



HAL
open science

Équilibre glycémique après arrêt cardio-respiratoire : comparaison de deux protocoles d'insulinothérapie

Diégo Lavalette

► **To cite this version:**

Diégo Lavalette. Équilibre glycémique après arrêt cardio-respiratoire : comparaison de deux protocoles d'insulinothérapie. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02418765

HAL Id: dumas-02418765

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02418765>

Submitted on 19 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2018-2019

ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE APRÈS ARRÊT CARDIO-RESPIRATOIRE :
COMPARAISON DE DEUX PROTOCOLES D'INSULINOTHÉRAPIE.

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Diégo LAVALETTE

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le : 20/12/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Pr PAYEN Jean François

Membres :

M. le Dr DURAND Michel (Directeur de thèse)

M. le Pr BOUZAT Pierre

M. le Pr BENHAMOU Pierre Yves

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2018-2019

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologie Cytologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CANALI-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stéphan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Collin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDEN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAENAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	EMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBLOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémo - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Vronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STABL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérard	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUT Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Remerciements

Aux membres du jury

Au Pr Jean François Payen : Merci tout d'abord de me faire l'honneur de présider ce jury. Et merci de m'avoir accepté parmi les internes DESAR sans quoi je ne prendrais pas plaisir à exercer ce formidable métier aujourd'hui. Merci de ce que vous faites pour nous.

Au Dr Michel Durand : D'abord merci pour tout ce que tu as su m'apporter, tant pour ce travail de thèse que dans ma formation d'interne. Tu sais doser à merveille autorité, bienveillance et pédagogie. Ce fut un honneur d'avoir été ton « élève ». Ce travail de thèse n'aurait su aboutir sans ton oeil avisé et ta supervision (sans compter l'aide précieuse pour les statistiques et les multiples relectures !).

Merci encore mille fois pour tout Michel.

Au Pr Pierre Bouzat : je crois que je n'aurais pu imaginer meilleure conclusion à mon internat que celle qui consistait à travailler avec toi. Tu as l'art de mettre en confiance et de superviser avec suffisamment de distance pour nous faire gagner en autonomie et en assurance. J'ai beaucoup apprécié l'homme derrière le médecin. C'était un plaisir de débiter une journée avec une petite blague bien sentie de bon matin. Merci encore.

Au Pr Pierre Yves Benhamou : Merci de me faire l'honneur de venir juger de ce travail et de m'éclairer de vos lanternes concernant ce vaste sujet. Ce n'est pas sans une certaine pudeur que je vous confie ce travail à juger. J'espère qu'il saura vous plaire.

A MA FAMILLE :

A ma mère : Comment ne pas commencer par le commencement... non seulement je ne serais pas là sans toi aujourd'hui, mais moins trivialement je ne serais certainement pas l'homme que je suis devenu, sans toi. Tu as su tout faire, tout vaincre, tout encaisser pour laisser à tes enfants la possibilité, un jour, de choisir leurs destins. J'espère avoir hérité ne serait-ce que d'un quart de ton courage et de ta force; alors je saurai que rien ne pourra m'arrêter. Merci pour tout, merci pour nous...

A mes frères et sœurs : parce que seul, on va plus vite, mais qu'à plusieurs on va plus loin... Je suis extrêmement fier de nos parcours respectifs. Je vous aime.

Mina : Pour avoir su dispenser toute ta sagesse et tes bons conseils quand j'apprenais à devenir un homme.

Carine : Pour m'avoir enseigné que l'adage « loin des yeux, loin du cœur » est une connerie.

Tan' : Pour démontrer au monde entier que la bonté est de ce monde. Ta grandeur d'âme est incommensurable. J'espère que je saurai être un aussi bon père que tu l'es.

Ptit Lu : Je crois que ce qui nous unit est indescriptible... 18 ans passés dans la tête l'un de l'autre... impossible de mettre des mots là dessus.

Aux pièces rapportées : (par ordre d'apparition...)

Laura, Céline, Sylvain : Quel bonheur de vous avoir parmi nous. Vous avez clairement contribué à l'agrandissement de la famille et c'est grâce à vous que nos réunions de famille sont ce qu'elles sont. Merci d'être vous.

A mes neveux et nièces : Nathan, Joshua, Owen, Noah, Evann, Jules, Morgane, Mathis et Lilly. J'espère que votre cousine à venir sera aussi cool que vous !

A Pilpoil : Merci d'avoir été un père, un grand frère et un ami quand j'en ai eu le plus besoin.

A mes oncles - tantes et cousins-cousines : Alain, Jos', Kiki, Noëlle, Jean-Paul, Régis, Valérie, Arnaud, Nath et tous les descendants directs ! Merci de peupler mon monde.

A ma belle famille : (Martine, Jacques, Jean Chri, Melvina, Dephine, Lionel, les enfants et sans oublier la tribu Benhamiche !) Merci de m'avoir accueilli comme vous l'avez fait. Votre bonté et votre générosité sont un vrai bonheur. J'ai beaucoup de chance de vous avoir.

AUX AMIS

Aux bitch boy's : Ciol (l'homme... le vrai, même s'il passe le plus clair de son temps libre en collant...), Romain (la D4 n'aurait pas été la même sans mon voisin de bureau préféré, l'homme qui siestait sur commande !), Papass (mon copain noir, je te souhaite de diagnostiquer un jour un glucagonome, juste pour le fun!) et Virone (le seul à avoir osé sortir des jupons de sa mère ... nous on y reste! dans les jupons de ta mère !). Parce qu'on aura su être vraiment très très cons pendant de nombreuses années. Si on avait été payé au nombre de fois où on préférerait jouer à la coinche plutôt que d'aller en cours, je crois qu'on serait millionnaires... Merci pour tous ces souvenirs.

Aux copains de l'externat : Moumoune, Bruno, Cevdet, Yoann, Junior, Ben, Dan, Léo, Zed, Sofiane, Edouard, Julie K, Les Grinetes, Lison (meilleur plongeur) et toute la clique... On pourra pas dire qu'on s'est pas marré.

Aux copains de l'internat et tout son lot de rencontres du troisième type.

A ceux qui persistent et signent :

Aux collocs : Probablement l'une des plus belle période de ma vie. Marie (la meilleure amie qu'on puisse imaginer avoir. adaptée en toute circonstance, une tout terrain de l'amitié), Coline (la folie douce de la colloc, la « raisonnée »), Noé (ou comment pousser l'empathie à son paroxysme, merci pour mon cadeau d'anniversaire à la colloc!), Astrid (la rigueur au service de la bonne ambiance, une maîtrise parfaite de la salsa en étant bourrée), Ludo (je crois que je n'aurais pas pu trouver meilleur binôme dans cette aventure qu'est l'internat, t'es vraiment trop coquin !), Florence (qui m'a laissé entendre que le DESAR c'était vraiment au dessus ! Ton amour pour la bière est tellement beau...) ,Blo (le diagnostic de myélogramme sur scintigraphie restera à jamais une prouesse à mes yeux !), Renaud, Boulzi (comment une fille aussi petite peut-elle ronfler aussi fort ???). On pourrait même ajouter ce bon vieux Bandeiro. Le frigibière, La malle à bar, les soirées à la maison.

Aux copains coquins : Champiotte, Martin, Jess, Nico, Baptiste, Phiphi la punchline, Max (qui a inventé le lit-couloir), Amélie JSA, Harold.

A Jean Luc (on se comprend), Cha et Rose.

Aux copains - copines du Hand et à sa troisième mi-temps (qui compte toujours plus de personnes qu'aux deux premières...)

