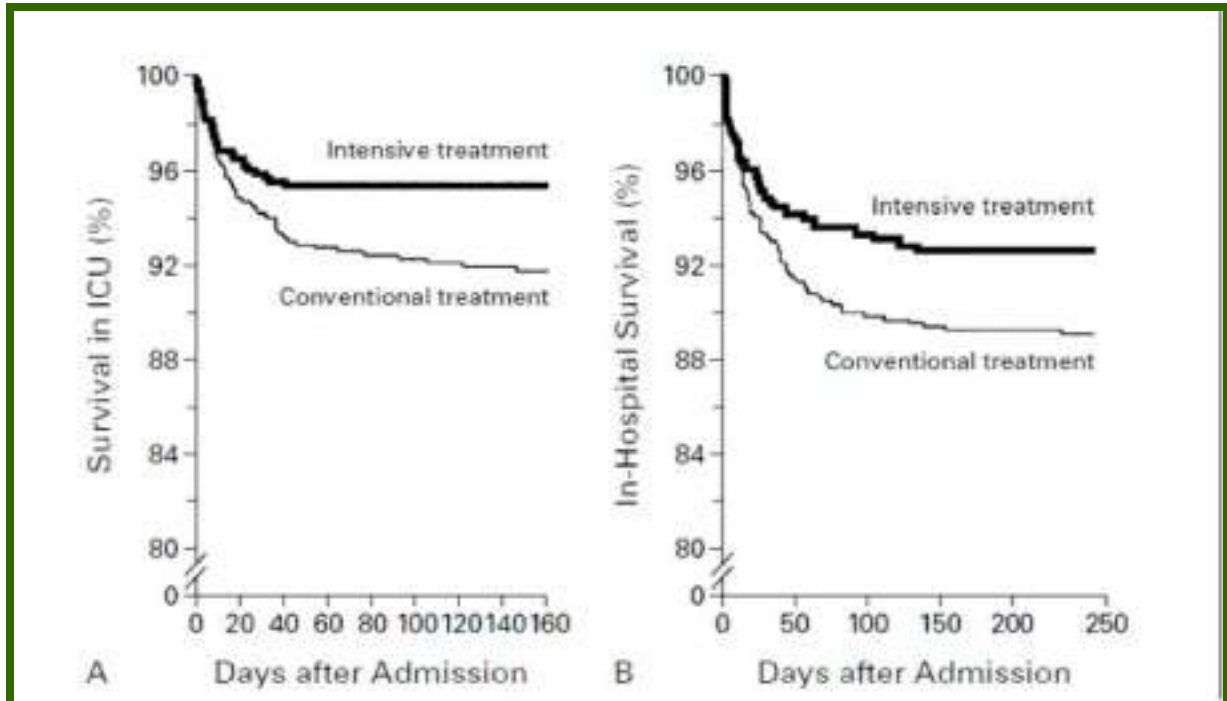


Figure 4 : Effets de l'insulinothérapie intensive sur la mortalité en réanimation et la mortalité hospitalière.

Courbes de Kaplan-Meier montrant la survie des patients sous insulinothérapie intensive ou traitement conventionnel durant l'hospitalisation en réanimation. (A) Patients vivants à la sortie de réanimation (B) Patients vivants à la sortie de l'hôpital.

Dans un petit sous-groupe de patients admis pour traumatisme crânien isolé ($n = 63$), l'ITI améliore aussi le devenir neurologique, avec une augmentation significative du nombre de survivants ayant récupéré largement leur autonomie 12 mois après le traumatisme [58].

Après cette première étude randomisée réalisée principalement dans une unité chirurgicale, les mêmes investigateurs ont conduit une étude prospective randomisée chez des patients exclusivement médicaux de réanimation [59]. Le

même protocole d'insulinothérapie est utilisé. À l'admission, les patients sont randomisés de façon à recevoir soit un contrôle glycémique strict avec les mêmes cibles de glycémie de 4,4 à 6,1 mmol/l, soit un contrôle conventionnel. Tenant compte des données de l'étude précédente, la puissance statistique de cette étude a été calculée pour démontrer ou exclure un effet bénéfique sur la survie chez les patients hospitalisés plus de trois jours en réanimation. Les résultats sont comparables à ceux de l'étude précédente. Le contrôle glycémique obtenu dans les deux groupes est comparable à celui de la précédente étude. En intention de traiter chez les 1200 patients, la morbidité est significativement abaissée, du fait d'une diminution du taux de survenue d'insuffisance rénale aiguë, de polyneuropathies de réanimation, d'un sevrage plus précoce de la ventilation artificielle et d'une diminution de la durée de séjour intraréanimation et intrahospitalière [59] [60]. Cette baisse de morbidité est encore plus prononcée dans le groupe de patients ayant une hospitalisation prolongée en réanimation (plus de trois jours, groupe envisagé dans le calcul de la puissance statistique). La mortalité n'est pas significativement diminuée en analyse en intention de traiter (mortalité intrahospitalière de 40% versus 37,3 % ; $p = 0,3$) mais cela n'est pas surprenant puisque la puissance de l'étude n'est pas été calculée pour cet objectif de mortalité. En revanche, dans le sous-groupe à hospitalisation de longue durée, la mortalité est effectivement abaissée de 52,5 à 43 % ($p = 0,009$) par le contrôle glycémique strict [59].

Récemment, une nouvelle étude prospective randomisée basée sur le même concept a été réalisée chez des patients de réanimation pédiatrique [61]. Les patients sont randomisés de façon à recevoir soit un contrôle glycémique strict ajusté à leur âge (2,8 à 4,4 mmol/l ou 0,5 à 0,8 g/l pour les enfants de

moins d'un an et 3,9 à 5,6 mmol/l ou 0,6 à 1 g/l pour les enfants plus âgés), soit de l'insuline intraveineuse seulement si la glycémie dépassait 11,9 mmol/l (2,15 g/l). Soixante-quinze pour cent des patients sont admis après chirurgie cardiaque pour des lésions cardiaques congénitales. Le contrôle glycémique strict améliore le devenir à court terme de ces patients, comme l'attestent la réduction de durée de séjour en réanimation pédiatrique avec moins de patients nécessitant une hospitalisation prolongée en réanimation (de 47 à 38 %), moins de patients se compliquant d'infections acquises, une atténuation de la réponse inflammatoire et une réduction significative du taux de mortalité de 5,7 à 2,6 %.

Plusieurs autres auteurs retrouvent des effets bénéfiques lors du contrôle glycémique strict obtenu par ITI en réanimation. Une étude observationnelle (n = 1600) de Krinsley et al. [62] réalisée chez des patients de réanimation mixte médicochirurgicale évalue l'impact de la mise en place d'un contrôle glycémique moins strict, dont le but est de maintenir des glycémies entre 4,4 et 7,8 mmol/l (0,8 à 1,4 g/l). Les auteurs comparent ce groupe à un groupe historique servant de référence. Les glycémies basales du groupe témoin diminuent de 8,4 mmol/l (1,52 g/l) à 7,3 mmol/l (1,3 g/l) dans le groupe protocolisé. Ce traitement permet de diminuer la mortalité (de 20,9 à 14,8%) et la morbidité en diminuant la survenue d'insuffisance rénale aiguë, les besoins en transfusions et la durée de séjour en réanimation. L'incidence d'infections sévères n'est pas modifiée mais elle est déjà basse au départ. Dans un travail élargi (n = 5365) réalisé dans le même hôpital, la mortalité est diminuée de 19,5 à 14,8% [63]. La mise en place du contrôle glycémique strict permet aussi de diminuer les coûts [64]. Dans une autre étude réalisée dans une réanimation traumatologique chirurgicale (n = 3536), la diminution des glycémies moyennes

de 7,8 mmol/l (1,4 g/l) à 6,9 mmol/l (1,25 g/l) s'associe à une baisse du taux de mortalité, du nombre d'abcès intra-abdominaux et de jours de ventilation artificielle [65]. Une autre étude randomisée contrôlée de Grey et Perdrizet [66] réalisée chez 61 patients de réanimation chirurgicale confirme la réduction de l'incidence des infections nosocomiales lors de la mise en place d'un contrôle glycémique strict visant des cibles de 4,4 à 6,7 mmol/l (0,8 à 1,2 g/l). Cette stratégie conduit à diminuer la glycémie de 9,9 mmol/l (1,79 g/l) dans le groupe conventionnel et à 6,9 mmol/l (1,25 g/l) dans le groupe traité de façon intensive.

3/ L'HYPOGLYCEMIE EN REANIMATION

L'hypoglycémie peut également être délétère car le cerveau est un métaboliseur obligatoire du glucose. Une hypoglycémie sévère cause une nécrose neuronale via l'augmentation des acides aminés excitateurs avec une prédilection pour les neurones de la couche superficielle du cortex et le gyrus dente de l'hippocampe tandis que le cervelet et le tronc cérébral sont plutôt épargnés. Des glycémies basses entraînent aussi une augmentation de la sécrétion de glucagon, d'adrénaline, d'hormone de croissance et de cortisol. Des « case report » décrivent des crises comitiales et des coma après des hypoglycémies sévères et prolongées chez le patient de réanimation. Cependant, les effets d'une hypoglycémie accidentelle de courte durée chez ces mêmes patients sont peu connus.

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 neuroglycopénie peuvent être masqués par la sédation. Ainsi, une surveillance rapprochée de la glycémie est indispensable pour détecter les épisodes d'hypoglycémie.

Dans la littérature consacrée au contrôle glycémique en réanimation, l'hypoglycémie est, arbitrairement, considérée comme sévère pour un seuil inférieur à 2,2 mmol/l (soit 0,4g/L) [54] et la plupart du temps, seuls ces épisodes sont rapportés.

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 d'évaluer les signes liés à la neuroglycopénie (patient sédaté). 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. L'augmentation de l'incidence des épisodes d'hypoglycémies sévères lors de la mise en place d'une stratégie d'insulinothérapie intensive, est un fait indiscutable. Il est étayé par les résultats d'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) [54][59][68][69]. Ainsi, l'incidence des hypoglycémies profondes atteint respectivement 5,1% [54], 18,7% [59], 17% [68] et 9,8% [69] 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) [54][59][68].

4/ L'HYPERGLYCEMIE ET CHIRURGIE CARDIAQUE

L'intérêt pour une insulinothérapie peropératoire s'est d'abord focalisé sur la population de chirurgie cardiaque, du fait de l'évidence d'un bénéfice sur la mortalité du mélange glucose-insuline-potassium chez les patients avec un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral et du lien entre hyperglycémie et infection parmi les patients diabétiques de cette population. Des études précoces sur l'insulinothérapie peropératoire en chirurgie cardiaque n'ont pas démontré de bénéfice du contrôle glycémique de même qu'elles n'ont pas réussi à trouver une relation entre hyperglycémie et mortalité et morbidité.

Une récente étude avant-après montre qu'une ITI peropératoire (glycémie cible 150-200mg/dL) suivie d'une ITI postopératoire (glycémie cible < 140 mg/dL) chez les patients diabétiques bénéficiant d'une revascularisation coronaire chirurgicale réduit la mortalité de 72%. Ouattara et al montre qu'un mauvais contrôle glycémique peropératoire est associé avec une morbidité sévère

au cours du séjour hospitalier chez les patients diabétiques bénéficiant d'une chirurgie cardiaque. Dans cette population, quatre glycémies consécutives peropératoires supérieures à 200 mg/dL sont associées avec un odd ratio ajusté pour la morbidité de 7,2 comparé aux patients sans hyperglycémie.

Cependant, une étude contrôlée randomisée, chez des patients diabétiques ou non se faisant opérer d'un pontage coronaire, compare une ITI peropératoire (glycémie cible 80-100 mg/dL) avec un traitement conventionnel (glycémie cible < 200 mg/dL) et ne montre aucune réduction sur la morbidité périopératoire ou la mortalité.

Concernant le contrôle glycémique peropératoire en chirurgie non cardiaque, il existe un réel manque de données.

Plusieurs études ont évalué les effets de l'hyperglycémie en période postopératoire. Le contrôle glycémique est connu pour diminuer le risque d'infection sur cicatrice chez les patients diabétiques en post opératoire de chirurgie cardiaque. L'analyse d'une cohorte de 1585 patients diabétiques devant subir une chirurgie cardiaque avant et après la mise en place d'un protocole de contrôle glycémique (avec une cible glycémique inférieure à 2 g/l) montre une diminution significative de l'incidence des infections profondes sur cicatrice passant de 2,4 à 1,5% [70]. Une autre étude portant sur 2467 patients avec une cible glycémique inférieure à 2 g/l retrouve une diminution de 66% des infections sur sternotomie [71]. Dans une étude rétrospective, Golden montre que l'hyperglycémie postopératoire est un facteur de risque indépendant de complication infectieuse chez les patients diabétiques subissant

un pontage coronaire [72]. Une autre étude rétrospective montre même une diminution de la mortalité chez ces patients [73].

5/ L' HYPERGLYCEMIE ET CHIRURGIE VASCULAIRE

Il est démontré que chez les patients de chirurgie vasculaire, les dysrégulations glycémiques préopératoires ainsi que l'augmentation de l'hémoglobine glyquée sont un facteur de risque indépendant d'événement cardiaque ischémique (modifications électrocardiographiques ou élévation de la troponine T) [74].

Il existe peu de données sur les effets de l'hyperglycémie postopératoire en chirurgie vasculaire majeure. Les recommandations sur la gestion postopératoire de la glycémie chez les patients de chirurgie vasculaire sont extrapolées depuis les données obtenues chez les patients de réanimation.

Une étude rétrospective menée sur une cohorte de patients devant subir une chirurgie vasculaire majeure retrouve une association entre hyperglycémie et augmentation du risque d'infarctus myocardique (5,2% d'infarctus du myocarde dans le groupe de patients hyperglycémiques versus 2,1% chez les patients normoglycémiques; $p= 0,04$) ainsi qu'une augmentation du risque d'infection sur cicatrice (2,6% versus 0,6%; $p= 0,035$) [75]. Les auteurs montrent également une augmentation non significative du risque de décès, d'accident vasculaire cérébral et d'insuffisance rénale [75].

Une autre étude portant sur des patients hospitalisés pour une chirurgie vasculaire majeure montre que l'hyperglycémie postopératoire est associée à une augmentation des complications cardiovasculaires et à une augmentation de la durée d'hospitalisation [76].

Une étude rétrospective de cohorte conduite par Vriensendorp et al [70] trouve qu'un niveau élevé de glycémie en postopératoire est un facteur de risque indépendant d'infection chez les patients bénéficiant d'une chirurgie vasculaire infrainguinale.

Les études menées sur des patients hospitalisés pour une chirurgie vasculaire périphérique retrouvent une association entre des glycémies élevées en postopératoire et une majoration des infections du site opératoire [77][78][79] et de la durée d'hospitalisation [78]. Ces études retrouvent également une augmentation de la morbimortalité définie par un décès, une amputation majeure ou une occlusion du pontage [77].

Hyperglycémie chez les patients non diabétiques :

Il n'existe aucune étude prospective qui a comparé spécifiquement les effets de l'ITI chez les personnes diabétiques versus non diabétiques.

Dans la seconde étude de Leuven, la mortalité dans le sous groupe des patients médicaux diabétiques ne diffère pas du groupe traité. De même, Van den Berghe et al démontrent que l'ITI réduit la mortalité chez tous les patients médicaux ou chirurgicaux de réanimation, à l'exception de ceux qui ont un diabète préexistant.

Dans une étude rétrospective cas témoin, Rady et al ont évalué l'influence des caractéristiques individuelles sur les effets de l'ITI en réanimation chez les

patients diabétiques et chez les patients non diabétiques [80]. Cette étude est limitée par son design. Les patients avec une glycémie > 150 mg/dL sont traités par insuline et ceux avec une glycémie < 150 mg/dL sont considérés comme les sujets-contrôles. Comme attendu, le groupe traité a une plus grande sévérité de la maladie (mesurée par le SOFA score), rendant difficile toute comparaison. Cependant, les auteurs ont trouvé que la mortalité des patients diabétiques du groupe traité est égale à celle du groupe contrôle, malgré des valeurs de glycémie plus élevées de même qu'une plus grande sévérité de la maladie. La mortalité des patients non diabétiques du groupe traité est deux fois plus haute que les patients diabétiques traités, malgré un meilleur contrôle de la glycémie (glycémie moyenne 134 versus 170 mg/dL respectivement). Ces résultats suggèrent que le niveau idéal de glycémie chez les patients de réanimation diffère entre les patients diabétiques ou non.

