

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



IMPACT DU CONTROLE GLYCEMIQUE SUR LE PRONOSTIC CHEZ LE TRAUMATISE CRANIEN GRAVE

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur KHADIJA CHETOUANI
née le 28 Janvier 1981 à Oujda

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : ANESTHESIE-REANIMATION

Sous la direction de :
Professeur MOHAMMED KHATOUF

Juin 2012

A Tous Nos Maîtres

Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir. Vous avez prodigués avec patience et indulgence infinie, vos précieux conseils.

Vous étiez toujours soucieux de nous donner la meilleure formation qui puisse être.

Qu'il nous soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous formuler notre profonde gratitude.

PLAN :

INTRODUCTION :	3
1 ^{ERE} PARTIE : PROBLEMATIQUE DU CONTROLE GLYCEMIQUE EN NEUROREANIMATION	5
1) Rappels physiopathologiques.....	6
a. Rappel du métabolisme normal du glucose	6
b. Métabolisme cérébral du glucose	6
c. Régulation glucidique en cas d'agression aiguë	7
d. Métabolisme glucidique et traumatisme crânien grave.....	8
2) Contrôle glycémique en réanimation	10
a. Hyperglycémie à l'arrivée	10
b. Hyperglycémie au cours de l'hospitalisation en réanimation	13
c. Variabilité glycémique	14
d. Hypoglycémie.....	14
e. Contrôle glycémique en réanimation	15
f. Contrôle glycémique et traumatisme crânien	20
2 ^{EME} PARTIE : PRESENTATION DE NOTRE ETUDE	24
Matériels et méthodes.....	25
Résultats	29
Discussion	37
CONCLUSION	44
BIBLIOGRAPHIE	47

INTRODUCTION

La Neuroréanimation des patients victimes de traumatisme crânien grave consiste en grande partie à la prévention des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS). Une des agressions cérébrales suspectée est l'hyperglycémie. Cette hyperglycémie est induite par une libération importante de catécholamines suite à un stress aigu [1]. Elle peut ensuite perdurer par un état d'insulinorésistance. Cette hyperglycémie était traditionnellement considérée comme une réponse au stress et un reflet de la sévérité du traumatisme [2]. Elle a longtemps été tolérée, considérée comme une réaction normale au stress. Par la suite, la littérature suggère que l'hyperglycémie est associée à un mauvais pronostic [3] et peut également avoir une valeur pronostique après un traumatisme crânien [4] [5].

Le but de ce mémoire est de décrire l'impact éventuel de la qualité de l'équilibre glycémique sur le devenir d'une population de patients traumatisés crâniens graves. Auparavant, nous restituerons l'état des connaissances sur l'importance de l'équilibre glycémique chez les patients de réanimation.

PROBLEMATIQUE DU CONTROLE GLYCEMIQUE EN NEUROREANIMATION

1. Rappels physiopathologiques :

a. Métabolisme normal du glucose :

Dans des conditions physiologiques, l'hyperglycémie provoque une libération d'insuline par les cellules bêta pancréatiques, entraînant une mise à disposition du glucose pour les cellules et une suppression de la néoglucogenèse hépatique, ce qui maintient l'homéostasie de la glycémie systémique. Au niveau périphérique, les muscles squelettiques stockent le glucose sous forme de glycogène ou induisent la glycolyse par le cycle de Krebs pour former de l'énergie. Au niveau hépatique, le glucose est stocké sous forme de glycogène et en cas de surcharge, est transformé en acide gras dans le tissu adipeux.

Toujours en conditions physiologiques, l'hypoglycémie induit la sécrétion de Glucagon par les cellules alpha pancréatiques et la sécrétion d'hormones contre régulatrices : l'adrénaline, le cortisol et les hormones de croissance. Ces trois hormones augmentent la concentration sanguine en glucose en stimulant la glycogénolyse hépatique et la néoglucogenèse (formation de glucose à partir de source non carbohydate) et conduisent à une lipolyse libérant les acides gras. Dans le même temps, l'effet de l'insuline sur le muscle squelettique est inhibé.

b. Métabolisme cérébral du glucose :

Le cerveau est, quant à lui, un des plus grands consommateurs de glucose et dépend entièrement de la disponibilité systémique en glucose [6]. La consommation intracellulaire de glucose nécessite auparavant un transport du glucose à travers les cellules endothéliales, la barrière hématoencéphalique et la membrane neuronale et astrocytaire. Ce transport est finement régulé et médié par des protéines transporteuses : GLUT, dont il existe plusieurs formes, en particulier GLUT 1 pour les cellules endothéliales et cérébrales et GLUT 3 pour les cellules neuronales [7]. Pendant les périodes normales d'activation neuronale, le taux de GLUT 1 et GLUT 3 augmente pour adapter le transport de glucose à l'augmentation de consommation cérébrale en glucose. Il n'existe pas de réserve intracérébrale en glucose. Ainsi, le cerveau est particulièrement vulnérable à l'hypoglycémie.