Aux différentes équipes médicales et paramédicales avec qui j'ai eu le plaisir de travailler pendant cet internat (B5 chambé, les urgences, la réa neuro, la réa 9, la RPC, la réa chambé, le PU, Voiron et la Mut').

A John, qui m'a donné les moyens d'arriver à mes fins. Merci pour ta confiance. Et aux différents membres de la médifamille.

Aux co-internes avec qui j'ai eu plaisir à travailler. A toi de voir si tu en fais partie, j'ai la flemme de rechercher tous les noms.

A mes deux barmen préférés : Micka et François

Au café, sans qui je n'aurais jamais pu arriver où je suis aujourd'hui...

Et bien sûr à toi. Toi dont la rencontre a marqué le commencement de ma vie. Ta bienveillance envers moi n'a d'égale que l'amour que je te porte. Je ne saurai que trop te remercier pour tout ce que tu as fait, fais et feras pour nous. Nos voyages sont à chaque fois l'occasion de renforcer nos liens et le quotidien avec toi ne fait que renforcer mes envies d'encore. Je n'aurai pu imaginer meilleure partenaire pour m'accompagner dans la vie. J'ai tellement hate de commencer ce nouveau « voyage » avec toi.

Enfin à toi, dont je ne connais pas encore les traits mais qui, j'en suis sûr, va changer ma vie à tout jamais.

Introduction

Dans les suites d'un arrêt cardio-respiratoire (ACR), le syndrome d'ischémie-reperfusion, faisant suite au retour d'une activité circulatoire spontanée (RACS), est responsable de nombreuses modifications de l'homéostasie.

En plus de l'étiologie initiale de l'ACR, de nombreux paramètres clinico-biologiques vont déterminer le pronostic de ces malades. L'une des issues les plus déterminantes en post-ACR est notamment le pronostic neurologique, qui se trouve être le plus touché chez ces patients.

En effet, deux tiers des décès dans les suites d'un ACR sont en lien avec une complication neurologique (principalement mort encéphalique ou Limitation et Arrêt des Thérapeutiques Actives dans le cadre d'un pronostic neurologique trop sombre).

L'on sait qu'un des facteurs participant aux Agressions Cérébrales Secondaires d'Origine Systémique (ACSOS) est la glycémie. Or, de nombreuses perturbations viennent rendre difficile la régulation glycémique chez ces malades :

Le **syndrome d'ischémie reperfusion** ainsi que le **syndrome de réponse inflammatoire systémique**, qui suivent le RACS, vont perturber l'équilibre glycémique; en diminuant notamment la sensibilité des organes cibles à l'insuline (endogène et de synthèse).

Le **stress de l'organisme**, dans ce contexte, ainsi que l'**usage de catécholamines** lors de la prise en charge de ces malades vont également perturber cet équilibre, en augmentant la production endogène de glucose.

Enfin, le contrôle ciblé de température (avec un objectif de température corporelle compris entre 33 et 36°C) justifié dans la prise en charge de ces patients va également modifier cet équilibre précaire : en diminuant la consommation basale de glucose de l'organisme et en diminuant encore la sensibilité des organes cibles à l'insuline.

Une étude récente a ainsi mis en évidence des similitudes entre la fonction pancréatique endocrine des patients en soins critiques et celle des malades atteints de diabète de type 2. ⁶

Pourtant, il existe une association forte entre hyperglycémie au cours des 36 premières heures suivant un ACR et la mortalité de ces malades. ^{4,7,9,11}. Non seulement faut-il limiter au maximum les épisodes d'hyperglycémie ¹¹ et d'hypoglycémie ^{9,11}, mais de récentes études ont montré que la variabilité glycémique était elle-même associée à une surmortalité et un moins bon pronostic neurologique ^{4,9,12,13}.

Enfin, des données prouvent qu'un contrôle trop strict de la glycémie, avec des objectifs de glycémie trop bas (entre 4,5 et 6,0 mmol/l), est responsable d'une surmortalité à 90 jours ^{5,9,11,13}.

Il semble dès lors indispensable et urgent de trouver un protocole de gestion de la glycémie qui réponde au mieux aux singularités de nos malades pris en charge dans les suites d'un ACR ¹¹. Un protocole qui tienne compte des différences inter-individuelles mais également des nombreux changements qui vont s'opérer au sein d'un même patient au cours du temps.

Nous allons ainsi comparer l'usage d'un système de gestion de l'équilibre glycémique « intelligent », le Space glucoseControl® de B Braun, avec le protocole usuel d'insulinothérapie du service de Réanimation Cardiovasculaire et Thoracique, pour les patients ayant présenté un ACR.

Matériel et Méthode

Design de l'étude

Nous avons procédé à une étude de cohorte rétrospective, monocentrique, dont le but était de comparer deux méthodes de régulation de la glycémie, chez des patients hospitalisés dans les suites d'un ACR récupéré.

Population et objectifs de l'étude

La population étudiée correspond à l'intégralité des patients ayant été admis dans l'unité de Réanimation Cardiovasculaire et Thoracique (RCVT) du CHU Grenoble Alpes, dans les suites d'un ACR récupéré, durant la période du 1er Janvier 2014 au 31 Décembre 2017.

Pour chacun de ces patients, différentes valeurs cliniques et/ou biologiques ont été récupérées à partir des dossiers cliniques et des données enregistrées par la feuille de réanimation informatisée (Clinisoft, General Electric) .

L'**objectif principal** de l'étude est de comparer l'efficacité de deux méthodes de régulation glycémique après ACR :

- Le protocole d'insulinothérapie du service, dit « protocole Standard », qui associe des glycémies régulières (toutes les quatre heures) avec des doses fixes d'insuline, en fonction de la glycémie.
- L'insulinothérapie gérée par le système Space GlucoseControl (SGC) de B Braun®.

Les modalités du protocole dit « Standard » sont les suivantes :

1 UI/h pour des glycémies comprises entre 7 et 9 mmol/l

2 UI/h pour des glycémies comprises entre 9 et 11 mmol/l

3 UI/h pour des glycémies comprises entre 11 et 13 mmol/l

4 UI/h pour des glycémies comprises entre 13 et 15 mmol/l

5 UI/h pour des glycémies comprises entre 15 et 20 mmol/l

6 UI/h pour les glycémies supérieures à 20 mmol/l

Les **objectifs secondaires** de l'étude sont :

- La recherche de critères prédictifs de mortalité en post ACR.
- L'impact de la glycémie, de la dose d'insuline et de la technique du protocole d'insulinothérapie sur le pronostic en post ACR

Paramètres étudiés et Mesures

Pour chaque patient hospitalisé dans les suites d'un ACR, nous avons recueilli les données suivantes au cours des 72 premières heures d'hospitalisation :

- Type de protocole : (répartition binaire). SGC ou protocole Standard.
- Age.
- Sexe.
- Score IGS 2.
- Nombre de jours de réanimation.
- Devenir du patient à sa sortie du service de RCVT (Réparti comme suit : décédé, Limitation et Arrêt des Thérapeutiques Actives, mort encéphalique, conscient).

- Nombre de jours de ventilation mécanique.
- Durée du No Flow, en minutes.
- Durée du Low Flow, en minutes.
- Rythme chocable ou non lors de la prise en charge de l'ACR.
- Cause de l'ACR (lorsque celle-ci était connue).
- Complications : insuffisance rénale, pneumopathie, état de choc.
- Assistance : Circulation extra-corporelle, Contrepulsion par ballonnet intra-aortique.
- Insuline cumulée au cours des 72 premières heures.
- Dose cumulée d'insuline à J1.
- Dose cumulée d'insuline à J2.
- Dose cumulée d'insuline à J3.
- Quantité moyenne d'insuline par jour, sur les trois jours.
- Glycémie moyenne sur les trois jours.
- Glycémie minimale au cours des trois jours.
- Glycémie maximale au cours des trois jours.
- Glycémie moyenne au cours de J1.
- Glycémie moyenne au cours de J2.
- Glycémie moyenne au cours de J3.
- Variabilité de la glycémie, estimée par l'écart-type de la glycémie à J1.
- Nombre de glycémies par jour pour J1, J2 et J3.