La différence de bénéfice de l'ITI entre les patients diabétiques de type 1 et ceux de type 2 n'est pas du tout claire. En général, le diabète de type 1 est caractérisé par un déficit en insuline dû à une destruction autoimmune des cellules bêta du pancréas et le type 2 par une résistance à l'insuline.

Cependant les patients avec une insulino-résistance n'ont pas tous un diabète franc. De plus la normoglycémie chez les patients insulino-résistants est initialement possible par une augmentation de la sécrétion d'insuline.

Les patients diabétiques de type 2 ont généralement besoin de plus fortes doses d'insuline que ceux de type 1 pour atteindre un même niveau de glycémie. Au vu de l'existence d'une association entre l'augmentation des doses d'insuline et la mortalité, indépendamment du niveau de glycémie [81], il paraît évident que les deux groupes vont différer dans leur réponse à l'ITI.

IV. CONTROLE DE LA GLYCEMIE EN REANIMATION

1/ METHODOLOGIE

De nombreuses décennies nous ont fait vivre dans la crainte exclusive de l'hypoglycémie et le mépris de l'hyperglycémie. La publication de nouvelles données scientifiques en ce début du XXIe siècle a ouvert une nouvelle ère, nous faisant prendre conscience de la nécessité de considérer aussi l'impact potentiellement délétère de l'hyperglycémie aiguë chez les patients en situation critique, même s'ils ne sont pas diabétiques. Depuis les premières études, la littérature ne cesse d'abonder en apportant des données contradictoires, conduisant la Sfar et la SRLF à réunir un groupe d'experts pour proposer des recommandations sur le thème du contrôle de la glycémie en réanimation et en anesthésie.

Plusieurs sociétés savantes qui sont impliquées dans le contrôle de la glycémie ont associé leur expertise : Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques [ALFEDIAM], Association des anesthésistes réanimateurs pédiatres d'expression française [AFARPEF], Groupe d'expression française des réanimateurs et urgentistes pédiatres [GEFRUP], Société belge d'anesthésie-réanimation [Sbar], Société francophone de nutrition clinique et métabolisme [SFNEP], Société de réanimation belge intensive zorgen [SIZ].

Les recommandations ont été formulées selon la méthode Grade qui tient compte de la qualité des études, mais aussi des critères de jugement considérés et de la balance bénéfice/risque. Le poids de chacun de ces éléments permet d'attribuer un niveau d'évidence global de preuve qui oriente la formulation des

recommandations et la cotation (il faut, il est possible, il est probable ou l'inverse). Les propositions étaient alors soumises et discutées par l'ensemble des experts. Chaque recommandation a été cotée à l'aide d'une échelle graduée de 1 à 9 (1 = désaccord, 9 = accord). Trois zones ont été ainsi définies en fonction de la médiane :

- _ la zone (1–3) correspond à la zone de désaccord ;
- _ la zone (4–6) correspond à la zone de d'indécision ;
- _ la zone (7–9) correspond à la zone d'accord.

L'accord, l'indécision ou le désaccord est dit « fort » si l'intervalle de la médiane est situé à l'intérieur des bornes sus citées, il est « faible » dans le cas contraire.

le niveau global de preuve (NGP) pour chacune des recommandations a été fourni, en effet, il est possible d'obtenir un accord fort sur une proposition avec faible NGP et inversement. 74 recommandations ont été élaborées, dont 73 ont fait l'objet d'un accord (fort ou faible) et une seule est restée en indécision. Ces recommandations ont été validées définitivement en juillet 2008 [82].

2/ LE CONTROLE GLYCEMIQUE EN REANIMATION

Selon les recommandations formalisées d'experts portant sur le contrôle de la glycémie en réanimation et au bloc opératoire [82] :

- Il faut probablement exercer un contrôle du niveau glycémique avec une cible inférieur à 6,1 mmol/l (1,1 g/l) chez les patients adultes en réanimation car ce contrôle permet de diminuer les complications pendant l'hospitalisation (NGP fort) (accord faible).

- Il faut exercer un contrôle strict de la glycémie ($< 6,1$ mmol/l ou $1,1$ g/l) chez les patients adultes chirurgicaux en réanimation (NGP fort) (accord faible).
- Il faut maintenir une glycémie inférieure à $6,1$ mmol/l ($1,1$ g/l) chez les patients de chirurgie cardiaque en réanimation (NGP fort) (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 pour le contrôle glycémique en réanimation (NGP fort) (accord faible).
- La perfusion de glucose-insuline-potassium (GIK), n'a probablement pas d'effet bénéfique si le niveau glycémique n'est pas contrôlé (NGP fort) (accord faible).

Par conséquent la réalisation pratique du contrôle glycémique repose sur :

- Les apports glucidiques : Durant la phase aiguë, la quantité maximale de glucose intraveineux ne doit pas dépasser 100 g/24h ; la quantité totale d'hydrates de carbone (entérale et parentérale) ne doit pas dépasser 200 g/24h. Ainsi l'insuline intraveineuse à la seringue électrique doit être interrompue lorsque le patient a repris une alimentation orale et la surveillance glycémique doit être poursuivie par au moins trois contrôles préprandiaux.

- Les modalités de surveillance : Il faut considérer que la glycémie mesurée au laboratoire est actuellement la valeur de référence. Ainsi qu'il faut privilégier dans l'ordre, le prélèvement artériel, puis veineux, puis capillaire.

3/ LE CONTROLE GLYCEMIQUE EN PERIOPERATOIRE

L'état de stress, que constitue l'acte chirurgical, ainsi que toutes les agressions satellites, induisent une hyperglycémie dont l'intensité est fonction du type de chirurgie, de l'agressivité du geste et de sa durée. Il n'est donc pas surprenant de constater qu'un grand nombre des travaux réalisés sur ce sujet ont été menés en chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle. L'insulinorésistance, cause principale de l'hyperglycémie périopératoire, peut apparaître dans les premières heures de l'intervention et se prolonger au moins deux à trois semaines en postopératoire.

Des études observationnelles, certes à large effectif, suggèrent que le contrôle glycémique périopératoire permet de réduire le taux d'infection ou encore la mortalité postopératoire du patient diabétique de chirurgie cardiaque [83][84].

Chez le patient diabétique bénéficiant d'une chirurgie coronaire sous circulation extracorporelle, Lazar et al. [85] démontrent par une étude randomisée que le contrôle glycémique serré périopératoire débuté avant l'induction anesthésique et poursuivi à la 12^e heure postopératoire (126–200 mg/dl) améliore l'hémodynamique périopératoire et le devenir des patients à long terme.

Le contrôle glycémique réduit l'incidence des pneumopathies, d'infection du site opératoire. Un suivi à cinq ans a permis de démontrer un effet bénéfique sur la mortalité à long terme. Gandhi et al, chez des patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque non urgente, n'ont pas pu mettre en évidence un avantage à contrôler de façon stricte la glycémie peropératoire (4,4–5,6 mmol/l) en prenant comme critère de jugement principal un score composite. A l'inverse, le contrôle glycémique peropératoire était à l'origine d'une augmentation significative de la mortalité. Les accidents vasculaires cérébraux et les troubles de conduction, sans pour autant atteindre le seuil de significativité, étaient également plus fréquents dans ce même groupe de patients. A noter que ces auteurs ne rapportent aucune différence entre les deux groupes en termes de survenue d'hypoglycémies. Les durées de séjour étaient comparables entre les deux groupes. Signalons que les auteurs ont pu atteindre leur objectif d'euglycémie peropératoire, mais cela a demandé des ressources supplémentaires non négligeables avec des mesures de la glycémie toutes les 30 minutes [86]. L'insulinorésistance peut être prévenue par des mesures simples et efficaces (les apports préopératoire d'hydrates de carbone, la réduction du jeûne préopératoire ou encore la réhabilitation précoce) qui vont permettre un meilleur contrôle glycémique périopératoire. L'apport d'insuline exogène permet de corriger les anomalies métaboliques de l'insulinorésistance périopératoire et donc l'hyperglycémie. En peropératoire, le contrôle glycémique strict (< 150 mg/dl) est bénéfique chez le patient diabétique. Des études restent toutefois nécessaires pour de'montrer l'intérêt d'un tel contrôle peropératoire chez le patient non diabétique pour qui seules les hyperglycémies franchement élevées doivent être traitées. En postopératoire, le contrôle glycémique permettant de maintenir des glycémies inférieures à 145 mg/dl diminue la morbimortalité des patients de réanimation chirurgicale.

V. CONTROLE GLYCEMIQUE DU PATIENT DIABETIQUE HOSPITALISE EN REANIMATION

1/ LE PATIENT DIABETIQUE EN REANIMATION

Le pourcentage de patients diabétiques admis en réanimation croît régulièrement, selon un rythme similaire à l'augmentation mondiale de la prévalence du diabète de type 2. Ce phénomène est particulièrement présent pour les patients de chirurgie cardiaque. Les patients diabétiques sont censés développer davantage de complications que les patients non diabétiques, en raison de l'altération de leurs fonctions immunitaires.

En 2011, Siegelaar et al ont réalisé une revue générale et méta-analyse portant sur

l'effet du diabète sur la mortalité de patients de réanimation : 141 études ont été incluses représentant plus de 12 millions de patients, dont 21,7 % sont décédés en réanimation [87]. Les patients diabétiques représentaient 18,6 % de la population totale, et aucune association entre la présence d'un diabète et la mortalité n'a été retrouvée, sauf pour les patients admis en réanimation après chirurgie cardiaque. Les raisons pour cette absence de différence de mortalité ne sont pas élucidées : parmi celles-ci, a été proposé le rôle positif que joueraient certains traitements antérieurs à l'hospitalisation en réanimation tels que la metformine, ou l'association avec l'obésité qui confère une protection paradoxale particulière.

2/ CIBLES GLYCEMIQUES POUR LE PATIENT DIABETIQUE EN REANIMATION

De nombreuses études plaident pour une cible glycémique plus élevée pour les patients diabétiques hospitalisés en réanimation. Dans une étude observationnelle rétrospective d'une cohorte de 4946 patients dont 728 patients diabétiques admis en réanimation, il n'existe pas d'association significative entre l'hyperglycémie en réanimation et la mortalité en réanimation pour les patients diabétiques, au contraire des patients non diabétiques : pour des valeurs de glycémie moyenne pondérées dans le temps durant le séjour comprises entre 8,0 et 10,0 mmol/l, les patients non diabétiques présentaient une probabilité de décès supérieure à celle des patients non diabétiques (odds ratio 1,74 [1,13-2,68] $P=0,01$) et ce risque était trois fois supérieur pour les valeurs de glycémie comprises entre 10,0 et 11,1 mmol/L [88] . Ces premiers résultats suggèrent que la cible glycémique devrait être plus élevée chez les patients diabétiques que chez les patients non diabétiques. D'autres études suggèrent que la cible glycémique devrait être d'autant plus élevée que l'équilibre glycémique précédant l'hospitalisation en réanimation serait insuffisant : ainsi certains auteurs ont proposé d'adapter la cible glycémique en fonction de l'hémoglobine glyquée mesurée à l'admission en réanimation.

3/ VARIABILITE GLYCEMIQUE DU PATIENT DIABETIQUE EN REANIMATION

Existe-t-il des spécificités en termes de variabilité glycémique pour le patient diabétique admis en réanimation ? Une analyse rétrospective des données recueillies concernant 44 964 patients admis dans 23 services de réanimation en

provenance de 9 pays différents a eu pour objectif de déterminer comment le statut diabétique influence la relation entre les trois domaines du contrôle glycémique (hyperglycémie, hypoglycémie et variabilité glycémique) et la mortalité en réanimation [89]. Les auteurs ont trouvé que l'intervalle 4,1-7,8 mmol/L était associé à la mortalité normalisée selon la sévérité la plus faible parmi les patients non diabétiques ; à l'inverse, parmi les patients diabétiques, l'intervalle strict 4,4-6,1 mmol/L était associé à une mortalité plus élevée que l'intervalle 6,1-10,0 mmol/L. Un seul épisode d'hypoglycémie modérée (< 3,9 mmol/L) était associé à une augmentation du risque de mortalité, aussi bien pour les patients diabétiques que les patients non diabétiques. Enfin, une variabilité glycémique élevée (définie par le coefficient de variation $CV > 20\%$ où $CV = SD/moyenne * 100$) était associée à une augmentation du risque de mortalité uniquement parmi les patients non diabétiques, mais non parmi les patients diabétiques.

L'ensemble de ces résultats montre à l'évidence que le contrôle glycémique en réanimation doit être différent pour les patients diabétiques en comparaison avec des patients non diabétiques, visant une cible plus élevée. Les futures études contrôlées doivent dorénavant le prendre en compte et s'intéresser spécifiquement soit aux patients diabétiques soit aux patients non diabétiques.



*MATÉRIELS
ET MÉTHODES*

L'hyperglycémie est très souvent présente chez le patient de réanimation, liée à une insulino-résistance et une production accrue de glucose par le foie. La relation entre hyperglycémie en réanimation et pronostic défavorable était déjà établie lorsque Van den Berghe et al (communément désigné comme étude de Louvain) montra une réduction de mortalité associée à une insulinothérapie intensive visant à normaliser la glycémie, chez des patients dont les deux tiers ayant subis une chirurgie cardiaque.

L'objectif de ce travail est d'étudier l'impact de la glycémie peropératoire sur la morbidité postopératoire et sur la mortalité à court terme des patients opérés d'une chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle.

I. TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude prospective menée sur une période de 07 mois de Novembre à Mai 2014 au sein du service de chirurgie cardio-vasculaire de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat. Elle concerne les patients adressés pour chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle (CEC).

II. POPULATION ETUDIEE

Durant cette période, tous les patients âgés de plus de 18 ans opérés d'une chirurgie cardiaque sous CEC, s'agissant de pontages aorto-coronariens (PAC), de remplacements valvulaires ou de cures de communications inter-auriculaires ou inter-ventriculaires sont recensés. Les interventions réalisées à cœur battant sont exclues du recueil.

III. PRISE EN CHARGE PREOPERATOIRE

Tous les patients chez lesquels une indication de chirurgie cardiaque a été posée, ont été évalués par un bilan préopératoire comprenant :

- Une échographie cardiaque transthoracique
- Une coronarographie
- Une échographie doppler des troncs supra-aortiques
- Un bilan des facteurs de risques cardiovasculaires
- Un bilan biologique préopératoire
- Un bilan infectieux

Nous avons recueilli en préopératoire les paramètres démographiques, l'Euroscore, les antécédents (hypertension artérielle, diabète, coronaropathie, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique, bronchopneumopathie chronique obstructive, angioplastie coronaire), le stade de la NYHA, la glycémie préopératoire, le type de pathologie (valvulopathie, coronaropathie), le type de chirurgie, la durée de clampage aortique et la durée de CEC. Les variables sélectionnées pour cette analyse sont indiquées dans les tableaux 1 et 2.

IV. LA PRISE EN CHARGE PEROPERATOIRE

4.1. ANESTHESIE

Le monitoring peropératoire associait pour tous les patients un enregistrement continu du rythme cardiaque avec analyse du segment ST, la pression artérielle invasive, la pression veineuse centrale, la saturation pulsée en

oxygène, la capnographie, la température rectale, un monitoring biologique, la gazométrie artérielle et veineuse, la diurèse et le temps de coagulation activé ou activating clotting time (ACT).

Le protocole anesthésique était le même chez tous les malades. L'induction anesthésique associait du fentanyl 5 µg/kg, propofol 2 à 3 mg/kg ou étomidate 0.3 mg/kg et cisatracurium 0,15 mg/kg. La ventilation mécanique avait pour objectif de maintenir une pression télé-expiratoire de CO₂ entre 30 et 35 mmHg. L'entretien de l'anesthésie était assuré par du propofol à la seringue électrique (10 mg/kg/h pendant 30 minutes puis 6 mg/kg/h) et du sévoflurane 1 à 2%. L'antibioprophylaxie utilisée était une céphalosporine de première génération ; la céphazoline 2g administrés 30 minutes avant l'induction et 1g à la quatrième heure. En cas d'allergie, le patient recevait 15mg/kg de vancomycine une heure avant la chirurgie. L'antibioprophylaxie était maintenue en postopératoire pendant 48 heures.