Le cerveau est non insulinodépendant pour la captation du glucose. Ainsi, l'entrée passive du glucose dans les cellules cérébrales dépend essentiellement du gradient intra/extracellulaire de glucose. En conséquence, la diminution de la glycémie systémique abaisse le gradient intra/extracellulaire et le transfert en intracellulaire. Ceci a pour conséquences une glycolyse moindre et donc une synthèse moins importante de pyruvate, conduisant à une baisse de la synthèse d'ATP par phosphorylation oxydative et donc une moindre quantité d'énergie disponible pour la cellule.

c. Régulation glucidique en cas d'agression aigue :

En cas d'agression aigue (inflammation, ischémie/reperfusion), les altérations métaboliques entraînent de profonds changements du métabolisme du substrat énergétique. La libération des hormones contrerégulatrices, comme le Glucagon, les catécholamines et le cortisol s'oppose à l'action normale de l'insuline et conduit à une augmentation de la lipolyse et la protéolyse. Ceci entraîne une augmentation du substrat de la néoglucogenèse, comme le glycérol, l'alanine et le lactate, contribuant à stimuler la production hépatique de glucose, malgré l'hyperinsulinisme préexistant. Les hormones stimulent également la glycogénolyse permettant une augmentation supplémentaire de l'hyperglycémie [8].

Parallèlement, il existe une résistance périphérique à l'insuline, caractérisée par l'absence de stockage du glucose malgré des concentrations élevées l'insuline, conduisant à la persistance de l'hyperglycémie [9]. Le mécanisme de la résistance à l'insuline est à ce jour aujourd'hui non élucidé.

Ainsi, l'hyperglycémie, en soins intensifs, est le résultat de l'augmentation de la production hépatique de glucose (augmentation de la néoglucogenèse) et la diminution de l'utilisation périphérique du glucose (insulinorésistance).

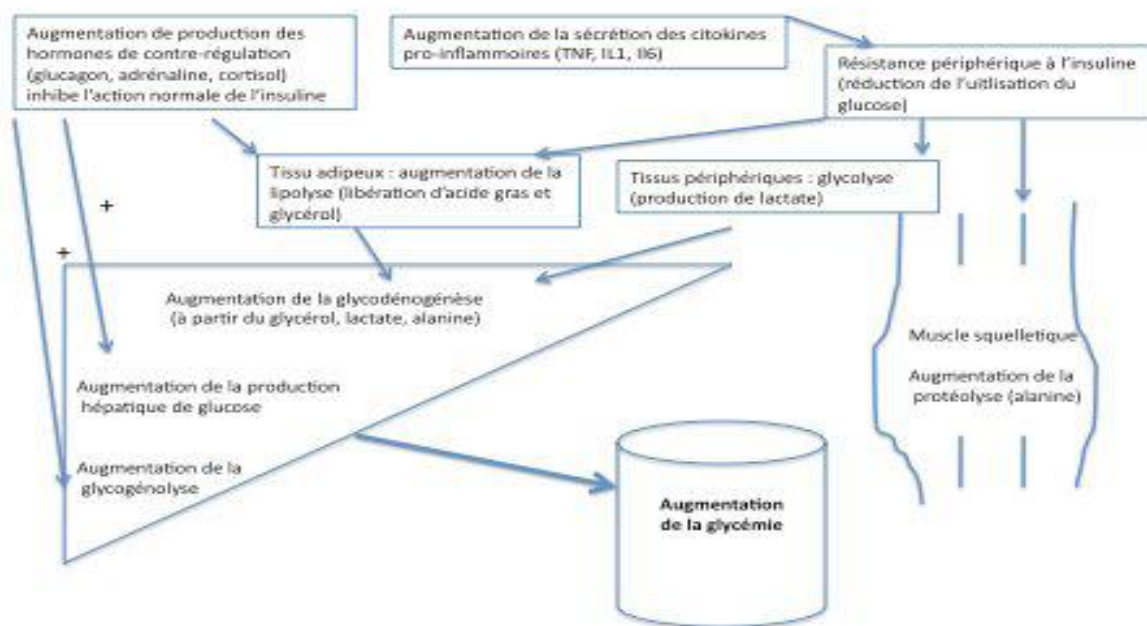


Figure 1 : Métabolisme du glucose en cas d'agression aigue.