Les valeurs moyennes de glycémie ont été obtenues après extraction de l'ensemble des glycémies prélevées sur chacun des patients au cours des 72 premières heures d'hospitalisation.

A noter : tous les patients recevaient une hydratation par un serum glucosé à 5%, avec un apport de 75 g de glucose par jour.

Analyses statistiques

Les données sont présentées en moyenne \pm écart-type, ou pourcentage. Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées par test T pour les données qualitatives et par test du CHI-2 pour les données quantitatives. Une régression logistique a été utilisée pour rechercher les données indépendantes associées à la mortalité. Les valeurs prédictives du décès, de la glycémie et de la dose d'insuline à J1, J2 et J3, de la variabilité de la glycémie à J1 et du protocole d'insulinothérapie, ont été étudiées par régression logistique. Les valeurs prédictives de la mortalité, de la glycémie moyenne à J1 et J2, de sa variabilité à J1 et de la dose d'insuline à J1 et J2, ont été recherchées par calcul de l'aire sous la courbe ROC. L'analyse statistique a été réalisée via le logiciel MEDCALC, version 15.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

Résultats

260 patients ont ainsi été hospitalisés dans le service de Réanimation Cardiovasculaire et Thoracique, dans les suites d'un ACR récupéré, entre le 1er Janvier 2014 et le 31 Décembre 2017.

Parmi ces 260 patients, 72 ont bénéficié d'une régulation glycémique via le Space GlucoseControl[®] et 188 ont bénéficié du protocole d'insulinothérapie du service, dit « Standard ».

Parmi ces 260 patients :

109 sont sortis conscients de réanimation.

151 sont décédés au cours de leur hospitalisation en réanimation.

Parmi ces 151 décès :

- 63 (41,8%) étaient survenus suite à une décision de LATA dans un contexte de pronostic neurologique défavorable après ,en moyenne, $8,4 \pm 5,9$ jours de réanimation.
- 27 (17,8%) étaient en mort encéphalique.
- 61 (40,4%) sont décédés d'une cause autre.

109 patients ont présenté un tableau d'insuffisance rénale aiguë au cours de leur séjour en RCVT.

143 patients (55%) présentaient un rythme chocable lors de leur prise en charge initiale.

L'âge moyen était de 59 ± 15 ans et la répartition homme-femme était respectivement de 76 % et 24 %.

Dose cumulée d'insuline à J1

La dose cumulée d'insuline au cours des premières 24 heures était significativement plus élevée dans le groupe SGC. On note en effet une moyenne à $41,8 \pm 55,2$ UI d'insuline contre $24,5 \pm 19,5$ UI d'insuline dans le groupe standard pour la même période. (p value = 0,0002).

Dose cumulée d'insuline à J2

Pour la période allant de la 24ème à la 48ème heure d'hospitalisation, le constat est identique.

En effet, la quantité moyenne d'insuline délivrée au cours de cette période était significativement plus élevée dans le groupe SGC, avec $34,3 \pm 61,4$ UI d'insuline contre $16,1 \pm 15,1$ UI d'insuline dans le groupe Standard (p value = 0,0017).

Dose cumulée d'insuline à J3

De la 48ème à la 72ème heure d'hospitalisation, le constat est le même :

Il a été donné $30,4 \pm 26,8$ UI d'insuline dans le groupe SGC contre $18,8 \pm 14,3$ UI d'insuline dans le groupe Standard (p value = 0,0035).

Dose cumulée d'insuline sur 72 heures

Au cours des trois premiers jours d'hospitalisation, on note une administration d'insuline nettement plus importante dans le groupe SGC par rapport au groupe Standard. En effet, les patients SGC se sont vus administrer plus du double de la quantité d'insuline sur trois jours par rapport aux patients du protocole standard. ($87,7 \pm 112,6$ UI contre $42,9 \pm 38,6$ UI respectivement, $p \text{ value} < 0,0001$)

On obtient le même résultat concernant la quantité moyenne d'insuline délivrée par jour, sur trois jours. La moyenne était de $37,4 \pm 54,5$ UI d'insuline par jour dans le groupe SGC, contre $19,9 \pm 15,0$ UI d'insuline par jour dans le groupe Standard ($p \text{ value} < 0,0001$).

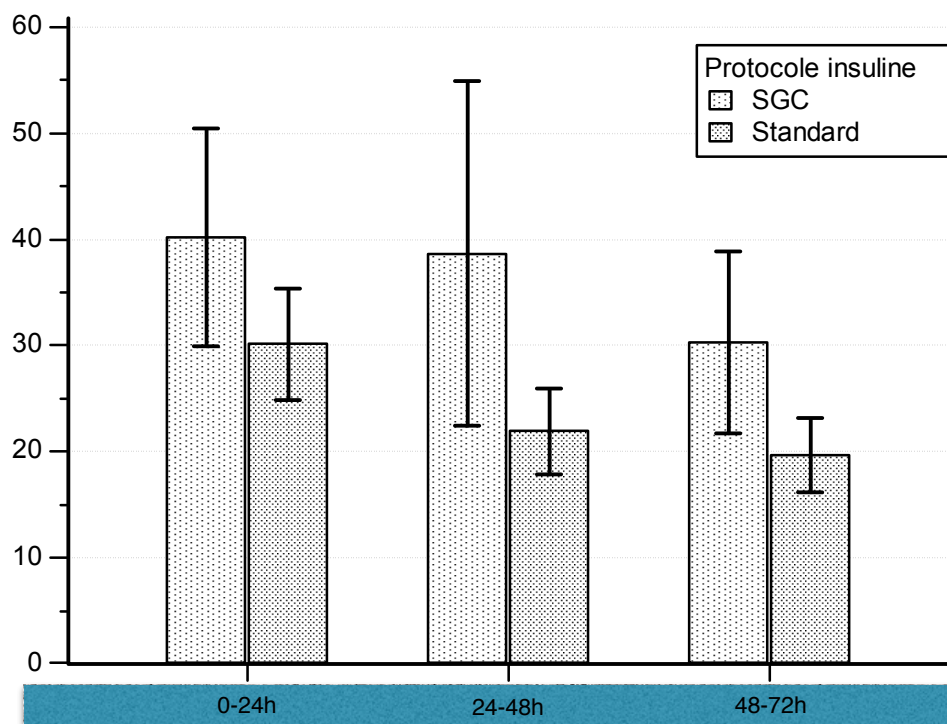


Fig 1. Comparaison des doses d'insuline (en UI) en fonction du groupe et du délai depuis l'admission en RCVT

Contrôle glycémique

Glycémie maximale et minimale :

Il n'a pas été noté de différence statistiquement significative entre les 2 groupes (SGC et Standard) selon que l'on regarde les glycémies maximales au cours de l'hospitalisation ($15,2 \pm 4,7$ et $13,9 \pm 5,5$ mmol/L respectivement pour les groupes SGC et Standard, p value = 0,083) ou bien les glycémies minimales ($5,1 \pm 3,0$ et $5,5 \pm 3,4$ mmol/L respectivement pour les groupes SGC et Standard, p value = 0,3651).