4.2. CHIRURGIE

Tous les patients ont été opérés par une sternotomie médiane. La CEC était installée entre une canule aortique et une canule veineuse atrio-cave après un bolus d'héparine (300 UI/Kg) pour atteindre un temps de coagulation activé supérieur à 400 secondes. Elle était conduite en hémodilution totale avec hypothermie modérée à 32°C. Après le clampage aortique, la protection myocardique a été assurée par une cardioplégie cristalloïde froide intermittente et antérograde administrée dans la racine de l'aorte jusqu'à l'arrêt cardiaque puis répétée toutes les 25 à 30 minutes ou à l'apparition d'une activité électrique et par une réfrigération péricardique par glace pilée. L'hématocrite a été maintenu

pendant la CEC entre 25 et 30% recourant si nécessaire à la transfusion sanguine.

Le déclampage aortique était réalisé progressivement après réchauffement actif du patient, contrôle de la kaliémie, de la PaO₂, PaCO₂ et de la SvO₂. La sortie de CEC était soit spontanée, soit faisait appel à l'administration en seringue auto-pulsée de dobutamine, noradrénaline et/ou adrénaline. L'héparine était antagonisée par une dose initiale de sulfate de protamine (0,8 à 1 mg pour 100 UI d'héparine administrée). Une deuxième dose de 0,5 à 1 mg/kg de sulfate de protamine était injectée si l'ACT restait supérieur à 140 secondes. La prévention du saignement était assurée par l'injection d'acide tranéxamique à la dose de 15 à 30 mg/Kg selon un protocole en 2 prises ; avant l'injection d'héparine et après l'injection de protamine.

4.3. DOSAGE DE LA GLYCEMIE

Tous les patients, qu'ils soient diabétiques ou non, ont bénéficié pendant la chirurgie et en postopératoire d'une surveillance de la glycémie capillaire avec une correction par de l'insuline rapide par voie intraveineuse en bolus ou à la seringue électrique quand la glycémie dépassait 1,5 mg/L.

La glycémie capillaire était mesurée avant le début de la CEC, toutes les 30 minutes pendant la CEC, après la fin de la CEC, après l'admission en réanimation, toutes les deux heures jusqu'à l'extubation du patient puis toutes les 4 heures pendant 48 heures. La glycémie peropératoire est définie par la moyenne de toutes les glycémies mesurées en peropératoire et la glycémie postopératoire à la moyenne de celles mesurées pendant les 48 heures postopératoires.

Les hyperglycémies étaient traitées par l'administration intraveineuse d'insuline ordinaire en bolus ou à la seringue électrique selon la prescription du clinicien ; l'objectif était une glycémie capillaire comprise entre 0,8 et 1,5 g/L. Le patient recevait par voie intraveineuse un bolus de 5 UI d'insuline quand la glycémie capillaire était comprise entre 1,5 et 2 g/l et de 10 UI si la glycémie dépassait 2g/l. l'insuline était administrée en continu à la seringue électrique quand la glycémie restait supérieure à 1,5 g/l après deux contrôles successifs malgré la correction par bolus.

V. PRISE EN CHARGE POSTOPERATOIRE

La réanimation postopératoire était standardisée pour tous les patients. A la sortie du bloc opératoire, le patient opéré est intubé en ventilation mécanique.

Il y a tout d'abord, une durée incompressible de sédation après l'arrivée en réanimation, avec un agent de sédation en titration prudente.

Les 08 critères d'évaluation sont les suivants :

1. Patient conscient GCS à 15
2. Stabilité hémodynamique
3. Normothermie $T > 37^{\circ}\text{C}$
4. Drain ≤ 50 ml/h pendant 24H
5. Absence de frissons
6. Absence d'hypoxie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200\text{mmHg}$)
7. Diurèse horaire $> 0,5$ ml/kg
8. Hb $> 10\text{g/dl}$

Si les critères sont réunis, la sédation est alors arrêtée et l'analgésie est optimisée. L'analgésie associait le paracétamol, le néfopam à la seringue électrique et la morphine en titration intraveineuse puis un relais par voie sous-cutanée toutes les 4 heures. Le sevrage ventilatoire peut commencer en Aide Inspiratoire et l'extubation peut s'effectuer après 30mins d'AI à 7 sans intolérance. L'extubation était réalisée après réveil, réchauffement externe (température rectale $> 36,5^{\circ}\text{C}$), stabilisation hémodynamique et contrôle gazométrique correct.

VI. RECEUIL DE DONNEES POSTOPERATOIRES

En postopératoire, les variables étudiées étaient :

- 1* la mortalité hospitalière (toutes causes confondues)
- 2* la morbidité cardio-vasculaire :
 - IDM (infarctus du myocarde) postopératoire défini par des signes électrocardiographiques compatibles notamment une onde Q ou un bloc de branches gauche, une valeur postopératoire de troponine supérieure à 10 fois la valeur normale pendant plus de 48 heures ou une occlusion coronarienne documentée
 - Bas débit cardiaque, défini par un index cardiaque inférieur à 1,8 l/min/m² malgré un remplissage adéquat et de fortes doses d'agents inotropes pendant plus de 4 heures ou le recours à une assistance mécanique par ballon de contre-pulsion intra-aortique
 - Troubles du rythme ventriculaire graves ; entraînant une instabilité hémodynamique et nécessitant une thérapeutique spécifique.

- 3* Ventilation mécanique prolongée, d'une durée supérieure à 48 heures
- 4* Morbidité rénale: l'insuffisance rénale aigue postopératoire est définie selon la classification RIFLE
- 5* Morbidité neurologique, définie par la survenue d'une aphasie ou d'un déficit moteur confirmé à l'examen clinique ou à la TDM cérébrale
- 6* Morbidité infectieuse, définie par la survenue d'une infection pulmonaire ou urinaire, une infection du site opératoire, une médiastinite ou une bactériémie avec preuve bactériologique
- 7* le saignement postopératoire évalué par un volume de liquide hématique recueilli par les drains supérieur à 1 l/j et s'accompagnant de déglobulisation ou de retentissement sur l'état hémodynamique
- 8* le séjour en réanimation et le séjour hospitalier
- 9* Morbidité globale, définie par la survenue d'un ou de plusieurs des éléments de morbidité cités ci-dessus.

VII. ANALYSE STATISTIQUE

La saisie des données et l'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 13.0. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes et quartiles et les variables qualitatives en effectifs et pourcentages. La comparaison des variables démographiques et périopératoires a été faite par des tests non paramétriques.

La glycémie peropératoire moyenne (G_{op}) a été définie comme la moyenne des valeurs de glycémie capillaire recueillies durant l'intervention avant, pendant et après la CEC. Toutes les variables citées précédemment ont été analysées et comparées entre trois groupes :

- Groupe A: $G_{op} \leq 1,4$ g/L
- Groupe B: $1,4 < G_{op} \leq 2$ g/L
- Groupe C : $G_{op} > 2$ g/L

Pour évaluer l'association entre la glycémie et la morbidité globale ainsi que la mortalité, on a procédé à des comparaisons entre les trois groupes sus-décrits, en utilisant des tests non paramétriques : le test de Kruskal-Wallis puis le test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives quand la différence est significative et le test de Khi-2 pour les variables qualitatives. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical corner flourishes in dark green and gold. The word "RESULTATS" is centered within the frame in a dark green, serif, all-caps font.

RESULTATS

La population étudiée a inclus 95 patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque sous CEC entre Novembre 2013 et Mai 2014 au sein du service de chirurgie cardiovasculaire de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V, et ayant tous répondu aux critères d'inclusion.

I. CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES

1/ AGE

Dans cette étude, tous les patients âgés de plus de 18 ans opérés d'une chirurgie cardiaque sous CEC sont recensés.

La population étant répartie en 3 groupes en fonction de la glycémie peropératoire moyenne (G_{op}), l'âge médian diffère entre ces groupes.

Il s'agit de :

- Groupe A dont la $G_{op} \leq 1,4$ g/L
- Groupe B dont la $1,4 < G_{op} \leq 2$ g/L
- Groupe C dont $G_{op} > 2$ g/L

Tableau I : L'âge moyen chez les 3 groupes dans notre série

	Groupe A	Groupe B	Groupe C
Nombre de cas	44	34	17
Pourcentage %	46,3%	35,7%	17,8%
Âge moyen (années)	50,5 [40-59]	57 [53,5-66]	55 [45-66]

2/ REPARTITION SELON LE SEXE

Sur les 95 patients colligés dans notre série, 25 étaient de sexe féminin soit 26,16% et 70 patients de sexe masculin soit 73,84%.

On note une prédominance masculine dans notre étude avec un sex-ratio homme/femme de 2,8 (figure 5).

Figure 5 : Répartition selon le sexe



3/ INDICE DE MASSE CORPORELLE

Dans le tableau II, on note la moyenne d'indice de masse corporelle de chaque groupe de notre série.

Tableau II : BMI moyen dans les 3 groupes de notre série

	Groupe A	Groupe B	Groupe C
BMI (kg/m ²)	24,75 [22,22-27,93]	25,45 [22,87-27,77]	26 [24,5-28,5]

4/ LES ANTECEDENTS

Le tableau III résume les antécédents de nos malades.

Tableau III : les antécédents de la population étudiée. (N=95)

Variable (n / %)	N	%
Les antécédents :		
• HTA	22	23.2%
• Diabète	24	25.3%
• Coronaropathie	25	25.3%
• IC	13	13.7%
• BPCO	4	4.2%
• IRC	7	7.4%
• AVCI	7	7.4%
• Dyslipidémie	15	15.8%
• Valvulopathies	18	18.9%
• Tabac	38	40%
• Angioplastie	11	11.6%
• Dilatation valvulaire	7	7.4%
• Antécédent de chirurgie :	2	2.1%
○ RVM	2	2.1%
○ Endartériectomie		

HTA : hypertension artérielle, IC : insuffisance cardiaque, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, IRC : insuffisance rénale chronique, AVCI : accident vasculaire cérébral ischémique, RVM : remplacement valvulaire mitral

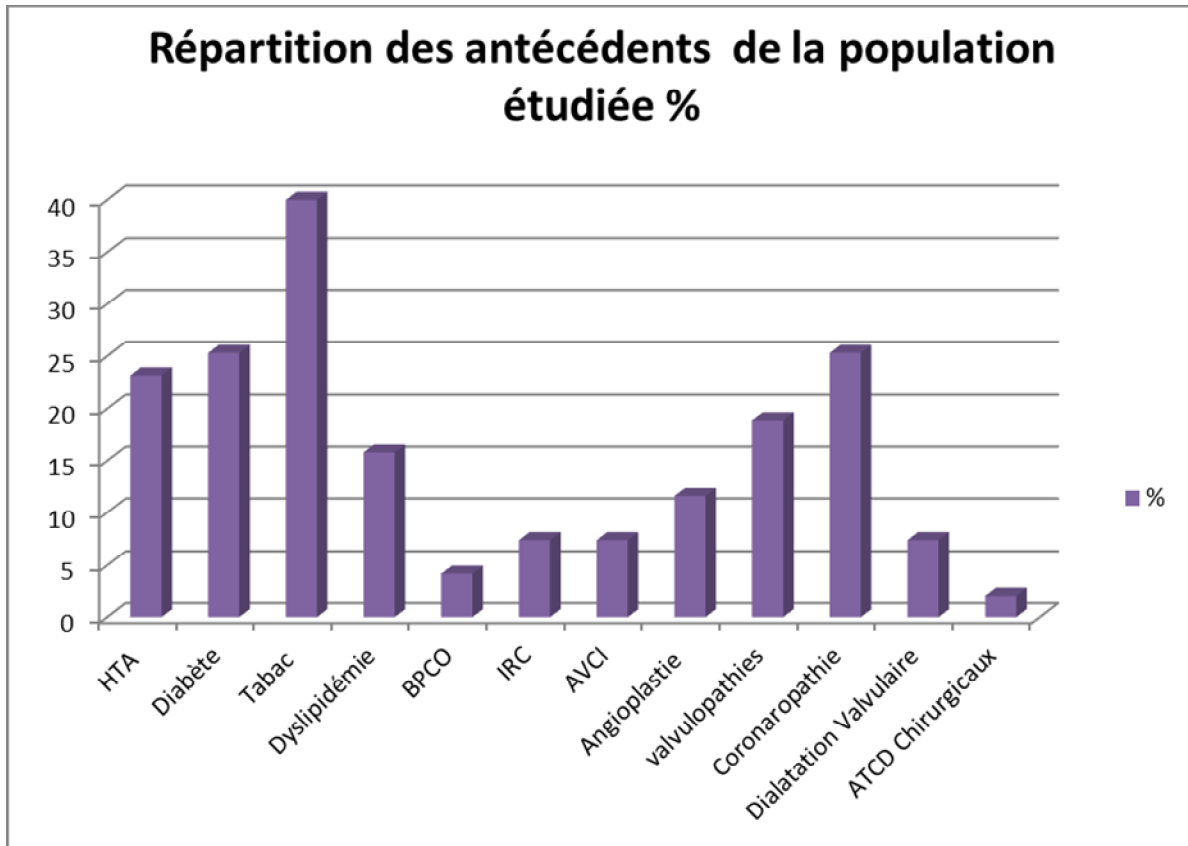


Figure 6 : Répartition des antécédents de la population étudiée

Dans les antécédents des patients, on note que de nombreux patients sont des tabagiques (40%). Presque l'un quart des patients sont hypertendus (23.2%) et/ou diabétique (25.3%) et/ou ayant une coronaropathie (25.3%). Très peu ayant subis une intervention chirurgicale antérieure, que ça soit un remplacement valvulaire mitral (2.1%) ou une endartériectomie (2.1%).

II. CHIRURGIE CARDIAQUE

1/ SUR LE PLAN CLINIQUE ET PARACLINIQUE

Les données cliniques et paracliniques ont été rassemblés sur le tableau IV.

Tableau IV : Données pré et peropératoires et chirurgicales de la population étudiée.

Variables	Nombre de patients = 95	Pourcentage(%)
• Stade de la NYHA :		
o stade1	25	26,30%
o stade2	37	38,90%
o stade3	27	28,40%
o stade4	6	6,30%
• Euroscore :		
o <6	70	74,50%
o ≥6	24	25,25%
• FEVG > 50%	73	76,80%
• Chirurgie en urgence	5	5,30%
• Diagnostic :		
o valvulopathie	49	51,60%
o Coronaropathie	35	36,80%
o Valvulopathie + thrombus	4	4,20%
o Valvulopathie + coronaropathie	3	3,20%
o Valvulopathies+ CIA	2	2,10%
o CIA	1	1,10%
o CIV post-IDM	1	1,10%

NYHA : New York Heart Association, FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche, CIA : communication interauriculaire, CIV : communication interventriculaire, IDM : infarctus du myocarde.

Seuls 5 patients ont été opérés en urgence, il s'agissait surtout de cas d'endocardite infectieuse. 23% des malades avaient une FEVG inférieure à 50%, 25% avaient un Euroscore supérieur à 6 et 34,7% avaient une dyspnée stade III et IV.

2/ SUR LE PLAN CHIRURGICAL

Le tableau V rapporte les différentes interventions réalisées sous CEC pour tous nos malades.

Tableau V : Les différents types d'interventions

Intervention	Nb de patients	Pourcentage
RV	51	53,7%
PAC	33	34,7%
RV+PAC	5	5,3%
Fermeture CIA ou CIV	4	4,21%
BENTALL	1	1,1%

RV : remplacement valvulaire, PAC : pontage aortocoronarien.

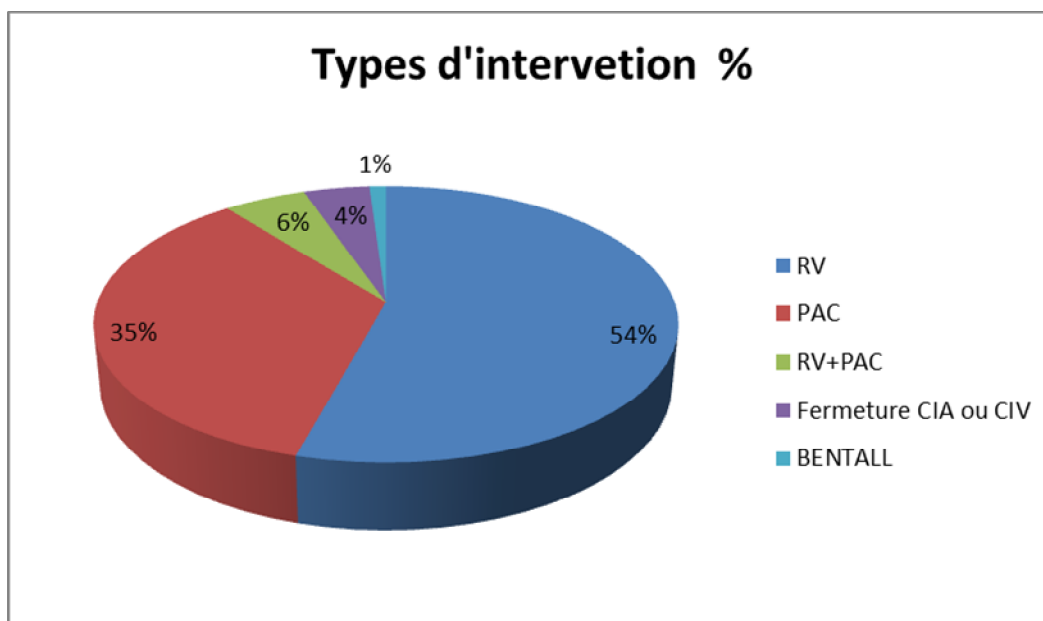


Figure 7 : Les différents types d'intervention

Sur le plan chirurgical le remplacement valvulaire et le pontage aortocoronarien représentaient la majorité des interventions.

3/ LA DUREE DE CEC ET DU CLAMPAGE AORTIQUE

Tableau VI : La durée de CEC et du Clampage aortique chez les 3 groupes de patients étudiés

	Groupe A	Groupe B	Groupe C
CEC	122,5 [94,25-160]	140 [95,75-168,5]	140 [104-187,5]
Clampage Aortique	83,5 [72,25-114,5]	102 [67-127,25]	84 [73,5-127,5]

III. DUREE D'HOSPITALISATION

1/ DUREE DE SEJOUR EN REANIMATION

La durée de séjour en réanimation était en moyenne de :

- 3 jours avec des extrêmes de 2 à 3 jours, pour le groupe A.
- 2 jours avec des extrêmes de 2 à 3,25 jours pour le groupe B.
- 3 jours avec des extrêmes de 2 à 5 jours pour le groupe C.

2/ DUREE TOTALE D'HOSPITALISATION

Tableau VII : Durée d'hospitalisation

	Groupe A	Groupe B	Groupe C
Durée d'hospitalisation	12,5j [11-15,75]	14j [11,75-19]	13j [11,5-21,5]

IV. MORBIDITE ET MORTALITE

1/ LA MORBIDITE

La morbidité postopératoire était dominée par les complications cardiaques dans 22,14% des cas et infectieuses dans 21,05%, les complications rénales dans 14,8%, les complications pulmonaires nécessitant une ventilation prolongée dans 9,5% des cas. La morbidité globale a été retrouvée chez 37,89% de la population étudiée.

Tableau VIII : La morbidité chez la population étudiée.

Variables (N/%)	N = 95	Pourcentage
• Complications cardiaques :		
○ Choc cardiogénique	18	18,94%
○ IDM	3	3,2%
• Morbidité rénale :		
○ IRA	13	13,7%
○ Dialyse	1	1,1%
• Complications infectieuses	20	21,05%
• Ventilation prolongée	9	9,5%
• Morbidité globale	36	37,89%

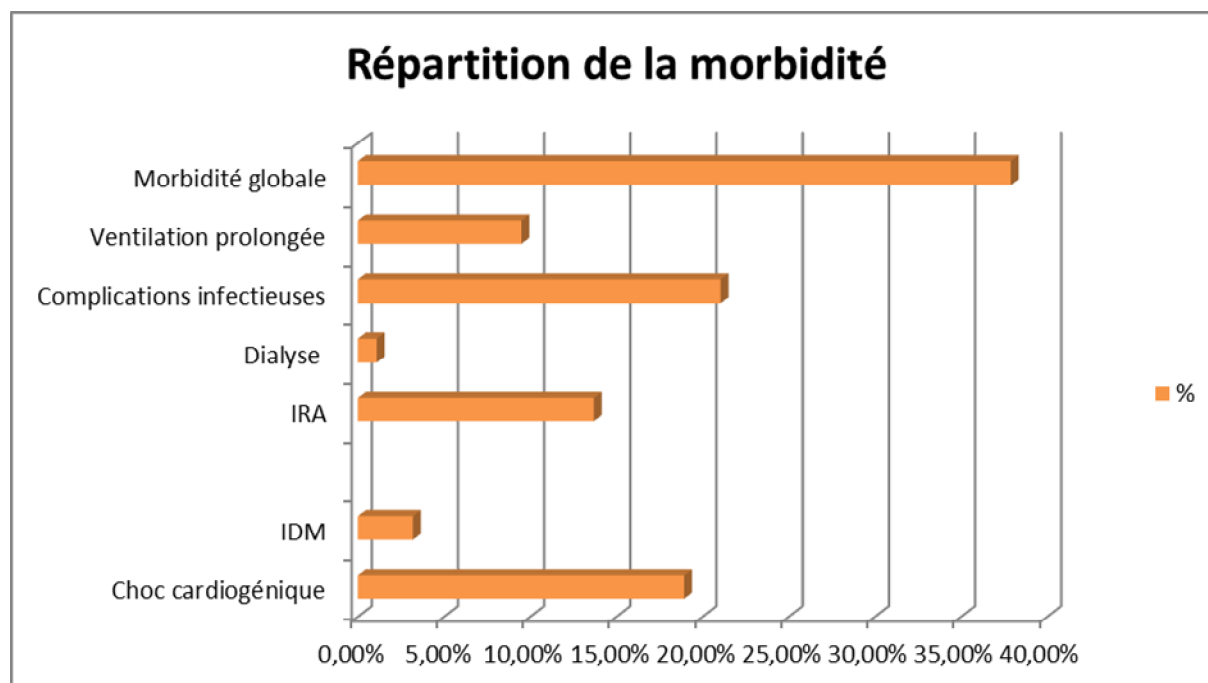


Figure 8 : Répartiton de la morbidité chez la population étudiée

2/ MORTALITE

Le taux de mortalité globale était de 10,52% des cas.

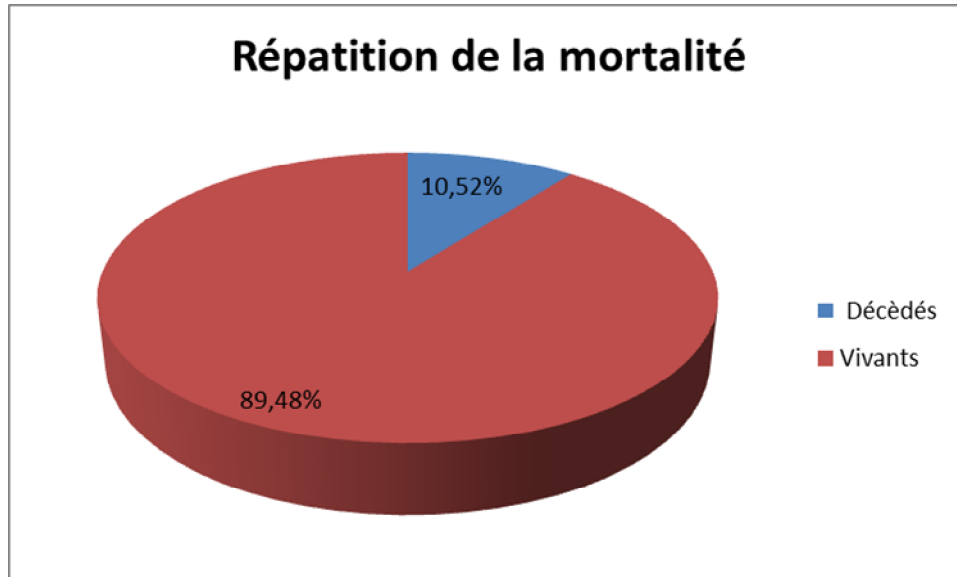


Figure 9 : Répartition de la mortalité dans la population étudiée

V. L'IMPACT DE LA GLYCEMIE SUR LA MORTALITE ET LA MORBIDITE

Pour évaluer l'impact de la glycémie sur la mortalité et la morbidité, on a scindé notre population en trois groupes en fonction de la glycémie peropératoire :

- * Groupe A: $G_{op} \leq 1,4$ g/L
- * Groupe B : $1,4 < G_{op} \leq 2$ g/L
- * Groupe C : $G_{op} > 2$ g/L

Afin de comparer le retentissement de la glycémie peropératoire sur la morbidité et la mortalité postopératoires, nous avons comparé toutes les données étudiées entre les trois groupes. Le tableau IX résume les résultats de cette étape d'analyse.

Tableau IX : Comparaison des paramètres démographiques, des données pré, per et postopératoires entre les groupes de patients étudiés.

	Gpe A N= 44	Gpe B N= 34	Gpe C N=17	P value
AGE (années)	50,5[40-59]	57[53,5-66]	55[45,5-66]	0,06
BMI (kg/m ²)	24,75 [22,22-27,93]	25,45 [22,87-27,77]	26 [24,5-28,5]	0,56
Glycémie préopératoire	0,98 [0,88-1,15]	1,17 [0,95-1,46]	0,99 [0,95-2,04]	0,06
Filtration glomérulaire	88,47 [65-132]	86,8 [68,97-107,66]	83,14 [63,5-121]	0,95
Durée de CEC	122,5 [94,25-160]	140 [95,75-168,5]	140 [104-187,5]	0,53
Durée du clampage aortique	83,5 [72,25-114,5]	102 [67-127,25]	84 [73,5-127,5]	0,64
Durée d'anesthésie	345 [300-360]	360 [300-450]	390 [360-420]	0,08
Glycémie postopératoire	1,51 [1,4-1,6]	1,61 [1,47-1,85]	1,76 [1,70-2]	<0,001
Insuline en post-op	7,5 [0-18,75]	20 [0-62,5]	40 [22,5-93,5]	<0,001
Durée de VM	6 [5-18,75]	7 [5,75-14,25]	10 [4,5-17,5]	0,99
Séjour en réanimation	3 [2,3]	2 [2-3,25]	3 [2-5]	0,1

Séjour à l'hôpital	12,5 [11-15,75]		14 [11,75-19]		13 [11,5-21,5]		0,28
Sexe (femmes n / %)	17	38,6%	12	35,3%	2	11,8%	0,123
Diagnostic							
○ Coronarien	12	27,3%	16	47,1%	7	41,2%	0,121
○ Valvulopathie	25	56,8%	17	50%	7	41,2%	0,14
ATCD :							
○ HTA	5	11,4%	13	38,2%	4	23,5%	0,05
○ Diabète	1	2,3%	17	50%	6	35,3%	<0,001
○ Coronaropathie	10	22,7%	9	26,5%	5	29,4%	0,84
○ IC	6	13,6%	3	8,8%	4	23,5%	0,35
○ BPCO	1	2,3%	1	2,9%	2	11,8%	0,22
○ IRC	3	6,8%	1	2,9%	3	17,6%	0,16
○ AVCI	3	6,8%	3	8,8%	1	5,9%	0,31
○ Dyslipidémie	5	11,4%	7	20,6%	3	17,6%	0,52
○ Valvulopathies	12	27,3%	4	11,8%	2	11,8%	0,16
○ Tabac	17	38,6%	10	29,4%	11	64,7%	0,051
○ Angioplastie	5	11,4%	3	8,8%	3	17,6%	0,65
○ Dilatation	5	11,4%	2	5,9%	----	11,8%	0,29
valvulaire	1	2,3%	1	2,9%	----	5,9%	0,78
○ ATCD de	----	6,8%	----	2,9%	2		----
chirurgie :	3		1		1		0,74
○ RVM							
○ Endartériectomie							
Chirurgie en urgence							

NYHA :							
• I-II	26	59,1%	25	73,5%	11	64,7%	0,41
• III-IV	18	40,9%	9	26,5%	6	35,3%	
Euroscore>6	12	27,3%	9	27,3%	3	17,6%	0,71
FEVG>50%	32	72,2%	30	88,2%	11	64,7%	0,11
Geste chirurgical :							
○ PAC	11	25%	15	44,1%	7	41,2%	0,48
○ RV	29	65,5%	15	44,1%	7	41,2%	
○ PAC+RV	2	4,5%	1	2,9%	2	11,8%	
○ Fermeture CIV	1	2,3	-----	2,9%	-----	5,9%	
○ Fermeture CIA	1	2,3	1	2,9%	1		
○ Bentall	-----		1		-----		

Les trois groupes sont comparables concernant le sexe, le diagnostic, les antécédents à l'exception du diabète, la chirurgie en urgence, la dyspnée, l'Euroscore, les données de l'ETT et le type d'intervention chirurgicale.

En comparant la morbimortalité entre les trois groupes, toutes les variables sont élevées dans les groupes A et C par rapport au groupe B (tableau X). Cette différence est statistiquement significative uniquement pour le saignement postopératoire (A : 20,5%, B : 2,9%, C : 5,9%, $p = 0,041$).

La morbidité globale était de 43,2% dans le groupe A, 26,47% dans le groupe B et 47,1% dans le groupe C avec un p à 0,31. Cette différence non significative peut être expliquée par la taille réduite de l'échantillon. De même, la durée de ventilation mécanique postopératoire était plus élevée dans les groupes A et C par rapport au groupe B sans être statistiquement significative (13,6%, 11,8% vs 2,9%, $p = 0,26$).

Tableau X : la morbimortalité entre les trois groupes

	Groupe A (N= 44)		Groupe B (N= 34)		Groupe C (N= 17)		P value
	n	%	n	%	n	%	
Morbidité cardio-vasculaire :	9	20,5%	4	11,8%	5	23,5%	0,49
○ Choc cardiogénique	1	2,3%	1	2,9%	1	5,9%	0,77
○ IDM							
Morbidité rénale :							
○ IRA	6	13,6%	3	8,8%	4	23,5%	0,354
○ Dialyse	1	2,3%	-----		-----		0,56
Complications infectieuses	8	18,2%	7	20,6%	5	29,41%	0,95
Saignement postopératoire	9	20,5%	1	2,9%	1	5,9%	0,041
Ventilation prolongée	6	13,6%	1	2,9%	2	11,8%	0,26
Morbidité globale	19	43,2%	9	26,47%	8	47,1%	0,31
Décès	7	15,9%	2	5,9%	1	11,8%	0,39

Les patients en hyperglycémie sévère ($G_{op} > 2\text{g/L}$) présentent un risque plus élevé de mortalité et de morbidité postopératoires (choc cardiogénique, insuffisance rénale aiguë postopératoire, saignement postopératoire et ventilation prolongée) par rapport aux patients avec une glycémie comprise entre 1,4 et 2 g/l.

La comparaison entre les patients avec une hyperglycémie modérée (G_{op} comprise entre 1,4 et 2g/L) et ceux avec une $G_{op} < 1,4\text{g/L}$ retrouve une mortalité et une morbidité globale plus importantes dans le groupe proche de la normoglycémie.