Glycémie moyenne à J1 :

On ne note pas de différence significative entre les deux groupes concernant les glycémies moyennes des 24 premières heures :

$9,6 \pm 3,1$ mmol/L dans le groupe SGC et $9,4 \pm 3,6$ mmol/L dans le groupe Standard, p value = 0,106

Glycémie moyenne à J2 :

Même constat pour les glycémies moyennes de la 24ème à la 48ème heure :

$7,1 \pm 1,5$ mmol/L dans le groupe SGC et $7,1 \pm 1,3$ mmol/L dans le groupe Standard, p value = 0,89.

Glycémie moyenne à J3 :

Même constat pour les glycémies moyennes de la 48ème à la 72ème heure.

La moyenne des glycémies du groupe SGC est de $6,9 \pm 1,2$ mmol/L, pour une moyenne de $7,2 \pm 1,5$ mmol/L dans le groupe Standard. (p value = 0,22)

Glycémie moyenne sur 3 jours :

On ne note pas de différence significative entre les deux groupes.

La glycémie moyenne sur trois jours du groupe SGC était de $8,6 \pm 2,6$ mmol/L, contre $8,7 \pm 3,4$ mmol/L dans le groupe Standard. (p value = 0,78)

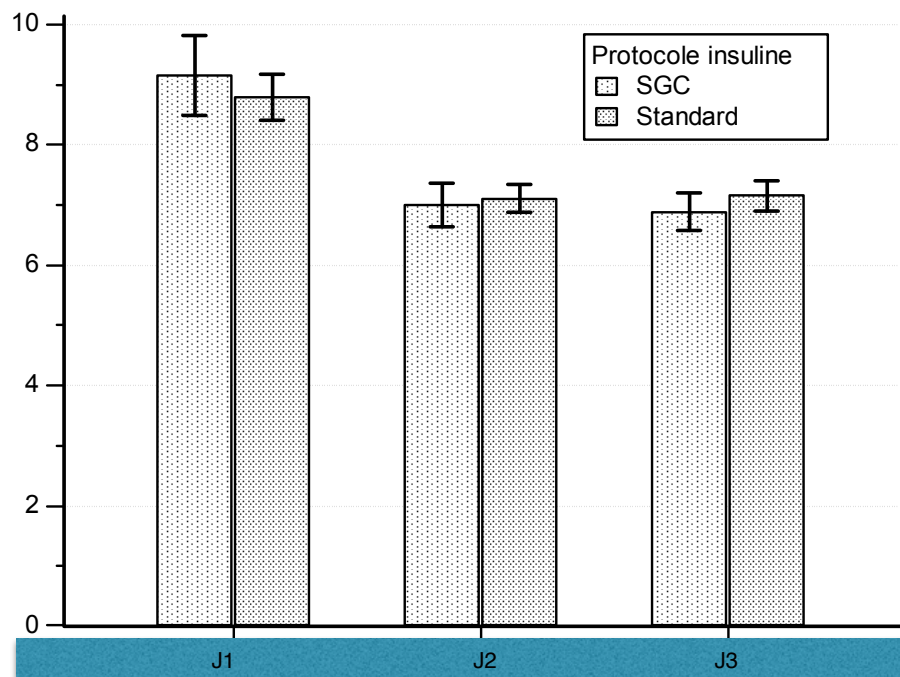


Fig 2. Comparaison des glycémies moyennes en fonction du groupe (SGC ou Standard) à J1, J2 et J3

Charge de travail / nombre de glycémies par jour.

Dans les 24 premières heures :

Le nombre moyen de glycémies effectuées au cours des premières 24 heures était de $13,3 \pm 3,7$ dans le groupe SGC contre $9,1 \pm 3,5$ dans le groupe Standard. (p value < 0,0001)

Entre la 24ème et la 48ème heure :

On note une moyenne de $9,3 \pm 3,7$ glycémies dans le groupe SGC contre $7,3 \pm 2,7$ dans le groupe Standard pour cette période. (p value < 0,0001)

Entre la 48ème et la 72ème heure :

Même constat pour le troisième jour, on note une moyenne de $7,6 \pm 3,6$ glycémies dans le groupe SGC contre $6,1 \pm 2,8$ dans le groupe Standard. (p value = 0,0035)

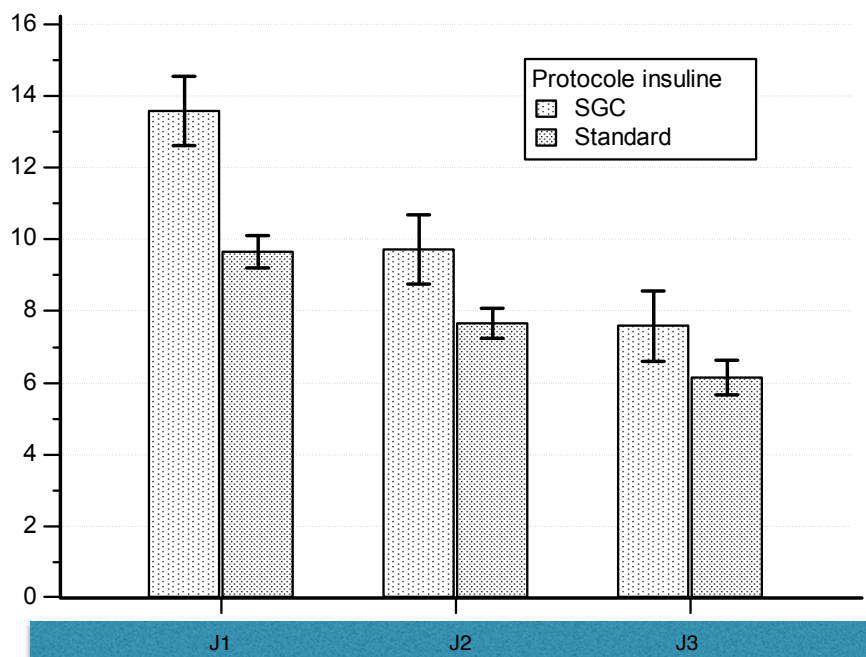


Fig 3. Comparaison du nombre moyen de glycémies par jour, en fonction du groupe (SGC ou Standard) à J1, J2 et J3.

Comparaison des deux groupes

Il n'a pas été noté de différence entre les deux groupes, ni pour l'âge ($57,4 \pm 14,8$ et $59,8 \pm 15,4$ ans, respectivement pour le groupe SGC et le groupe Standard, p value = 0,2651), ni pour le score IGS 2 ($64,9 \pm 18,2$ et $66,5 \pm 18,1$, respectivement pour le groupe SGC et le groupe Standard, p value = 0,5107).

On ne note également pas de différence dans la durée moyenne du Low Flow en fonction des groupes ($30,7 \pm 26,4$ et $32 \pm 30,4$ minutes, respectivement pour le groupe SGC et le groupe Standard, p value = 0,7505).

Les deux groupes sont comparables pour la variable rythme chocable, avec 62,5% de rythme chocable dans le groupe SGC et 52,1% dans le groupe Standard (p value = 0,103).

On ne notait pas de différence entre les deux groupes concernant la survenue d'un choc (p value = 0,076), d'une insuffisance rénale (p value = 0,085) ou d'une pneumopathie (p value = 0,135).

Nous n'avons pas trouvé, dans cette étude, de différence statistique en terme de mortalité selon le mode de régulation glycémique choisi. p value = 0,61.

Le choix du protocole d'insuline ne modifiait pas la variabilité glycémique, qui était de $3,1 \pm 1,5$ dans le groupe SGC, contre $2,9 \pm 2,7$ mmol/L dans le groupe standard (p = 0,59).