Le risque de complications postopératoires était plus important avec l'hyperglycémie sévère ($G_{op} > 2\text{g/L}$). Cependant, le risque de complications postopératoires n'était pas constamment plus bas avec la baisse de la glycémie peropératoire à des valeurs proches de la normale ($G_{op} \leq 1,4\text{ g/L}$). En effet, le risque de mortalité et de morbidité globale était plus bas dans le groupe avec une glycémie entre 1,4 et 2 g/L comparée à l'hyperglycémie sévère ($> 2\text{g/L}$). Cependant, la mortalité était plus élevée dans le groupe avec une $G_{op} \leq 1,4\text{ g/L}$ par rapport au groupe avec une hyperglycémie sévère ($> 2\text{g/l}$) alors que la morbidité globale étaient comparable (43,2% vs 47,1%).

En comparant les trois groupes deux par deux, seul le saignement postopératoire du groupe A (20,5% vs 2,9%, $p = 0,04$) était statistiquement élevé par rapport au groupe B alors qu'il était de 5,9% pour le groupe C.



DISCUSSION

1- QUELS SONT LES RISQUES DE L'HYPERGLYCEMIE PERIOPERATOIRE ?

En dehors des complications métaboliques classiques (syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire, acidocétose diabétique), l'hyperglycémie peut avoir des effets délétères et être à l'origine de complications sévères chez les patients de réanimation et en périopératoire.

1-1- EFFETS DE L'HYPERGLYCEMIE SUR LE SYSTEME IMMUNOCOMPETENT

Dans les modèles expérimentaux du sepsis, le glucose est le substrat énergétique préférentiellement utilisé par les cellules immunocompétentes et pourrait moduler la réponse immunitaire. L'altération des fonctions leucocytaires a été montrée chez le diabétique déséquilibré, en particulier la diminution du chimiotactisme, l'altération de la phagocytose, l'inactivation du complément et la diminution de la capacité intracellulaire à lyser les staphylocoques et les pneumocoques [90]. Chez le patient non diabétique en hyperglycémie, il est observé également une altération des fonctions immunitaires et cellulaires, sans que le rapport soit aussi direct [91]. À l'opposé, lorsque l'on traite des diabétiques de façon à maintenir une glycémie inférieure à $2,5 \text{ g.L}^{-1}$, la fonction phagocytaire des polynucléaires est en partie restaurée et la destruction intracellulaire des bactéries est à un niveau pratiquement normal [92].

En chirurgie cardiaque, le mauvais contrôle glycémique au cours de la circulation extracorporelle chez le patient diabétique altère de façon significative l'activité phagocytaire des polynucléaires [93]. Malheureusement, les auteurs de

cette étude ne rapportent aucun résultat sur la morbidité infectieuse postopératoire. Toutefois, Zerr et al. [94] démontrent clairement que le contrôle glycémique postopératoire permet de diminuer de façon significative l'incidence des infections postopératoires des patients diabétiques bénéficiant d'une chirurgie cardiaque.

Dans notre étude, l'incidence des infections postopératoires était plus importante dans le groupe avec une glycémie > 2 g/L par rapport au groupe avec une glycémie < 2g/L (29,41% vs 19,23%). Il serait néanmoins judicieux de procéder à une analyse statistique sur un échantillon plus large pour avoir des résultats statistiques plus fiables.

1-2- EFFETS DE L'HYPERGLYCEMIE SUR LA CICATRISATION

Des études expérimentales suggèrent que l'hyperglycémie en elle-même pourrait altérer le processus de cicatrisation. De nombreux auteurs ont montré que chez les animaux diabétiques, la cicatrisation était retardée, avec une diminution de la synthèse de collagène et, en corollaire, une diminution de la résistance de la cicatrice [95]. Ces anomalies sont corrigées par l'administration d'insuline qui est essentielle au développement du granulome inflammatoire et secondairement à la croissance des fibroblastes et à la synthèse du collagène. Dans les études sur les plaies de cornée, les taux de cicatrisation sont comparables que les animaux soient hyperglycémiques ou non. En fait, la cicatrisation des plaies épithéliales n'entraîne pas d'afflux leucocytaire contrairement aux plaies profondes et la récupération de l'intégrité tissulaire ne repose pas sur la synthèse de collagène. La réparation épithéliale n'est donc pas altérée par l'hyperglycémie, alors que la cicatrisation profonde l'est.

1-3- CONSEQUENCES DE L'HYPERGLYCEMIE EN SITUATION D'ISCHEMIE CELLULAIRE

a) L'ischémie cérébrale

Une méta-analyse récente confirme que l'hyperglycémie était un facteur de mauvais pronostic après accident vasculaire cérébral ischémique : une glycémie comprise entre 1,1 et 1,27 g.L⁻¹ multiplie par 3 le risque de décès à court terme ; une glycémie comprise entre 1,21 et 1,45 g.L⁻¹ est associée à une plus mauvaise récupération fonctionnelle [96].

Basé essentiellement sur les études réalisées chez le traumatisé crânien [97], le «dogme» de contrôler la glycémie afin de diminuer la morbidité neurologique postopératoire en chirurgie cardiaque n'est que timidement démontré dans la littérature spécialisée. Une étude réalisée au cours de la chirurgie réparatrice de l'aorte ascendante retrouve une corrélation statistique entre l'hyperglycémie peropératoire (250 mg/dL) et la morbidité neurologique [98]. Toutefois, cette étude présente des limites certaines de par son caractère rétrospectif, son faible effectif et le type de chirurgie étudiée. Une étude à large effectif en chirurgie coronaire, mais malheureusement toujours rétrospective, n'a pu démontrer une telle association statistique [99]. Pour alimenter ce débat, rappelons qu'une étude récente publiée en chirurgie cardiaque pédiatrique démontre l'absence d'effet délétère de l'hyperglycémie peropératoire sur le devenir neurologique à long terme [100].

b) L'ischémie nerveuse périphérique

Le diabète est identifié comme facteur de risque de survenue d'une neuropathie postopératoire, indépendamment de la chirurgie ou de la technique anesthésique [101]. L'hyperglycémie aiguë diminue la conduction nerveuse, alors que l'hyperglycémie chronique est associée à une perte en fibres myélinisées et non myélinisées.

c) L'hyperglycémie et le myocarde

L'hyperglycémie est délétère sur un myocarde sujet à un phénomène d'ischémie-reperfusion, comme c'est le cas au cours de la CEC en chirurgie cardiaque [102]. Chez le chien rendu hyperglycémique et diabétique, l'hyperglycémie est corrélée à la taille de l'infarctus et abolit le préconditionnement ischémique [102]. Elle accentue les lésions d'ischémie-reperfusion via les récepteurs à l'endothéline [103] et induit une dysfonction endothéliale qui favorise l'ischémie [104]. A la phase aiguë de l'infarctus du myocarde chez le patient diabétique, le contrôle glycémique par une perfusion de glucose et d'insuline entraîne une diminution de la mortalité à long terme [105]. En chirurgie cardiaque, le contrôle glycémique périopératoire induit une diminution de la mortalité de cause cardiaque [152]. De façon analogue à l'étude publiée par Malmberg et al. [105], une étude nord-américaine récente démontre que le contrôle glycémique périopératoire du patient diabétique peut être bénéfique à long terme [151]. Enfin, le mauvais contrôle glycémique peropératoire a été identifié comme un facteur de risque indépendant de morbidité postopératoire sur une cohorte de 200 patients diabétiques ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque [153]. L'effet bénéfique du contrôle

glycémique peut également s'expliquer par l'effet métabolique de l'insuline. En effet, l'insuline a été rapporté comme étant un « scavenger » des radicaux libres de l'oxygène produits en quantité importante lors de la CEC [106] et diminue la production d'acides gras libres en favorisant la voie métabolique glucolytique.

Dans notre travail, l'incidence du choc cardiogénique était plus importante dans le groupe $Gop > 2g/l$ par rapport au groupe $Gop \leq 2g/l$ (29,41% vs 16,66%).

2- MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'HYPERGLYCEMIE AU COURS DE LA CHIRURGIE CARDIAQUE SOUS CIRCULATION EXTRACORPORELLE

La chirurgie cardiaque a des effets métaboliques et endocriniens liés au stress qui interfèrent avec la régulation de la glycémie et induisent une hyperglycémie. Les mécanismes impliqués sont les suivants :

- Sécrétion des hormones de contre-régulation (catécholamines, cortisol, hormone de croissance);
- Baisse de la sécrétion d'insuline;
- Augmentation de la résistance périphérique à l'insuline;
- Augmentation du catabolisme protéique, de la glycolyse et de la lipolyse;
- En peropératoire, les diabétiques type II se comportent comme des diabétiques type I, parce que les hormones de stress induisent une baisse de sécrétion d'insuline et une résistance cellulaire à celle-ci.

A côté du stress chirurgical, dont les caractéristiques sont assez peu spécifiques à la chirurgie cardiaque, la circulation extracorporelle (CEC) peut aisément entraîner une hyperglycémie. Si l'apport exogène de soluté glucosé pour le priming du circuit n'est plus, de nos jours, une explication rationnelle, il semblerait que divers facteurs hormonaux soient impliqués dans ces désordres du métabolisme glucidique [107-109]. Le mécanisme de cette hyperglycémie au cours de la CEC est multifactoriel et diffère selon l'on s'intéresse à une CEC normothermique ou hypothermique [107-109]. Dans la chirurgie cardiaque chez les patients non-diabétiques, la régulation de la glycémie suit une évolution particulière [110].

Pendant la CEC normothermique, l'hyperglycémie est marquée (1,8 - 2,8 g/L) à cause de l'hypersécrétion des hormones de stress et à une épargne glucidique créée par l'élévation des acides gras libres liée à l'administration d'héparine qui occupe leur place sur les protéines circulantes ; la glycémie augmente de manière quasi linéaire avec la durée de la CEC [111]. La libération des hormones de stress favorise la glucogénèse hépatique, inhibe la synthèse d'insuline par les cellules pancréatiques et induit une insulino-résistance [107]. Cette dernière, qui se caractérise par une moindre utilisation du glucose par les tissus périphériques, pourrait être également expliquée par une hypoperfusion tissulaire [107-109]. Braden et al. [112] rapportent le rôle de la réabsorption rénale de glucose dans l'hyperglycémie au cours de la CEC normothermique.

Pendant la phase hypothermique, l'augmentation de la glycémie est modérée, essentiellement à cause d'une profonde résistance périphérique à l'insuline. L'inhibition de la sécrétion spontanée d'insuline pendant la CEC, en normothermie comme en hypothermie est un phénomène plus marqué lors de

flux non-pulsatile que lors de flux pulsé; il s'atténue progressivement après la CEC, mais se prolonge pendant 48 heures.

Lors du réchauffement, la glycémie augmente significativement mais la sécrétion d'insuline reste inadéquate pour la réduire. L'utilisation de catécholamines exogènes potentialise cette l'hyperglycémie. Ces phénomènes sont d'autant plus marqués que les perfusions et les solutions d'amorçage contiennent du glucose ou du lactate.

Chez les patients diabétiques, la glycémie est plus élevée (jusqu'à 3,6 g/L) ; la situation est complexe. Leurs besoins en insuline sont augmentés de 3 à 5 fois pendant l'intervention et au cours des trois premiers jours postopératoires. Pendant la CEC, les diabétiques sont déficients en insuline; leur utilisation du glucose est faible; ils subissent une protéolyse et une lipolyse importantes. Les besoins en insuline sont faibles en hypothermie, mais ils augmentent jusqu'à six fois lors du réchauffement; les besoins les plus importants se rencontrent chez les diabétiques non-insulino-dépendants.

Par ailleurs, les quantités d'insuline nécessaires à maintenir la normoglycémie sont plus importantes chez les diabétiques souffrant de cardiopathie (1.0 U/g glucose) que chez les diabétiques sans affection cardiovasculaire (0.3 U/g glucose). L'effet le plus néfaste de la dysautonomie diabétique lors de la CEC est lié à sa profonde altération de l'autorégulation cérébrale; celle-ci est telle qu'elle rend le flux sanguin cérébral directement dépendant de la pression de perfusion systémique [113]. Il est donc capital de maintenir cette dernière dans les valeurs de pression moyenne habituelles du patient ou entre 60 et 80 mmHg.

3- QUELS SONT LES ARGUMENTS EN FAVEUR DU ROLE BENEFIQUE D'UN CONTROLE STRICT DE LA GLYCEMIE ?

Les études publiées ces dernières années sont en faveur d'une toxicité du glucose en cas d'hyperglycémie et de la nécessité de contrôler l'équilibre glycémique en périopératoire et en réanimation.

3-1- EN PERIOPERATOIRE

Les travaux les plus récents montrent une réduction des infections postopératoires et une amélioration de la cicatrisation lorsque l'on réalise une insulinothérapie intensive. Ceci a été retrouvé en chirurgie cardiaque avec une diminution significative des médiastinites et chez les brûlés dont les greffes prennent mieux chez les patients euglycémiques [114-115]. Ces résultats sont concordants avec l'étude de Rassias *et al.* qui montre une préservation de la fonction des neutrophiles lors d'une insulinothérapie intensive [155].

Dans notre étude, la comparaison entre le groupe avec une $Gop > 2g/l$ et le groupe avec une Gop entre 1,4 et 2g/l trouve que la diminution de la glycémie s'accompagne d'une baisse des complications infectieuses postopératoires (20,6% vs 29,41), d'insuffisance rénale aigue postopératoire (8,8% vs 23,5%), de ventilation prolongée (2,9% vs 11,8 p = 0,01), de mortalité (5,9% vs 11,8%, p = 0,02) et de morbidité globale (26,4% vs 47,1%, p = 0,12).

3-2- PHASE AIGUË DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE ET EN CHIRURGIE CORONAIRE

Malmberg [105] a montré l'intérêt d'une insulinothérapie intensive pour contrôler la glycémie à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde chez les patients diabétiques. L'insulinothérapie intensive a permis une réduction de 11 % de la mortalité à 1 an. Chez les patients non diabétiques, les effets bénéfiques de l'administration du mélange glucose-insuline-potassium (GIK) sont connus depuis longtemps, puisque les premières études ont été publiées il y a 40 ans [116]. Ces résultats ont été confirmés dans une méta-analyse [117] où il était observé, avant l'ère de la thrombolyse, une réduction de la mortalité hospitalière de 28 % dans le groupe GIK. Diaz *et al.*, dans une étude prospective randomisée, ont confirmé le rôle bénéfique du GIK à fortes doses associé à la thrombolyse (G25 % + 50 UI d'insuline + 80 mmol de KCL à la posologie de 1,5 mL/kg/h *versus* G10 % + 10 UI d'insuline + 40 mmol de KCL à la posologie de 1 mL/kg/h). Pour les fortes doses, les auteurs mettent en évidence une baisse de plus de 60 % de la mortalité hospitalière, associée à une réduction de la morbidité (insuffisance cardiaque, troubles du rythme) [118]. Le rôle protecteur du GIK en chirurgie des coronaires a aussi été retrouvé. Dans l'étude de Lazar *et al.*, les patients diabétiques soumis à un pontage coronarien bénéficient du mélange GIK en termes de fonction cardiaque postopératoire et de durée d'hospitalisation [154]. Ceci pourrait s'expliquer par un effet protecteur du GIK en situation d'ischémie-reperfusion au niveau myocardique où le glucose est le substrat préférentiellement métabolisé par les voies de la glycolyse.

3-3- EN REANIMATION

En faisant l'hypothèse que l'hyperglycémie et/ou l'insulinorésistance pouvaient être directement ou indirectement responsables de nombreuses complications et d'une surmortalité chez les patients de réanimation, Van Den Breghe *et al.* ont réalisé une étude prospective randomisée comparative monocentrique dont le but était d'étudier les effets en termes de morbidité et mortalité d'une normalisation et d'un contrôle strict de la glycémie chez les patients de réanimation diabétiques ou non [55]. Tous les patients admis en réanimation et sous ventilation mécanique ont été inclus dans l'étude et randomisés en deux groupes : un groupe d'insulinothérapie intensive avec l'objectif de maintenir une glycémie entre 0,8 et 1,1 g.L⁻¹ et un groupe d'insulinothérapie avec l'objectif d'une glycémie comprise entre 1,8 et 2 g.L⁻¹. Mille cinq cent quarante-huit patients ont été inclus dans cette étude. La glycémie était en moyenne de 1,03 g.L⁻¹ dans le groupe insulinothérapie intensive et de 1,54 g.L⁻¹ dans le groupe contrôle où seulement 39 % des patients ont reçu de l'insuline. On observe une diminution de 32 % de la mortalité dans le groupe insulinothérapie intensive et une baisse de la durée de séjour en réanimation, sans que la durée totale d'hospitalisation ne soit différente entre les deux groupes. Par ailleurs, l'étude révèle une baisse significative de nombreuses complications : recours à la ventilation mécanique, insuffisance rénale aiguë, septicémie, polyneuropathie, besoins transfusionnels.

Le contrôle glycémique des patients de réanimation chirurgicale semble donc apporter un progrès en termes de morbidité et de mortalité. Ceci confirmerait les effets délétères du glucose en situation d'hyperglycémie chez les patients agressés.

4- FAUT-IL TENDRE VERS LE CONTROLE STRICT DE LA GLYCEMIE EN PERIOPERATOIRE ?

Depuis quelques années, le poids de l'évidence incline vers un contrôle strict de la glycémie chez les diabétiques comme chez les non-diabétiques. Même si les preuves du bienfait de cette attitude sont encore partielles en peropératoire, de nombreuses études contrôlées et randomisées démontrent une baisse de morbidité et de mortalité dans d'autres circonstances.

En 2001, l'étude de Van Den Berghe et coll. (n = 1548), dans laquelle les sujets étaient traités avec une insulinothérapie intraveineuse (IV) intensive (glycémie visée entre 0,8 et 1,1 g/L) comparativement à une insulinothérapie conventionnelle (glycémie visée entre 1,8 et 2 g/L) a démontré une diminution de la mortalité des patients hospitalisés aux soins intensifs (mortalité de 4,6 % avec le traitement intensif et de 8,0 % avec le traitement conventionnel, $p < 0,04$)⁹ [55]. Une diminution cliniquement significative de la morbidité a aussi été observée (diminution des septicémies, des polyneuropathies et de l'insuffisance rénale aiguë [IRA]). Une diminution des marqueurs de l'inflammation (protéine C réactive, décompte des globules blancs, température corporelle) a aussi été observée. Cependant, cette étude n'a été réalisée que dans un seul centre hospitalier, dans une seule unité de soins intensifs (USI) chirurgicaux (surtout chirurgie cardiaque). Par ailleurs, l'hypoglycémie sévère (glycémie $\leq 0,4$ g/L) était plus fréquente parmi les patients recevant une insulinothérapie intensive (5,1 % des patients) comparativement au traitement conventionnel (0,8 % des patients). Les résultats de cette étude n'ont pu être reproduits dans des études subséquentes, notamment en ce qui a trait à la

diminution de la mortalité. Cette étude a été la première à démontrer que le contrôle strict de la glycémie (0,8 – 1,1 g/L) diminuait la mortalité de 20% à 11% par rapport au groupe contrôle dans lequel l'insuline n'était administrée qu'au dessus de 2 g/L de glycémie [55]. Cette étude démontrait une relation linéaire entre la glycémie et les complications chez les patients qui passent plus de 5 jours en soins intensifs. Le bénéfice se rencontrait aussi bien chez les patients diabétiques que chez les non-diabétiques.

Cinq ans plus tard, une seconde étude de Van Den Berghe et coll. (n = 1200) a été réalisée auprès de patients des soins intensifs médicaux cette fois. Globalement, cette étude n'a pas démontré de diminution significative de la mortalité parmi les patients qui étaient traités avec une insulinothérapie intensive (glycémie visée entre 0,8 et 1,1 g/L) comparativement au traitement conventionnel, mais elle a démontré une diminution de la morbidité (diminution de l'IRA, de la durée de la ventilation mécanique ainsi que de la durée de séjour à l'USI et à l'hôpital) [119]. On a observé une diminution de la morbidité et de la mortalité parmi les patients ayant séjourné à l'USI pendant une durée égale ou supérieure à trois jours. Ici encore, l'hypoglycémie était plus fréquente comparativement au traitement conventionnel, et l'étude n'a été réalisée que dans un seul centre hospitalier [119].

L'étude NICE-SUGAR, une étude multicentrique à répartition aléatoire internationale, a été réalisée en 2009 dans 42 hôpitaux (n = 6104) [120]. Elle avait pour objectif primaire de mesurer l'effet d'un contrôle glycémique intensif (glycémie visée entre 0,8 et 1,1 g/L) sur la mortalité et la morbidité à 90 jours, toutes causes confondues, parmi des patients des soins intensifs médicaux et chirurgicaux. Les auteurs ont conclu que le contrôle intensif de la glycémie ne

présentait aucun avantage, puisqu'il augmentait la mortalité (27,5 % insulinothérapie intensive vs 24,9 % insulinothérapie conventionnelle, $p = 0,02$) et qu'il causait plus d'hypoglycémie sévère par rapport au contrôle glycémique conventionnel (6,8 % vs 0,5 %, $p < 0,001$), dont la glycémie visée était $\leq 10,0$ mmol/L.

Une méta-analyse, celle de Giesdale et coll., portant sur l'insulinothérapie IV intensive appliquée à des patients des soins intensifs (13 567 patients provenant de plusieurs études à répartition aléatoire, dont l'étude NICE-SUGAR), a été réalisée en 2009 [121]. A la lumière des études publiées, les auteurs ont conclu qu'un contrôle intensif des glycémies (0,8 à 1,1 g/L) pourrait être bénéfique pour les patients chirurgicaux seulement, particulièrement pour ceux ayant subi un pontage aortocoronarien. Le contrôle intensif de la glycémie des autres patients des soins intensifs n'a pas démontré d'avantages en termes de mortalité. Un taux d'hypoglycémie significativement plus élevée était lié à l'insulinothérapie intensive.

Alors qu'elle n'a aucune influence dans l'accident cérébral hémorragique aigu, l'hyperglycémie ($> 1,45$ g/L) augmente de trois fois (RR 3.28) la mortalité à 30 jours dans l'infarctus ischémique [96]. Le cerveau dépendant étroitement d'un apport glucidique constant, toute neuroglucopénie est associée à une aggravation des lésions cérébrales. La cible recommandée en neuroréanimation est 1,1 – 1,45 g/L.

Il semble donc que le contrôle agressif de la glycémie (0,9-1,1 g/L) en soins intensifs ne soit bénéfique que pour les patients de chirurgie cardiaque. Dans les autres cas, les meilleurs résultats sont obtenus avec des glycémies

maintenues entre 1,1 et 1,45 g/L [122]. Les études réalisées en peropératoire, essentiellement en chirurgie cardiaque, tendent vers un contrôle plus flexible, parce que la stimulation sympathique est très variable en cours d'intervention et que la crainte d'une hypoglycémie est toujours présente. Mais les données confirment la nécessité d'une gestion adéquate de la glycémie, que les patients soient diabétiques ou non.

- Le risque de complications cardiaques après CEC augmente de 17% pour chaque unité au dessus de 1,1 g/L de glycémie dans une série de patients diabétiques [123]. En effet, il est maintenant bien établi que l'hyperglycémie périopératoire est un facteur de risque indépendant de mortalité. Dans une étude rétrospective chez des diabétiques de type 2 après chirurgie cardiaque, il apparaît même qu'une augmentation de 1 mmol/l de glycémie augmentait le risque de complications de 17%. [113][124][125][126].

- Le risque de complications cardiaques est sept fois plus important les patients dont le contrôle peropératoire de la glycémie est inadéquat (glycémie > 2 g/L) [153].

- Chez les patients diabétiques comme chez les non-diabétiques, des glycémies persistant à > 2,54 g/L (250 mg/dL) quadruplent la mortalité (OR 3.9), triplent l'incidence d'infarctus (OR 2.7) et doublent les complications pulmonaires et rénales (OR 2.3) par rapport au maintien de la glycémie < 2 g/L [127].

- La mortalité des patients diabétiques subissant des PAC est directement proportionnelle à la glycémie des 48 heures périopératoires [152].

▪ Le contrôle de la glycémie diminue le besoin en agents inotropes, la durée de ventilation postopératoire, la mortalité, les récurrences ischémiques et le risque d'infection sternale [151]. Il réduit la mortalité (OR 0.24) chez les malades à haut risque, mais non dans les cas simples (EuroSCORE < 4) [128].

▪ Une administration préemptive d'insuline (5 UI/kg/min) commencée au début de l'intervention et une perfusion de glucose adaptée à la glycémie permettent un contrôle adéquat de la glycémie entre 0,8 et 1,1 g/L pendant des interventions en CEC [111].

▪ Par rapport aux injections intermittentes, la perfusion continue d'insuline pour maintenir la glycémie entre 1 et 1,54 g/L diminue de 3 fois l'incidence d'infarctus, d'insuffisance cardiaque et de mortalité en chirurgie vasculaire majeure (risque relatif : 0.29), mais le taux d'hypoglycémie est plus élevé (8.8% versus 4.1%) [129].

▪ Une étude observationnelle penche pour un bénéfice maximal lorsque la glycémie peropératoire est de 1,45-1,8 g/L [130].

Plusieurs études randomisées récentes ont montré qu'un contrôle trop serré de la glycémie (0,87-1,12 g/L) aboutissait à davantage d'épisodes d'hypoglycémie et à un taux d'ictus plus élevé qu'un contrôle standard (< 1,8 g/L) [120][131]. Sous anesthésie générale, l'hypoglycémie est clairement un danger plus grave que l'hyperglycémie, car elle passe inaperçue entre deux échantillonnages de sang. Seules des glycémies fréquentes permettent de s'en prémunir. Basées sur l'expérience de ces dix dernières années, les recommandations actuelles pour la chirurgie cardiaque sont donc les suivantes [132][133] :

- Les patients diabétiques doivent bénéficier d'une perfusion continue d'insuline pour maintenir leur glycémie en permanence $< 1,8$ g/L.

- Chez les patients non-diabétiques, on peut tolérer une glycémie jusqu'à $1,8$ g/L ; un traitement par insuline ne devient nécessaire que lorsque la glycémie se maintient en peropératoire $> 1,8$ g/L.

- En salle d'opération, une glycémie maintenue entre $1,45$ et $1,8$ g/L est probablement la plus sûre.

- En soins intensifs, la glycémie recherchée est $< 1,5$ g/L.

- Un contrôle strict de la glycémie ($0,8-1,1$ g/L) n'est pas bénéfique en peropératoire car il fait courir davantage de risque d'hypoglycémie.

Chez un patient endormi, toute perfusion d'insuline s'accompagne d'une administration simultanée de glucose (\pm potassium).

En chirurgie cardiaque, il a été démontré une diminution significative des médiastinite, une réduction des infections postopératoires et une amélioration de la cicatrisation lorsqu'on réalise une insulinothérapie intensive [114]. Rassias et al se sont intéressés aux complications infectieuses cutanées postopératoires chez 26 patients diabétiques opérés d'une chirurgie cardiaque sous CEC [155]. Ils démontrent qu'un protocole agressif d'insulinothérapie entraînait une amélioration de la fonction phagocytaire des polynucléaires neutrophiles périphériques immédiatement après CEC comparés avec le groupe de patients ayant reçu une insulinothérapie standard.

Devant ces constatations, plusieurs travaux ont montré chez ces patients diabétiques que la correction de l'hyperglycémie par l'insuline améliorait la morbidité et la mortalité. Ainsi, lorsque les glycémies sont maintenues entre 1,5 et 2 g/L, par une insulinothérapie peropératoire de chirurgie cardiaque la morbimortalité était moindre que lorsque la glycémie est supérieure à 2,5 g/L. malgré l'insulinothérapie. Le mauvais contrôle glycémique apparaît être un facteur indépendant de morbidité. Dans une population non diabétique, le contrôle de l'hyperglycémie améliore aussi le pronostic après un pontage aorto-coronaire en urgence [134].

Notre travail a montré que l'hyperglycémie peropératoire (> 2 g/L) était associée à un risque plus élevé de complications postopératoires en chirurgie cardiaque sous CEC. Les patients avec une glycémie inférieure à 2 g/L avaient un risque plus faible de complications postopératoires que ceux présentant une glycémie supérieure à 2 g/L.

Paradoxalement ce risque augmente chez les patients dont la glycémie a été maintenue proche de la normale (inférieure à 1,4 g/L) par rapport à ceux avec une hyperglycémie modérée (entre 1,4 et 2 g/L).

Ces données sont contradictoires avec celles de l'étude de Van den Berghe qui retrouve un bénéfice en termes de mortalité et de morbidité quand la glycémie postopératoire était maintenue entre 0,8 et 1,1 g/L [55]. Cependant, une étude récente randomisée concernant des patients opérés d'une chirurgie cardiaque trouve, de même que notre étude, une incidence plus élevée de complications postopératoires chez les patients dont la glycémie peropératoire approchait de la normoglycémie [131].

D'autres études rapportent que le maintien d'une normoglycémie chez les patients de réanimation n'avait aucun bénéfice [135][136].

Les résultats de notre étude sont similaires et suggèrent qu'une hyperglycémie peropératoire modérée était bien tolérée chez les patients opérés d'une chirurgie cardiaque sous CEC et pourrait s'associer à un bénéfice en termes de complications postopératoires.

La plupart des études prospectives concernant le contrôle glycémique ont été effectuées dans le cadre de la réanimation et leurs résultats ont été généralisés au bloc opératoire. Cependant les particularités de la période peropératoire, en particulier dans la chirurgie cardiaque, diffèrent sensiblement de la réanimation.

Il est évident que les facteurs peropératoires qui affectent l'équilibre glycémique en chirurgie cardiaque, notamment la réponse métabolique au stress chirurgical, la résistance à l'insuline, la circulation extracorporelle, l'hypothermie [137] et l'administration de solutions de cardioplégie glucosées [138], diffèrent significativement des causes postopératoires d'hyperglycémie. En plus, la chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle s'accompagne de lésions myocardiques d'ischémie reperfusion secondaires au clampage et déclampage aortique, et les concentrations de glucose durant cette période pourraient y jouer un rôle prépondérant, car le métabolisme accru de glucose durant l'ischémie, plus que celui des acides gras, s'accompagne d'une diminution de la consommation myocardique d'oxygène, une meilleure efficacité de la pompe cardiaque [139], une baisse des substances arythmogènes [140][141] et une préservation de la fonction myocardique [142]. En effet, une

dysfonction myocardique sévère pourrait survenir si l'utilisation de glucose comme substrat énergétique n'augmentait pas [143-146].

On peut aussi se demander si l'insuline elle-même à hautes doses n'est pas bénéfique, indépendamment du contrôle de la glycémie ; elle présente des effets cardioprotecteurs sans administration concomitante de sucre au moment de la reperfusion après ischémie myocardique [147]. En effet, elle exerce des effets vasodilatateurs, anti-inflammatoires, antioxydants, antiplaquettaires et fibrinolytiques, notamment par la médiation du système L-arginine-monoxyle d'azote [148]. Un défaut génétique et/ou acquis de la synthèse du NO[•] pourrait représenter le défaut commun reliant la résistance à l'insuline, l'hyperactivité sympathique et les maladies cardio-vasculaires [149]. Un défaut de production endothéliale de NO[•] induit une résistance à l'insuline, une hypertension artérielle et un syndrome métabolique, mais une hyperproduction de NO[•] induit également une résistance à l'insuline [150].



CONCLUSION

Longtemps considérée comme un simple marqueur biologique de stress, l'hyperglycémie reconnue actuellement comme un facteur de risque de morbidité périopératoire. La réaction neuroendocrinienne induite par la chirurgie cardiaque augmente la libération des hormones de contre-régulation et entraîne une insulino-résistance aussi bien chez le diabétique que le non diabétique.

Notre travail a montré que l'hyperglycémie peropératoire sévère était un facteur prédictif de complications après une chirurgie cardiaque sous CEC et que ce risque diminuait considérablement après la correction de l'hyperglycémie. Cependant, les patients dont la glycémie était maintenue proche de la normale avaient un risque plus élevé de complications postopératoires par rapport à ceux dont la glycémie était maintenue à des valeurs modérées. Nos résultats suggèrent qu'une hyperglycémie peropératoire modérée était bien tolérée chez les patients opérés d'une chirurgie cardiaque sous CEC et pourrait s'associer à un bénéfice en termes de complications postopératoires. Ces résultats préliminaires méritent d'être confirmés par une analyse statistique sur une population plus large pour atteindre les seuils de significativité permettant de tirer des conclusions plus concrètes. La présente étude est toujours en cours.