Facteurs de risque de mortalité

Chez les patients n'ayant pas survécu, le score IGS 2 moyen était significativement plus élevé. ($73,3 \pm 15,5$ et $56,3 \pm 16,8$, respectivement pour les patients décédés et ceux ayant survécu, p value $< 0,0001$)

La durée du Low Flow était significativement plus courte dans le groupe des patients ayant survécu comparée à celle des patients n'ayant pas survécu ($22,7 \pm 24,5$ et $37,9 \pm 30,7$ minutes respectivement, p value = $0,022$).

En analyse multivariée, on note une corrélation entre rythme non chocable et mortalité (p value $< 0,0001$).

Les ACR de cause coronarienne semblaient être de meilleur pronostic, puisque l'on notait une mortalité plus faible lorsque l'on effectuait l'analyse en sous groupe (p value = $0,012$).

Il existait une différence en terme de quantité d'insuline reçue au cours des premières 24 heures en fonction du devenir « vivant/ décédé ». En effet, la population de patients n'ayant pas survécu avait reçu une quantité plus importante d'insuline au cours des premières 24 heures ($35,2 \pm 41$ UI contre $21,1 \pm 18,7$ UI pour les patients ayant survécu, p value = $0,0011$).

Le constat est identique pour le deuxième jour d'hospitalisation : $27,3 \pm 46,6$ UI contre $14,7 \pm 17,7$ (p value = $0,020$).

Pour le troisième jour, la corrélation n'était pas significative. On note $25,6 \pm 22,3$ UI au cours de cette période pour les patients décédés, contre $18,9 \pm 16,3$ UI pour les patients ayant survécu. (p value = 0,083).

De même, la dose cumulée d'insuline sur trois jours était significativement plus élevée chez les patients n'ayant pas survécu : $66,4 \pm 83,2$ UI contre $39,9 \pm 42,9$ UI pour les patients ayant survécu. (p value = 0,0026)

Par ailleurs, la glycémie maximale était significativement plus élevée chez les patients qui décédaient ($15,1 \pm 5,5$ mmol/l contre $13,2 \pm 4,8$ mmol/l pour les patients qui survivent, p value = 0,0033). Il en était de même pour les glycémies minimales, significativement plus hautes chez les patients n'ayant pas survécu ($5,9 \pm 4,1$ mmol/l contre $4,6 \pm 1,1$ mmol/l pour les patients ayant survécu, p value = 0,0010)

Enfin, lorsque l'on comparait les glycémies moyennes de J1, J2 et J3, on s'apercevait que celles-ci étaient significativement plus élevées chez les patients qui ne survivaient pas.

Pour J1 : la glycémie moyenne des patients n'ayant pas survécu était de $10,2 \pm 4$ mmol/l contre $8,5 \pm 2,1$ mmol/l pour les patients ayant survécu. (p value = 0,0001)

Pour J2 : la glycémie moyenne des patients n'ayant pas survécu était de $7,5 \pm 1,5$ mmol/l contre $6,8 \pm 1,2$ mmol/l pour les patients ayant survécu. (p value = 0,0002)

Pour J3 : la glycémie moyenne des patients n'ayant pas survécu était de $7,3 \pm 1,4$ mmol/l contre $6,8 \pm 1,3$ mmol/l pour les patients ayant survécu. (p value = 0,0190)

La variabilité de la glycémie à J1 était plus élevée chez les patients décédés ($3,4 \pm 2,9$ contre $2,5 \pm 1,6$ mmol/L chez les survivants, p value = 0,01).

Les valeurs prédictives de la glycémie, de la dose cumulée d'insuline et de la variabilité de la glycémie à J1 étaient faibles, avec des AUC respectivement de 0,63, 0,64 et 0,62.

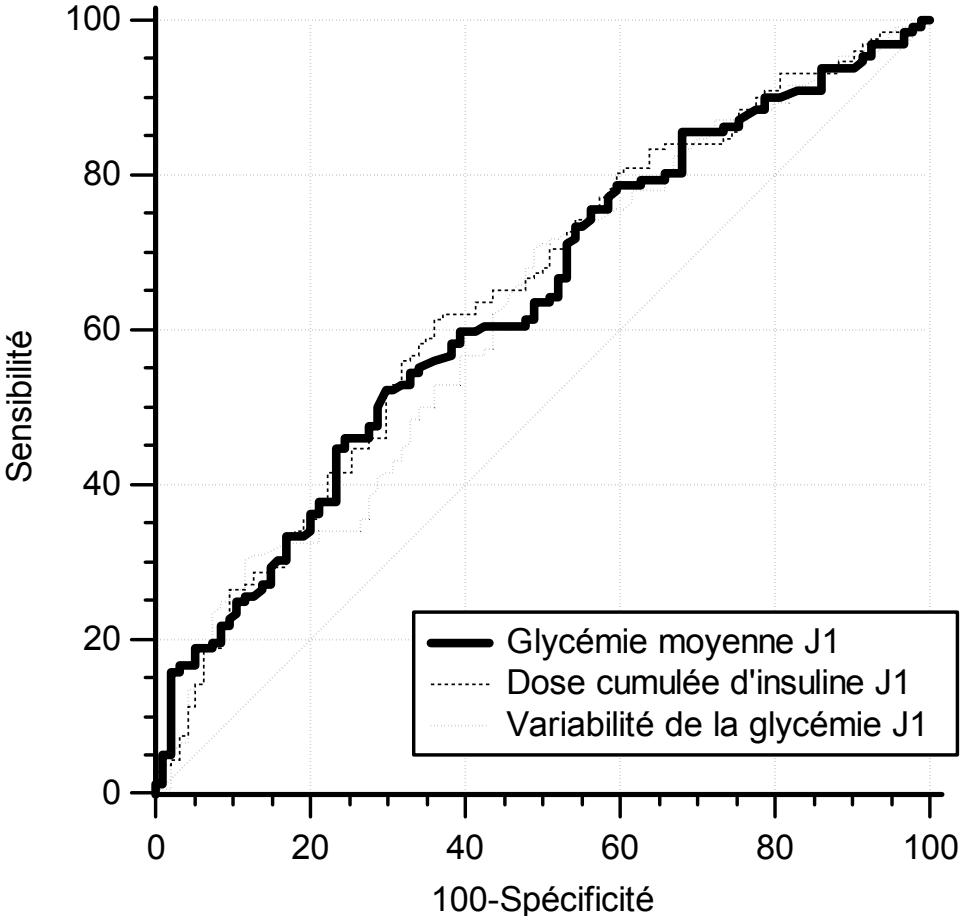


Fig 4. Courbe ROC pour les variables glycémie moyenne de J1, dose cumulée d'insuline à J1 et variabilité de la glycémie à J1.

Analyses multivariées

Afin de rechercher des facteurs indépendants de mortalité, nous avons réalisé plusieurs modèles de régression logistique, en incluant les variables suivantes, qui étaient associées significativement à la mortalité :

Rythme non chocable, durée de Low Flow et IGS 2.

Nous les avons ainsi associées avec les variables suivantes :

Glycémie moyenne J1, variabilité de la glycémie et dose d'insuline cumulée de J1.

Il en ressort que ces paramètres ne sont pas liés directement à la mortalité, en analyse multivariée.

Variable	Odds Ratio	Interval de confiance 95 %	P
Rythme non chocable	11,6996	5,1947 to 26,3503	<0,0001
Low flow minutes	1,0261	1,0119 to 1,0405	0,0003
IGS2	1,0592	1,0327 to 1,0864	<0,0001
Glycémie moyenne J1	1,1427	0,9775 to 1,3358	0,094

Fig 5. analyse multivariée pour la variable glycémie moyenne à J1.

Variable	Odds Ratio	Interval de confiance 95 %	P
Rythme non chocable	11,2950	4,9692 to 25,6734	<0,0001
Low flow minutes	1,0261	1,0122 to 1,0401	0,0002
IGS2	1,0613	1,0355 to 1,0879	<0,0001
Cumul J1	1,0139	0,9956 to 1,0325	0,138

Fig 6. analyse multivariée pour la variable cumul d'insuline à J1.

Discussion

Les résultats montrent que dans les suites d'un ACR, il existe une hyperglycémie et une insulino-résistance. L'hyperglycémie, la variabilité glycémique, ainsi que la dose d'insuline, étaient associées au pronostic en analyse univariée, mais ne l'étaient pas en analyse multivariée. L'hyperglycémie était ainsi plus le témoin de la gravité des patients qu'un facteur pronostic indépendant, et l'augmentation des doses d'insuline n'avait pas de caractère protecteur.

Avec le SGC, les patients recevaient en moyenne le double de la quantité d'insuline par rapport au protocole classique, sans qu'il n'y ait pour autant de différence significative dans les valeurs de glycémies (quelles qu'elles soient) au cours des trois premiers jours d'hospitalisation.

On ne notait pas non plus de supériorité du système SGC concernant la variabilité glycémique.

Cohérence interne

Bien qu'inégaux en terme de volume de patients, les groupes ne semblent pas avoir subi de biais de recrutement quelconque, puisque nos populations sont comparables pour l'âge, l'IGS 2, le low flow, le no flow, le type de rythme lors de la prise en charge (chocable ou non) et le profil glycémique.

Comparaison du système SGC avec le protocole Standard :

Nous avons pu trouver trois études utilisant le SGC dans la littérature. Une première étude monocentrique, portant sur 40 patients dans 2 centres différents retrouve un contrôle de la glycémie efficace avec des glycémies dans la cible dans 88 % des cas et très peu d'hypoglycémies (Amrein K et al, 2014). Dans une étude multicentrique plus récente ayant inclus 508 patients, le temps passé dans la cible de glycémie était de 83 % et 4 patients seulement ont présenté une hypoglycémie inférieure à 2,2 mmol/L (Blaha J et al, 2016). Ces deux études n'ont pas inclus de groupe contrôle ayant un contrôle standard de la glycémie. Une troisième étude randomisée incluant 79 patients, a comparé le SGC à un groupe contrôle utilisant le protocole de Yale (Goldberg PA et al, 2004) : cette étude retrouve un contrôle plus rapide et plus souvent dans la cible que le protocole standard (Xu B et al, 2017). Dans les deux premières études, les doses d'insuline par 24 heures étaient plus élevées que dans notre étude, 87 UI dans la première étude et 79 UI dans la deuxième. Par contre, les glycémies moyennes (6,9 mmol/L) étaient inférieures à celles retrouvées dans notre étude. Dans la troisième étude, les doses d'insuline étaient plus faibles (60 UI) avec des glycémies moyennes un peu supérieures aux études précédentes (7,8). Dans notre étude, les glycémies restaient plus élevées à J1 pour revenir dans la cible à partir de J2.

Le nombre de contrôles de la glycémie était d'environ 12 par jour dans les 3 études, ce qui est similaire à notre étude.

La charge de travail des soignants était plus importante pour les patients SGC puisque le nombre d'interventions humaines nécessaires par jour était significativement plus important.

Or, les recommandations émises d'après le travail de Ichai C et al en 2010, évoque un accord fort pour la prise en considération de la surcharge de travail des soignants lors de l'établissement d'un protocole de gestion de la glycémie. Il est également recommandé, d'après le même travail, d'éviter un contrôle trop strict de la glycémie.

Les limites de notre étude résident dans l'absence de définition claire concernant la « bonne » régulation glycémique. En effet, à l'heure actuelle, il n'existe pas de seuil pour définir l'hypoglycémie chez les patients en soins critiques. Par ailleurs, bien que les données de la science associent les hypoglycémies avec un sur-risque en terme de morbidité et mortalité, le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement élucidé. Il n'est ainsi pas exclu que l'explication de ce sur-risque réside plus dans le rebond glycémique qui s'ensuit, lors du traitement de l'hypoglycémie (entraînant la genèse de radicaux libres et l'induction apoptotique neuronale), que dans l'épisode hypoglycémique lui-même.^{12,13}

Hyperglycémie et morbidité/mortalité

L'hyperglycémie a été associée à un pronostic défavorable après arrêt cardiaque dans différentes études (Müllner M et al, 1997 ; Hermanides J et al, 2010 ; Ichai C et al, 2010 ; Nurmi J et al, 2012 ; Kim SH et al, 2015 ; Nolan JP et al, 2015 ; Borgquist O et al, 2017), mais ces études ne prenaient pas en compte les caractéristiques de l'ACR, notamment la durée du no-flow. Cette association entre hyperglycémie et mortalité était encore diminuée, dès lors que l'on prenait en compte la lactatémie, suggérant ainsi que la glycémie n'était pas un facteur indépendant de la gravité. (Kaukonen KM et al, 2014).

A l'inverse, dans une sous étude de TTM (Nielsen N et al, 2013) la glycémie était indépendamment associée au pronostic neurologique. Enfin, une étude sur un large registre d'ACR retrouve également le rôle indépendant de l'hyperglycémie comme facteur pronostic (Daviaud F et al, 2014).

Par ailleurs, une correction rapide de l'hyperglycémie a pu être associée à un meilleur pronostic dans les études de Woo JH et al en 2017, et de Kim SH et al en 2015.

Partant du principe qu'une glycémie élevée est associée à un mauvais pronostic, l'attitude du médecin réanimateur est d'essayer de normaliser la glycémie en utilisant de l'insuline. Cette attitude est recommandée en réanimation depuis les travaux de van den Berghe (van den Berghe G et al, 2001), même si elle demeure largement débattue.

Cependant, la valeur idéale de glycémie après ACR n'est pas connue. Dans les recommandations de l'AHA, aucune valeur précise n'est recommandée et il n'est pas sûr que les valeurs cibles soient les mêmes chez le patient diabétique et le patient non diabétique (Wang CH et al, 2016).

Les facteurs de risque de mortalité habituellement retrouvés après ACR^{9,10} sont également retrouvés dans notre étude : L'IGS 2, le caractère chocable du rythme et la durée de low flow ressortent comme étant des facteurs de risque de mortalité.

Dans notre étude, les glycémies (moyenne ou maximale) étaient associées à la mortalité en analyse univariée, mais ne l'étaient plus lorsque l'on prenait en compte les critères « durée de réanimation » et « rythme chocable » (caractéristiques connues pour être associées à la mortalité après ACR). Des résultats similaires sont retrouvés dans une autre étude (Ettleson MD et al, 2014).

Il n'y a, pour l'heure et à notre connaissance, pas de démonstration d'un lien causal direct entre hyperglycémie et mortalité, après un arrêt cardiaque (en l'absence d'étude prospective, randomisée comparant deux niveaux de glycémie après ACR). Enfin, la valeur de l'aire sous la

courbe ROC de la glycémie était basse dans notre étude, l'association entre glycémie et pronostic neurologique était donc faible, même en analyse univariée.

Variabilité glycémique

La variabilité de la glycémie est associée à un mauvais pronostic des patients en réanimation et après ACR (Hermanides J et al, 2010 ; Ichai C et al, 2010 ; Lee BK et al, 2013 ; Borgquist O et al, 2017 ;).

La variabilité de la glycémie était également associée au pronostic dans notre étude. Mais là encore, cette association disparaissait lorsque l'on prenait en compte les caractéristiques des patients.

Par ailleurs, le SGC n'a pas permis de diminuer significativement cette variabilité.