Ainsi, il convient actuellement de surveiller régulièrement la glycémie en peropératoire de la chirurgie cardiaque sous CEC et d'instaurer une insulinothérapie adaptée à l'objectif glycémique fixé. La mise en place de protocoles dans les blocs opératoires et les services de réanimation doit s'intégrer dans les protocoles de soins.



RESUMES

RESUME

Titre: L'impact de la glycémie peropératoire sur la morbidité et mortalité en chirurgie cardiaque (à propos de 95 cas).

Auteur : El Hajjoui Hiba

Mots Clés : Hyperglycémie peropératoire -Insulinorésistance -Chirurgie Cardiaque

Introduction :

Il est reconnu que l'agression au sens large du terme (inflammation, infection, chirurgie) induit une hyperglycémie qui perdure du fait de l'installation d'une véritable insulinorésistance.

Materiel et Méthode :

Il s'agit d'une étude prospective menée sur une période de 07 mois de Novembre à Mai 2014 au sein du service de chirurgie cardio-vasculaire de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, colligée sur 95 patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque sous CEC, dont l'objectif est d'étudier l'impact de la glycémie peropératoire sur la morbidité postopératoire et mortalité à court terme chez ces patients opérés.

Les mesures glycémiques ont été réalisés avant pendant et après l'intervention sous CEC.

Résultats :

Le sexe masculin était prédominant avec 73,84% des cas.

Notre travail a mis en évidence les différents facteurs prédictifs de la morbimortalité postopératoire, (avec un $p < 0.005$) étant : l'ATCD de diabète chez les patients opérés, l'hyperglycémie postopératoire, l'instauration inadéquate de l'insuline en postopératoire, et le saignement postopératoire.

La morbidité postopératoire était dominée par les complications cardiaques dans 22,14% des cas et infectieuses dans 21,05%, les complications rénales dans 14,8%, les complications pulmonaires nécessitant une ventilation prolongée dans 9,5% des cas.

La morbidité globale a été retrouvée chez 37,89% de la population étudiée, alors que la mortalité était de 10.52% au cours de cette étude.

Conclusion :

L'hyperglycémie peropératoire sévère est un facteur prédictif de complications après une chirurgie cardiaque sous CEC.

La prise en charge repose essentiellement sur la surveillance glycémique peropératoire ainsi l'instauration d'une insulinothérapie adaptée à l'objectif glycémique fixé.

SUMMARY

Title: The impact of perioperative glycemic on morbidity and mortality in cardiac surgery (about 95 cases).

Author: El Hajjouli Hiba

Keywords: Perioperative glycemic – Cardiac surgery – Insulin resistance.

Introduction:

It is recognized that aggression in the broad sense (inflammation, infection, surgery) induces hyperglycemia that persists due to the installation of a true insulin resistance.

Materials and Methods:

This is prospective study over a period of 07 months of November to May 2014 in Cardiovascular surgery department of the Military Hospital of instruction Mohammed V in Rabat, collated of 95 patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB), which aims to study the impact of intraoperative blood glucose levels on postoperative morbidity and short-term mortality.

Blood glucose measurements were taken before, in, and after intervention under CPB.

Results:

Male sex was predominant with 73,84% of cases.

This study has highlighted the various predictors of postoperative morbidity and mortality, being : ATCD of diabetes in surgical patients, postoperative hyperglycemia, inadequate introduction of insulin postoperative, and postoperative bleeding.

Postoperative morbidity was dominated by cardiac complication in 22,14% and 21,05% in infections, kidney complications in 14,8%, pulmonary complications requiring prolonged ventilation in 9,5% of cases.

Overall morbidity was found in 37,89% of population studied, while the mortality was 10,52% in this study.

Conclusion:

Severe intraoperative hyperglycemia is a predictor of complications after heart surgery uder CPB.

The management is essentially based on the intraoperative glucose monitoring and the introduction of insulin therapy adapted the glycemic goal.

ملخص

العنوان: تأثير مستويات السكر في الدم أثناء العملية على معدلات الاعتلال والوفيات في جراحة القلب (بصدد 95 حالة) .

من طرف : الحجولي هبة

الكلمات الأساسية : مستويات السكر في الدم أثناء العملية – مقاومة الانسولين – جراحة القلب .

المقدمة :

من المسلم به ان العدوان بالمعنى الواسع (الالتهاب . العدوى . الجراحة) يسبب ارتفاع نسبة السكر في الدم الذي يزال قائما بفعل مقاومة حقيقية للأنسولين من قبل الجسم.

المواد والطريقة :

هي دراسة استطلاعية على مدى فترة سبعة اشهر من نونبر الى ماي 2014 في قسم جراحة القلب والشرابين في المستشفى العسكري الجامعي محمد الخامس في الرباط. خضع لهذه الدراسة 95 مريض لجراحة القلب بالتداول خارج الجسم؛ و التي هدفها معرفة و دراسة تأثير مستويات السكر في الدم أثناء العملية على معدلات الاعتلال والوفيات في جراحة القلب على المدى القريب. أجريت قياسات نسبة السكر في الدم قبل أثناء و بعد العملية التي تمت بالتداول خارج الجسم.

النتائج :

كانت نسبة الذكور هي المهيمنة بنسبة 73.84 بالمئة من مجموع الحالات المدروسة . و قد أبرزت هذه الدراسة أهم العوامل المؤثرة على معدلات الاعتلال والوفيات و هي : مرض السكري عند المرضى الخاضعين لجراحة القلب؛ ارتفاع نسبة السكر في الدم بعد العملية الجراحية؛ استعمال الأنسولين بطريقة خاطئة؛ و النزيف بعد العملية. و ترجع غالبية حالة الاعتلال بعد العملية الجراحية الى المضاعفات القلبية بنسبة 22.14 بالمئة. و المضاعفات المعدية بنسبة 21.05 بالمئة. مضاعفات الكلي كانت بنسبة 14.8 بالمئة. اما المضاعفات الرئوية التي تتطلب التهوية المطولة تمثلت في 9.5 بالمئة من الحالات. الاعتلال الكلي تمثل في 37.89 بالمئة من العينة المدروسة أما الوفيات فتمثلت في 10.52 بالمئة.

الخاتمة :

إن ارتفاع نسبة السكر في الدم أثناء العملية هو عامل أساسي للمضاعفات المترتبة عن جراحة القلب بالتداول خارج الجسم. يرتكز العلاج اساسا على مراقبة نسبة الكلوكوز في الدم أثناء العملية والعلاج بالأنسولين للحصول على نسبة السكر في الدم المنشودة.



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Estrada CA, Young JA, Nifong LW & Chitwood WRJ. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery by pass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* .75: pp. 1392-1399(2003)
- [2] Marhoffer W, Stein M, Maeser E & Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care* .15: pp. 256-260(1992)
- [3] Turina M, Fry DE & Polk HCJ. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit. Care Med.* .33: pp. 1624-1633(2005)
- [4] Montori VM, Bistrrian BR & McMahan MM. Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA*.288: pp. 2167-2169(2002)
- [5] Capes SE, Hunt D, Malmberg K & Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* .355: pp. 773-778(2000)
- [6] Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the american heart association diabetes committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation* .117: pp. 1610-1619(2008)

- [7] McGirt MJ, Woodworth GF, Brooke BS, Coon AL, Jain S, Buck D, Huang J, Clatterbuck RE, Tamargo RJ & Perler BA. Hyperglycemia independently increases the risk of perioperative stroke, myocardial infarction, and death after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* .58: p. 1066-73; discussion 1066-73(2006)
- [8] Wiener RS, Wiener DC & Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* .300: pp. 933-944(2008)
- [9] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care* .31 Suppl 1: p. S12-54(2008)
- [10] Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J. Clin. Invest.* .117: pp. 24-32(2007)
- [11] Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am. J. Med.* .98: pp. 75-84(1995)
- [12] Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care?. *J. Clin. Invest.* .114: pp. 1187-1195(2004)
- [13] Andreelli F, Jacquier D & Troy S. Molecular aspects of insulin therapy in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* .9: pp. 124-130(2006)
- [14] Aljada A & Dandona P. Effect of insulin on human aortic endothelial nitric oxide synthase. *Metab. Clin. Exp.* .49: pp. 147-150(2000)

- [15] Srinivasan M, Herrero P, McGill JB, Bennik J, Heere B, Lesniak D, Davila-Roman VG & Gropler RJ. The effects of plasma insulin and glucose on myocardial blood flow in patients with type 1 diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* .46: pp. 42-48(2005)
- [16] Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E & Ahmad S. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates ikappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect?. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* .86: pp. 3257-3265(2001)
- [17] Marik PE & Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* .30: pp. 748-756(2004)
- [18] Collet JP, Montalescot G, Vicaut E, Ankri A, Walylo F, Lesty C, Choussat R, Beygui F, Borentain M, Vignolles N & Thomas D. Acute release of plasminogen activator inhibitor-1 in st-segment elevation myocardial infarction predicts mortality. *Circulation* .108: pp. 391-394(2003)
- [19] Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N & Dandona P. Insulin inhibits the proinflammatory transcription factor early growth response gene-1 (egr)-1 expression in mononuclear cells (mnc) and reduces plasma tissue factor (tf) and plasminogen activator inhibitor-1 (pai-1) concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* .87: pp. 1419-1422(2002)

- [20] Devos P. Effets propres de l'insuline par rapport au contrôle glycémique. *Réanimation* .17 Supplement 1 Issue 5: pp. 8-11(2008)
- [21] Wiener K. Whole blood glucose: what are we actually measuring?. *Ann. Clin. Biochem.* .32 (Pt 1): pp. 1-8(1995)
- [22] Brunkhorst FM & Wahl HG. Blood glucose measurements in the critically ill: more than just a blood draw. *Crit Care* .10: p. 178(2006)
- [23] Tang Z, Louie RF, Lee JH, Lee DM, Miller EE & Kost GJ. Oxygen effects on glucose meter measurements with glucose dehydrogenase- and oxidase-based test strips for point-of-care testing. *Crit. Care Med.* .29: pp. 1062-1070(2001)
- [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.* .124: pp. 577-582(2000)
- [25] Tang Z, Du X, Louie RF & Kost GJ. Effects of drugs on glucose measurements with handheld glucose meters and a portable glucose analyzer. *Am. J. Clin. Pathol.* .113: pp. 75-86(2000)
- [26] Dungan K, Chapman J, Braithwaite SS & Buse J. Glucose measurement: confounding issues in setting targets for inpatient management. *Diabetes Care* .30: pp. 403-409(2007)

- [27] Desachy A, Vuagnat AC, Ghazali AD, Baudin OT, Longuet OH, Calvat SN & Gissot V. Accuracy of bedside glucometry in critically ill patients: influence of clinical characteristics and perfusion index. *Mayo Clin. Proc.* .83: pp. 400-405(2008)
- [28] 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* .31: pp. 142-145(2005)
- [29] Kost GJ, Vu HT, Lee JH, Bourgeois P, Kiechle FL, Martin C, Miller SS, Okorodudu AO, Podczasy JJ, Webster R & Whitlow KJ. Multicenter study of oxygen-insensitive handheld glucose point-of-care testing in critical care/hospital/ambulatory patients in the united states and canada. *Crit. Care Med.* .26: pp. 581-590(1998)
- [30] 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.*33: pp. 2079-2084(2007)
- [31] Maser RE, Butler MA & DeCherney GS. Use of arterial blood with bedside glucose reflectance meters in an intensive care unit: are they accurate?. *Crit. Care Med.*22: pp. 595-599(1994)

- [32] Kanji S, Buffie J, Hutton B, Bunting PS, Singh A, McDonald K, Fergusson D, McIntyre LA & Hebert PC. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit. Care Med.* .33: pp. 2778-2785(2005)
- [33] Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* .32 Suppl 1: p. S62-7(2009)
- [34] Ricordeau P, Weill A, Vallier N, Bourrel R, Schwartz D, Guilhot J, Fender P & Allemand H. The prevalence and cost of diabetes in metropolitan france: what trends between 1998 and 2000?*. *Diabetes Metab.* .29: pp. 497-504(2003)
- [35] Harjutsalo V, Sjoberg L & Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in finnish children: a cohort study. *Lancet* .371: pp. 1777-1782(2008)
- [36] Detournay B, Raccach D, Cadilhac M & Eschwege E. Epidemiology and costs of diabetes treated with insulin in france. *Diabetes Metab.* .31: pp. 3-18(2005)
- [37] Ricordeau P, Weill A, Vallier N, Bourrel R, Fender P & Allemand H. [epidemiology of diabetes in metropolitan france]. *Diabetes Metab.* .26 Suppl 6: pp. 11-24(2000)
- [38] Carpenter MW & Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am. J.Obstet. Gynecol.* .144: pp. 768-773(1982)

- [39] Said G. [diabetic neuropathies: classification and management]. *Diabetes Metab.* .24 Suppl3: pp. 50-54(1998)
- [40] Weekers L & Krzesinski JM. [diabetic nephropathy]. *Rev Med Liege* .60: pp.479-486(2005)
- [41] Grassi G. Diabetic retinopathy. *Minerva Med.* .94: pp. 419-435(2003)
- [42] Cryer PE, Davis SN & Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care.*26: pp.1902-1912(2003)
- [43] Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the american diabetes association workgroup on hypoglycemia. . 2005.
- [44] McAulay V, Deary IJ & Frier BM. Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet. Med.* .18: pp. 690-705(2001)
- [45] Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A & Edoute Y. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Arch. Intern. Med.* .159: pp. 281-284(1999)
- [46] Andreelli F, Jacquier D & Keufer F. Propriétés antiinflammatoires de l'insuline chez les patients en réanimation. *Réanimation* .15: p. 467 73(2006)
- [47] Ingels C, Vanhorebeek I, Langouche L & Van den Berghe G. Role de l'insuline et du contrôle de la glycémie en réanimation. *Réanimation* .15: p. 474 80(2006)

- [48] Wellen KE & Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.* .115: pp. 1111-1119(2005)
- [49] Bagry HS, Raghavendran S & Carli F. Metabolic syndrome and insulin resistance: perioperative considerations. *Anesthesiology* .108: pp. 506-523(2008)
- [50] Carvalho G, Moore A, Qizilbash B, Lachapelle K & Schricker T. Maintenance of normoglycemia during cardiac surgery. *Anesth. Analg.* .99: p. 319-24, table of contents(2004)
- [51] Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, Schrader LM, Rizza RA & McMahan MM. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin. Proc.* .80: pp. 862-866(2005)
- [52] Thorell A, Nygren J & Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* .2: pp. 69-78(1999)
- [53] Ljungqvist O, Nygren J & Thorell A. Insulin resistance and elective surgery. *Surgery* .128: pp. 757-760(2000)
- [54] Fasting S, Soreide E & Raeder JC. Changing preoperative fasting policies. impact of a national consensus. *Acta Anaesthesiol Scand* .42: pp. 1188-1191(1998)

- [55] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P & Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* .345: pp. 1359-1367(2001)
- [56] Van den Berghe G, Wouters PJ, Kesteloot K & Hilleman DE. Analysis of healthcare resource utilization with intensive insulin therapy in critically ill patients. *Crit. Care Med.* .34: pp. 612-616(2006)
- [57] Vanhorebeek I, Ingels C & Van den Berghe G. Intensive insulin therapy in high-risk cardiac surgery patients: evidence from the leuven randomized study. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* .18: pp. 309-316(2006)
- [58] Ingels C, Debaveye Y, Milants I, Buelens E, Peeraer A, Devriendt Y, Vanhoutte T, Van Damme A, Schetz M, Wouters PJ & Van den Berghe G. Strict blood glucose control with insulin during intensive care after cardiac surgery: impact on 4-years survival, dependency on medical care, and quality-of-life. *Eur. Heart J.* .27: pp. 2716-2724(2006)
- [59] Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F & Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* .64: pp. 1348-1353(2005)