Pronostic neurologique

Les données concernant le niveau de glycémie idéale chez le patient cérébro-lésé sont imprécises. La valeur optimale de la glycémie chez le patient cérébro-lésé est mal connue et reste un phénomène complexe : l'hyperglycémie peut aggraver les lésions cérébrales (Bruno A et al, 1999 et Jeremitsky E et al, 2005). Chez le patient cérébro-lésé, les mécanismes de transport du glucose (dont le cerveau est très dépendant au niveau énergétique) peuvent être altérés et ainsi compromettre la fonction cérébrale, même en présence d'une glycémie apparemment normale.

La normalisation stricte de la glycémie après ACR a été associée à plus d'hypoglycémies, sans modification du pronostic neurologique (Oksanen T et al 2007). La survenue d'hypoglycémies lors du contrôle strict de la glycémie est également associée à un mauvais pronostic (Finfer S et al, 2012). L'apport de glucose au cours de la réanimation de l'arrêt cardiaque était associé à une aggravation du pronostic neurologique (Peng TJ et al, 2015).

Dans notre étude, il n'y a pas eu d'hypoglycémie, du fait probablement de l'insulinorésistance importante des patients.

Insulinorésistance :

Il ressort de notre étude que les patients les plus graves présentent un tableau d'insulinorésistance plus important que les patients dont l'issue est plus favorable.

Ces données sont également cohérentes avec la littérature.^{4,9,10,13}

Dans ce contexte, une glycémie élevée ou la nécessité de doses importantes d'insuline, sont plus le témoin de la gravité du tableau clinique qu'un critère de gravité en soi.

Dans leur travail publié en 2018, Chase et al évoquent l'apparition d'une insulino-résistance équivalente à un diabète de type 2, chez les patients en soins critiques, qu'ils expliquent par la diminution de la sécrétion d'insuline par le pancréas et une diminution de la sensibilité à l'insuline des organes cibles. Il existe normalement une relation hyperbolique entre sécrétion d'insuline et sensibilité à l'insuline. Or, dans le contexte d'un stress aigu, cette relation dysfonctionne : la sécrétion d'insuline apparaît comme insuffisante par rapport à la sensibilité des organes cibles au même instant « t ». Ce changement de relation est connu sous le terme de « réduction de l'index de disposition ».

Cette entité nosologique est également décrite dans le travail de C. Ichai et al en 2010 et l'établissement des recommandations internationales pour le contrôle glycémique chez le patient non diabétique en soins critiques. Est évoquée ainsi l'apparition d'un diabète dit « de stress » qui répond aux mêmes mécanismes physiopathologiques que le diabète de type 2.

Cette insulino-résistance a probablement été aggravée par l'utilisation d'une hypothermie. Il est habituellement admis que l'hypothermie aggrave l'insulino-résistance et majore le risque d'hyperglycémie (Sah Pri A et al, 2014). Ceci n'est pas retrouvé par tous les auteurs (Ettleson MD et al, 2014).

Limites de l'étude :

La principale limite de cette étude est son caractère rétrospectif et l'absence de randomisation du protocole de prise en charge de la glycémie. Cependant, les 2 groupes étaient comparables pour les principaux facteurs associés au pronostic (tel que l'âge, le low flow ou l'existence d'un rythme chocable). Du fait du caractère non randomisé, il n'est pas possible de faire la part entre le rôle de la glycémie et celui de son traitement (par insuline) dans l'établissement du pronostic. Enfin, la variabilité de la glycémie n'a été étudiée que par le biais de l'écart-type de la glycémie, ce qui peut être considéré comme insuffisant.

Conclusion

Le SGC n'a pas permis d'obtenir un meilleur contrôle glycémique chez les patients hospitalisés en RCVT dans les suites d'un ACR, que ce soit sur les valeurs de glycémies ou sur la variabilité glycémique.

D'après cette étude, nous pouvons conclure qu'il n'y avait pas de supériorité du SGC par rapport à un protocole Standard d'insulinothérapie dans la prise en charge de l'équilibre glycémique des patients ayant présenté un ACR. Ce système de régulation ne permet donc pas de diminuer la mortalité des patients pris en charge dans les suites d'un ACR.

Références bibliographiques :

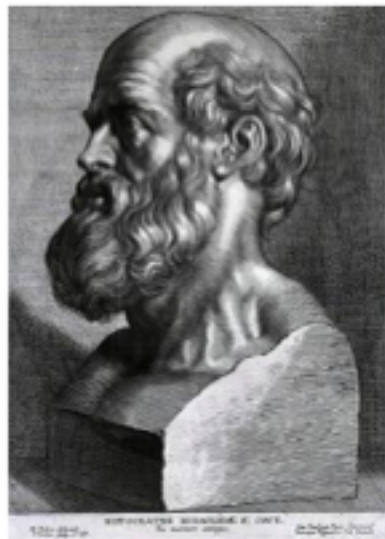
1. Daviaud F, Dumas F, Demars N, Geri G, Bouglé A, Morichau-Beauchant T, et al. Blood glucose level and outcome after cardiac arrest: insights from a large registry in the hypothermia era. *Intensive Care Med.* 2014 Jun;40(6):855–62.
2. Sekhon MS, Ainslie PN, Griesdale DE. Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: a “two-hit” model. *Critical Care* [Internet]. 2017 Dec [cited 2018 Nov 12];21(1). Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-017-1670-9>
3. Xu B, Jiang W, Wang C-Y, Weng L, Hu X-Y, Peng J-M, et al. Comparison of Space Glucose Control and Routine Glucose Management Protocol for Glycemic Control in Critically Ill Patients: A Prospective, Randomized Clinical Study. *Chinese Medical Journal.* 2017;130(17):2041.
4. Borgquist O, Wise MP, Nielsen N, Al-Subaie N, Cranshaw J, Cronberg T, et al. Dysglycemia, Glycemic Variability, and Outcome After Cardiac Arrest and Temperature Management at 33°C and 36°C*: *Critical Care Medicine.* 2017 Aug;45(8):1337–43.
5. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VRM, Deakin CD, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine 2015 guidelines for post-resuscitation care. *Intensive Care Medicine.* 2015 Dec;41(12):2039–56.
6. Chase JG, Desai T, Bohe J, Cnop M, De Block C, Gunst J, et al. Improving glycemic control in critically ill patients: personalized care to mimic the endocrine pancreas. *Critical Care* [Internet]. 2018 Dec [cited 2018 Nov 12];22(1). Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-018-2110-1>

7. Kim SH, Park KN, Choi SP, Kim Y-M, Kim HJ, Oh SH, et al. Time to reach target glucose level and outcome after cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Journal of Critical Care*. 2015 Dec;30(6):1204–9.
8. Uyttendaele V, Dickson JL, Shaw GM, Desai T, Chase JG. Untangling glycaemia and mortality in critical care. *Critical Care* [Internet]. 2017 Dec [cited 2018 Nov 12];21(1). Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-017-1725-y>
9. Lee BK, Lee HY, Jeung KW, Jung YH, Lee GS, You Y. Association of blood glucose variability with outcomes in comatose cardiac arrest survivors treated with therapeutic hypothermia. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2013 Mar;31(3):566–72.
10. Müllner M, Sterz F, Binder M, Schreiber W, Deimel A, Laggner AN. Blood glucose concentration after cardiopulmonary resuscitation influences functional neurological recovery in human cardiac arrest survivors. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1997 Apr;17(4):430–6.
11. Beiser DG, Carr GE, Edelson DP, Peberdy MA, Hoek TLV. Derangements in blood glucose following initial resuscitation from in-hospital cardiac arrest: A report from the national registry of cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2009 Jun;80(6):624–30.
12. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality*: *Critical Care Medicine*. 2010 Mar; 38(3):838–42.
13. Ichai C, Preiser J-C, Société Française d'Anesthésie-Réanimation, Société de Réanimation de langue Française, Experts group. International recommendations for glucose control in adult non diabetic critically ill patients. *Crit Care*. 2010;14(5):R166.
14. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: Post-Cardiac Arrest Care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010 Nov 2;122(18_suppl_3):S768–86.

15. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: Risk factors and outcomes*: *Critical Care Medicine*. 2007 Oct;35(10):2262–7.
16. Oksanen T, Skrifvars MB, Varpula T, Kuitunen A, Pettilä V, Nurmi J, et al. Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. *Intensive Care Medicine*. 2007 Nov 22;33(12):2093–100.
17. Müllner M, Sterz F, Binder M, Schreiber W, Deimel A, Laggner AN. Blood glucose concentration after cardiopulmonary resuscitation influences functional neurological recovery in human cardiac arrest survivors. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1997 Apr;17(4):430–6.
18. Nurmi J, Boyd J, Anttalainen N, Westerbacka J, Kuisma M. Early increase in blood glucose in patients resuscitated from out-of-hospital ventricular fibrillation predicts poor outcome. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):510–2.
19. Kaukonen K-M, Bailey M, Egi M, Orford N, Glassford NJ, Marik PE, et al. Stress hyperlactatemia modifies the relationship between stress hyperglycemia and outcome: a retrospective observational study. *Crit Care Med*. 2014 Jun;42(6):1379–85.
20. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013 Dec 5;369(23):2197–206.
21. Woo J-H, Lim YS, Yang HJ, Hyun SY, Cho JS, Kim JJ, et al. The Relationship Between the Decreased Rate of Initial Blood Glucose and Neurologic Outcomes in Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest Receiving Therapeutic Hypothermia. *Neurocrit Care*. 2017 Jun;26(3):402–10.
22. Ettleson MD, Arguello V, Wallia A, Arguelles L, Bernstein RA, Molitch ME. Hyperglycemia and insulin resistance in cardiac arrest patients treated with moderate hypothermia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):E2010-2014.

23. Peng TJ, Andersen LW, Saindon BZ, Giberson TA, Kim WY, Berg K, et al. The administration of dextrose during in-hospital cardiac arrest is associated with increased mortality and neurologic morbidity. *Crit Care*. 2015 Apr 10;19:160.
24. Wang C-H, Huang C-H, Chang W-T, Tsai M-S, Yu P-H, Wu Y-W, et al. Associations between blood glucose level and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest: a retrospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 24;15(1):118.
25. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1359–67.
26. Bruno A, Biller J, Adams HP, Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Neurology*. 1999 Jan 15;52(2):280–4.
27. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma*. 2005 Jan;58(1):47–50.
28. Sah Pri A, Chase JG, Pretty CG, Shaw GM, Preiser J-C, Vincent J-L, et al. Evolution of insulin sensitivity and its variability in out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) patients treated with hypothermia. *Crit Care*. 2014 Oct 28;18(5):586.
29. Amrein K, Kachel N, Fries H, Hovorka R, Pieber TR, Plank J, et al. Glucose control in intensive care: usability, efficacy and safety of Space GlucoseControl in two medical European intensive care units. *BMC Endocr Disord*. 2014 Jul 29;14:62.
30. Blaha J, Barteczko-Grajek B, Berezowicz P, Charvat J, Chvojka J, Grau T, et al. Space GlucoseControl system for blood glucose control in intensive care patients--a European multicentre observational study. *BMC Anesthesiol*. 2016 Jan 22;16:8.
31. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care*. 2004 Feb;27(2):461–7.

32. Xu B, Jiang W, Wang C-Y, Weng L, Hu X-Y, Peng J-M, et al. Comparison of Space Glucose Control and Routine Glucose Management Protocol for Glycemic Control in Critically Ill Patients: A Prospective, Randomized Clinical Study. *Chin Med J*. 2017 Sep 5;130(17):2041–9.
33. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1108–18.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

THÈSE SOUTENUE PAR : Diégo LAVALETTE

TITRE :

**ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE APRÈS ARRÊT CARDIO-RESPIRATOIRE :
COMPARAISON DE DEUX PROTOCOLES D'INSULINOTHÉRAPIE.**

CONCLUSION :

Le contrôle de la glycémie dans les suites d'un arrêt cardio-respiratoire (ACR) est un enjeu primordial. En effet, il existe une association entre hyperglycémie des 36 premières heures suivant un ACR et mortalité. De nombreux protocoles ont ainsi été étudiés afin de proposer la meilleure solution de gestion de la glycémie pour les patients en soins critiques.

Nous avons procédé à une étude de cohorte rétrospective, monocentrique, dont le but était de comparer deux méthodes de régulation de la glycémie chez des patients hospitalisés dans les suites d'un ACR récupéré : Le protocole d'insulinothérapie du service dit « standard » et un système informatisé, le Space glucoseControl (SGC) de B Braun®. La population étudiée correspondait à l'intégralité des patients ayant été admis dans l'unité de Réanimation Cardiovasculaire et Thoracique (RCVT) du CHU Grenoble Alpes, dans les suites d'un ACR récupéré, durant la période du 1er Janvier 2014 au 31 Décembre 2017. Différents paramètres (glycémie, quantité d'insuline administrée, devenir du malade) ont ainsi été extraits pour permettre la comparaison de ces deux protocoles à partir des données du système informatisé de la réanimation (Clinisoft).

Deux cent soixante patients ont ainsi été analysés entre le 1er Janvier 2014 et le 31 Décembre 2017. Les patients du groupe SGC recevaient environ le double de la quantité d'insuline en moyenne par rapport au groupe Standard ($37,4 \pm 54,5$ UI vs. $19,9 \pm 15,0$ UI d'insuline/j : p value < 0,0001). Pour autant il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour ce qui était des glycémies. Les glycémies maximales ($15,2 \pm 4,7$ vs. $13,9 \pm 5,5$ mmol/L respectivement pour les groupes SGC et Standard, p value = 0,083) et les glycémies minimales ($5,1 \pm 3,0$ vs. $5,5 \pm 3,4$ mmol/L, p value = 0,3651) n'étaient pas différentes. Les glycémies de J1 ($9,6 \pm 3,1$ mmol/L vs. $9,4 \pm 3,6$ mmol/L, p value = 0,106), J2 ($7,1 \pm 1,5$ mmol/L vs. $7,1 \pm 1,3$ mmol/L, p value = 0,89) et J3 ($6,9 \pm 1,2$ mmol/L vs. $7,2 \pm 1,5$ mmol/L, p value = 0,22) ne différaient pas entre les 2 groupes. Le nombre de glycémies prélevées était significativement supérieur dans le groupe SGC à J1 ($13,3 \pm 3,7$ vs. $9,1 \pm 3,5$: p value < 0,0001), J2 ($9,3 \pm 3,7$ vs. $7,3 \pm 2,7$: p value < 0,0001) et J3 ($7,6 \pm 3,6$ vs. $6,1 \pm 2,8$: p value = 0,0035). Une glycémie élevée au cours des 24 heures après l'ACR était un marqueur pronostic en analyse univariée mais pas en analyse multivariée.

Le SGC n'était pas supérieur au protocole d'insulinothérapie standard pour la régulation glycémique des patients admis dans la suite d'un ACR. La relation entre glycémie et mortalité après ACR n'a pas été retrouvée dans cette étude.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 11/12/18

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND

Pour le Président
et par délégation
—
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Jean François Payen