- [60] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H & Bouillon R. Intensive insulin therapy in the medical icu. *N. Engl. J. Med.* .354: pp. 449-461(2006)
- [61] Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H, Bruyninckx F & Van den Berghe G. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* .175: pp. 480-489(2007)
- [62] Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, van den Heuvel I, Mesotten D, Casaer MP, Meyfroidt G, Ingels C, Muller J, Van Cromphaut S, Schetz M & Van den Berghe G. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet* .373: pp. 547-556(2009)
- [63] Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin. Proc.* .79: pp. 992-1000(2004)
- [64] Krinsley JS. Glycemic control, diabetic status, and mortality in a heterogeneous population of critically ill patients before and during the era of intensive glycemic management: six and one-half years experience at a university-affiliated community hospital. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* .18: pp. 317-325(2006)

- [65] Krinsley JS & Jones RL. Cost analysis of intensive glycemic control in critically ill adult patients. *Chest* .129: pp. 644-650(2006)
- [66] Reed CC, Stewart RM, Sherman M, Myers JG, Corneille MG, Larson N, Gerhardt S, Beadle R, Gamboa C, Dent D, Cohn SM & Pruitt BAJ. Intensive insulin protocol improves glucose control and is associated with a reduction in intensive care unit mortality. *J. Am. Coll. Surg.* .204: p. 1048-54; discussion 1054-5(2007)
- [67] Grey NJ & Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. *Endocr Pract* .10 Suppl 2: pp. 46-52(2004)
- [68] Lipshutz AKM & Gropper MA. Perioperative glycemic control: an evidence-based review. *Anesthesiology* .110: pp. 408-421(2009)
- [69] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* .358: pp. 125-139(2008)
- [70] National Institute of Health. Glucontrol study: comparing the effects of two glucose regimens by nsulin in intensive care unit patients. available at:<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/nct00107601>. .: ()

- [71] Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V & Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann. Thorac. Surg.* .63: pp. 356-361(1997)
- [72] Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL & Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann. Thorac. Surg.* .67: p. 352-60; discussion 360-2(1999)
- [73] Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH & Brancati FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* .22: pp. 1408-1414(1999)
- [74] Schmeltz LR, DeSantis AJ, Thiyagarajan V, Schmidt K, O'Shea-Mahler E, Johnson D, Henske J, McCarthy PM, Gleason TG, McGee EC & Molitch ME. Reduction of surgical mortality and morbidity in diabetic patients undergoing cardiac surgery with a combined intravenous and subcutaneous insulin glucose management strategy. *Diabetes Care* .30: pp. 823-828(2007)
- [75] Feringa HHH, Vidakovic R, Karagiannis SE, Dunkelgrun M, Elhendy A, Boersma E, van Sambeek MRHM, Noordzij PG, Bax JJ & Poldermans D. Impaired glucose regulation, elevated glycated haemoglobin and cardiac ischaemic events in vascular surgery patients. *Diabet. Med.* .25: pp. 314-319(2008)

- [76] Treiman GS, Treiman RL, Foran RF, Cossman DV, Cohen JL, Levin PM, Wagner WH & Davidson MB. The influence of diabetes mellitus on the risk of abdominal aortic surgery. *Am Surg* .60: pp. 436-440(1994)
- [77] Axelrod DA, Upchurch GRJ, DeMonner S, Stanley JC, Khuri S, Daley J, Henderson WG & Hayward R. Perioperative cardiovascular risk stratification of patients with diabetes who undergo elective major vascular surgery. *J. Vasc. Surg.* .35: pp. 894-901(2002)
- [78] Malmstedt J, Wahlberg E, Jorneskog G & Swedenborg J. Influence of perioperative blood glucose levels on outcome after infrainguinal bypass surgery in patients with diabetes. *Br J Surg* .93: pp. 1360-1367(2006)
- [79] Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, Steinberg J, Panizales MT, Zinner M & Rogers SO. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery. *Ann. Surg.* .248: pp. 585-591(2008)
- [80] Vriesendorp TM, Morelis QJ, Devries JH, Legemate DA & Hoekstra JBL. Early postoperative glucose levels are an independent risk factor for infection after peripheral vascular surgery. a retrospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* .28: pp. 520-525(2004)

- [81] Rady MY, Johnson DJ, Patel BM, Larson JS & Helmers RA. Influence of individual characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes mellitus. *Mayo Clin. Proc.* .80: pp. 1558-1567(2005)
- [82] Société française d'anesthésie et de réanimation, Société de réanimation de langue française. Recommandations formalisées d'experts. Contrôle de la glycémie en réanimation et en anesthésie. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:410–415.
- [83] Furnary A, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin So. et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1007–21.
- [84] Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Tarr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operation. *Ann Thorac Surg* 1997;63:356–61.
- [85] Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 2004;109:1497–502.

- [86] Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'vrien PC, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2007;146:233–43.
- [87] Siegelaar SE, Hickmann M, Hoekstra JB, Holleman F, DeVries JH. The effect of diabetes on mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011;15(5):R205.
- [88] Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med* 2008;36(8):2249-55.
- [89] Krinsley JS, Egi M, Kiss A, et al. Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study. *Crit Care* 2013;17(2):R37.
- [90] Bagdade JD, Nielson KL, Bulger RJ. Reversible abnormalities in phagocytic function in poorly-controlled diabetic patients. *Am J Med Sci* 1972;263:451-455
- [91] Bistrain BR. Hyperglycemia and infection: which is the chicken and wich is the egg? *JPEN J parent Enteral Nutr* 2001;25:180-181
- [92] McMurry JF. Wound healing with diabetes mellitus. *Surg Clin North Am* 1984;64:769-772

- [93] Rassias AJ, Marrin CAS, Arruda J, Whalen PK, Beach M, Yeager MP: Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 1999; 88:1011-6
- [94] Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A: Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:356-61
- [95] Gottrup F, Andreassen TT. Healing of incisional wounds in stomach and duodenum: the influence of experimental diabetes. *J Surg Res* 1981;31:61-66
- [96] Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426-2432.
- [97] Lam AM, Winn HR, Cullen, et al. Hyperglycemia and neurological outcome in patients with head injury. *J Neurosurg* 1991; 75:545-51
- [98] Cerania P, Barzaghi N, Locatelli A, et al. Aortic arch surgery:retrospective analysis of outcome and neuroprotective strategies. *J Cardiovasc Sur* 1998;39:337-42
- [99] Van Wermeskerken GK, Lardenoye JWH, Hill SE, et al. Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery. Part II. Neurologic outcome. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1077-83

- [100] de Ferranti S, Gauvreau K, Hichey PR, et al. Intraoperative hyperglycemia during infant cardiac surgery is not associated with adverse neurodevelopmental outcomes at 1, 4, and 8 years. *Anesthesiology* 2004;100:1345-52
- [101] Warner MA, Warner ME, Martin JT. Ulnar neuropathy: incidence, outcome, and risk factors in sedated or anesthetized patients. *Anesthesiology* 1994;81:1332-1340
- [102] Kersten JR, Toller WG, Gross ER, et al. Diabetes abolishes ischemic preconditioning:role of glucose, insulin and osmolality. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278:H1218-H1224
- [103] Verma S, Maitland A, Weisel RD, et al. Hyperglycemia exaggerates ischemia-reperfusion-induced cardiomyocyte injury: reversal with endothelin antagonism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:1120-4
- [104] Gross ER, LaDisa JF, Weihrauch D, et al. Reactive oxygen species modulate coronary wall shear stress and endothelial function during hyperglycemia. . *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284:H1552-1559
- [105] Malmberg K, Ryden L, Egendie S, et al. 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* 1995; 26:57-65

- [106] Hess ML, Okabe E, Poland J, et al. Glucose, insulin, potassium protection during the course of hypothermic global ischemia and reperfusion: a new proposed mechanism by the scavenging of free radicals. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983;5:35-43
- [107] Kuntschen FR, Galletti PM, Hahn C, et al. Alterations of insulin and glucose metabolism during cardiopulmonary bypass under normothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:97-106 10.
- [108] Kuntschen FR, Galletti PM, Hahn C. Glucose-insulin interactions during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:451-459
- [109] Lehot JJ, Piriz H, Villard J, et al. Glucose homeostasis. Comparison between hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *Chest*. 1992;102: 106-11
- [110] SHANGRAW RE. Metabolic and splanchnic visceral effects of cardiopulmonary byass. In GRAVLEE GP, DAVIS RF, UTLEY JR. *Cardiopulmonary bypass, principles and Practice*, Williams & Wilkins, 1993, pp 509-54.
- [111] Carvalho G1, Moore A, Qizilbash B, Lachapelle K, Schricker T. Maintenance of normoglycemia during cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2004 Aug;99(2):319-24, table of contents.
- [112] normothermic cardiopulmonary bypass: the role of the kidney. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1588-93

- [113] CROUGHWELL N, LYTH M, QUILL TJ, et al. Diabetic patients have abnormal cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1990; 82(Suppl IV):407-12
- [114] Furnary AP1, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg.* 1999 Feb;67(2):352-60; discussion 360-2.
- [115] Pierre EJ, Barrow RE, Hawkins HK, et al. Effects of insulin on wound healing. *J Trauma* 1998;44:342-345.
- [116] Sodi-Pallares D, Testelli M, Fishelder F. Effects of an intravenous infusion of a potassium-insulin-glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1962;9:166-181
- [117] Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. An overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997;96:1152-1156.
- [118] Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial. *Circulation* 1998;98:2227-2234.
- [119] Van Den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I et coll. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N. Eng J Med* 2006;354;449-61.

- [120] Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V et coll. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Eng J. Med* 2009;360:1283-97.
- [121] Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Hevland DK, Cook DJ, Malhotra A et coll. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009;180:821-7.
- [122] EGI M, BELLOMO R, STACHOWSKI E, et al. Intensive insulin therapy in postoperative intensive care unit patients: A decision analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:407-13.
- [123] McALISTER FA, MAN J, NISTRITZ L, et al. Diabetes and coronary artery bypass surgery: An examination of perioperative glycemic control and outcomes. *Diabetes Care* 2003; 26:1518:24.
- [124] Shroyer AL1, Plomondon ME, Grover FL, Edwards FH. The 1996 coronary artery bypass risk model: the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac National Database. *Ann Thorac Surg.* 1999 Apr;67(4):1205-8.
- [125] Thourani VH1, Weintraub WS, Stein B, Gebhart SS, Craver JM, Jones EL, Guyton RA. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1999 Apr;67(4):1045-52.

- [126] Rady MY1, Ryan T, Starr NJ. Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med.* 1998 Feb;26(2):225-35.
- [127] ASCIONE R, ROGERS CA, RAJAKARUNA C, ANGELINI GD. Inadequate blood glucose control is associated with in-hospital mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2008; 118:113-23
- [128] D'ALESSANDRO C, LEPRINCE P, GOLMARD JL, et al. Strict glyceemic control reduces EuroSCORE expected mortality in diabetic patients undergoing myocardial revascularisation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134:29-37.
- [129] SUBRAMANIAM B, PANZICA PJ, NOVACK V, et al. Continuous perioperative insulin infusion decreases major cardiovascular events in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology* 2009; 110:970-7
- [130] FINNEY SJ, ZEKVELD C, ELIA A, et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290:2041-7.
- [131] GANDHI GY, NUTTALL GA, ABEL MD, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery. *Ann Int Med* 2007; 146:233-43

- [132] LAZAR HL, McDONNELL M, CHIPKIN SR, et al. The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: blood glucose management during adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:663-9
- [133] MOGHISSI ES, KORYTKOWSKI MT, DINARDO M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32:1119-31.
- [134] Lazar HL¹, Philippides G, Fitzgerald C, Lancaster D, Shemin RJ, Apstein C. Glucose-insulin-potassium solutions enhance recovery after urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997 Feb;113(2):354-60; discussion 360-2.
- [135] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Opper M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K, German Competence Network Sepsis: Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125–39.
- [136] Devos P, Preiser JC, Melot C; on behalf of the Glucontrol Steering Committee: Impact of tight glucose control by intensive insulin therapy on ICU mortality and the rate of hypoglycemia: Final results of the GluControl study (abstract). *Intensive Care Med* 2007; 33:S189

- [137] Lehot JJ, Piriz H, Villard J, Cohen R, Guidollet J: Glucose homeostasis. Comparison between hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *Chest* 1992; 102:106 –11.
- [138] Werb MR, Zinman B, Teasdale SJ, Goldman BS, Scully HE, Marliss EB: Hormonal and metabolic responses during coronary artery bypass surgery: Role of infused glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:1010 – 8.
- [139] Stanley WC, Chandler MP: Energy metabolism in the normal and failing heart: Potential for therapeutic interventions. *Heart Fail Rev* 2002; 7:115–30 29. Korvald C, Elvenes OP, Myrmel T: Myocardial substrate metabolism influences left ventricular energetics in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278:H1345–51.
- [140] Opie LH, Owen P, Riemersma RA: Relative rates of oxidation of glucose and free fatty acids by ischaemic and non-ischaemic myocardium after coronary artery ligation in the dog. *Eur J Clin Invest* 1973; 3:419 –35.
- [141] Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ: Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: An overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997; 96:1152– 6.
- [142] Depre C1, Vanoverschelde JL, Taegtmeyer H. Glucose for the heart. *Circulation*. 1999 Feb 2;99(4):578-88.

- [143] Tian R, Abel ED: Responses of GLUT4-deficient hearts to ischemia underscore the importance of glycolysis. *Circulation* 2001; 103:2961–6.
- [144] Liu Q, Docherty JC, Rendell JC, Clanachan AS, Lopaschuk GD: High levels of fatty acids delay the recovery of intracellular pH and cardiac efficiency in post-ischemic hearts by inhibiting glucose oxidation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:718 –25.
- [145] Jeremy RW, Koretsune Y, Marban E, Becker LC: Relation between glycolysis and calcium homeostasis in postischemic myocardium. *Circ Res* 1992; 70:1180 –90.
- [146] Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD: Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005; 85:1093–129).
- [147] JONASSEN AK, SACK MN, MJOS OD, et al. Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-surviving signalling. *Circ Res* 2001; 89:1191-8.
- [148] SCHRICKER T, CARVALHO G. Pro: Tight perioperative glycemic control. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19:684-8.
- [149] SARTORI C, THALMANN S, JAYET PY, et al. Insuline, monoxyde d'azote et système nerveux sympathique: au carrefour de l'homéostasie métabolique et cardiovasculaire. *Rev Méd Suisse Rom* 2004; 124:635-8.

- [150] THALMANN S, JAYET PY, DUPLAIN H, et al. Le NO, un régulateur majeur de l'homéostasie glucidique et cardio-vasculaire. Rev Méd Suisse Rom 2004; 124:639-41.
- [151] Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, et al. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. Circulation 2004; 109:1497-1502
- [152] Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous Insulin Infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125:1007-21
- [153] Ouattara A, Lecomte P, Le Manach Y, et al. Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. Anesthesiology 2005 (in press)
- [154] Lazar HL, Chipkin SR, Philippides G, et al. Glucose-insulin-potassium solutions improve outcomes in diabetics who have coronary artery operations. Ann Thorac Surg 2000; 70:145-50
- [155] Rassias AJ, Marrin CAS, Arruda J, Whalen PK, Beach M, Yeager MP: Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. Anesth Analg 1999; 88:1011-6

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- **Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.**
- **Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.**
- **Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.**
- **Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.**
- **Les médecins seront mes frères.**
- **Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.**
- **Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.**
- **Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.**
- **Je m'y engage librement et sur mon honneur.**

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .

**تأثير مستويات السكر في الدم أثناء العملية
على معدلات الإعتلال والوفيات في جراحة القلب
(بصدد 95 حالة)**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة : هبة الحجولي زوجة عينوش

المزودة في : 04 دجنبر 1990 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية : مستويات السكر في الدم - مقاومة الأنسولين - جراحة القلب.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد : عبد الواحد بايت
مشرف	أستاذ في الإنعاش والتخدير
أعضاء	السيد : عبد الدايم حاتم الغضبان
	أستاذ في الإنعاش والتخدير
	السيد : مصطفى بنصغير
	أستاذ في الإنعاش والتخدير
ضيف شرف	السيد : خليل أبو العلاء
	أستاذ في الإنعاش والتخدير
	السيدة : نزهة أودغيري
	أستاذة في الإنعاش والتخدير
	السيد : نوفل الدغمي
	أستاذ مساعد في الإنعاش والتخدير