Ainsi, l'accélération du turn-over du glucose ainsi que l'insulinorésistance permettent de fournir aux organes qui le nécessitent la quantité suffisante de substrat énergétique de glucose. Cette hyperglycémie endogène est majorée par l'hypoxie et les phénomènes inflammatoires et inversement, créant un cercle vicieux. Elle peut être aggravée et pérennisée par le développement d'une hyperglycémie exogène, par apport entérale ou parentérale de glucose ou par l'administration de glucocorticoïdes. Ainsi, le glucose, initialement utile, devient en trop grande quantité et devient toxique (majoration du stress oxydant et de l'inflammation).

d. Métabolisme glucidique et traumatisme crânien :

En cas d'agression cérébrale aigue (ischémies, traumatismes crâniens ou épilepsies) ou en cas de déplétion glucidique, le niveau de transport de glucose peut devenir inadéquate pour le métabolisme cellulaire cérébral. Le niveau d'expression des transporteurs du glucose est régulé en fonction de la demande métabolique [10]. Ainsi, les

variations d'oxygénation et de concentrations de glucose induisent des variations de régulation de l'expression des gènes codant pour la synthèse des protéines GLUT 1 et GLUT 3.

Des études cliniques conduites chez l'homme après traumatisme crânien ont montré une augmentation de la densité capillaire en GLUT1, facilitant ainsi le transport de glucose du sang vers l'interstitium cérébral [11]. Cependant, le traumatisme crânien provoque également une augmentation de la consommation cérébrale en glucose et du métabolisme cérébral [12]. L'augmentation du transport en glucose vers l'interstitium cérébral peut parfois ne pas suffire à alimenter l'augmentation des besoins en glucose, ce qui peut mener à un état de dysfonction métabolique aussi bien chez l'animal que chez l'humain [13] et contribuer au pronostic neurologique défavorable. Parkin et coll ont exploré l'association entre la glycémie cérébrale extracellulaire mesurée par microdialyse et le nombre d'évènements de dépolarisations cérébrales étudiés par un enregistrement électroencephalographique continu [14]. Les auteurs ont trouvé une relation inverse entre le nombre de dépolarisations et le changement de taux en glucose dans le tissu cérébral. Le plus haut taux de dépolarisation s'observait lors des taux de glucose les plus bas. Ces résultats ont indiqué l'existence d'un potentiel déficit en glucose extracellulaire disponible après un traumatisme crânien. Des événements secondaires, comme des crises épileptiques ou des poussées d'hypertension intracrânienne sont susceptibles d'augmenter encore plus la demande en glucose.

Ainsi, l'association d'une demande en glucose plus grande et la diminution du glucose disponible après traumatisme crânien peut contribuer à l'installation d'une glycopénie cérébrale, alors même que la glycémie systémique est normale.

2. Hyperglycémie en réanimation :

Pendant de nombreuses années, l'hyperglycémie en réanimation a été respectée en raison de son caractère réactionnel à un stress et dans la crainte de l'hypoglycémie. Depuis, de nombreuses études ont montré l'effet délétère de l'hyperglycémie.

a. L'hyperglycémie à l'arrivée

Dans un premier temps, l'hyperglycémie à l'arrivée a été retrouvée comme un facteur prédictif de mortalité. Chez le polytraumatisé, Kreuziger et coll ont montré dans une étude rétrospective que la glycémie à l'arrivée est un facteur prédictif indépendant de mortalité [15]. En effet, sur un collectif de 555 polytraumatisés dont le taux de mortalité est de 19,5%, 94% des patients présentent une hyperglycémie (supérieure à 5,56mmol/l).

La mortalité est significativement plus élevée dans le groupe de patients ayant des glycémies à l'arrivée supérieures à 7,5mmol/l. La glycémie à l'admission est significativement plus élevée dans le groupe des patients décédés par rapport aux survivants (11,8 mmol/l +/- 4,08 vs 8,08 +/- 2,38, $p < 0,0001$). En régression logistique, la glycémie à l'arrivée est un facteur prédictif indépendant de mortalité : groupe de patients ayant des glycémies initiales entre 10 et 15mmol/l : OR 9,7 (IC 95% 2,2-42,4) ; groupe de patients ayant des glycémies initiales supérieures à 15mmol/l : OR 47,4 (IC 95% 9,2-244,2).

Dans une autre étude mais portant sur des patients identiques, la même équipe s'est intéressée à l'association de l'hyperglycémie précoce à la morbidité des patients polytraumatisés [16]. Sur les 447 polytraumatisés survivants, 115 patients soit 25,7% présentent une complication infectieuse au cours de leur séjour en réanimation. L'Odd Ratio pour la survenue de complications infectieuses est de 1,28 (IC 0,78-2,1) pour une glycémie à l'admission entre 7,5 et 10mmol/l, 2,62 (IC 1,46-4,7) pour une glycémie entre 10 et 15mmol/l, et 3,98 (IC 0,96-16,52) pour une glycémie supérieure 9 à 15mmol/l. Ainsi, la glycémie à l'arrivée semble être un facteur prédictif indépendant de survenue de complications infectieuses. Par ailleurs, il existe également une association entre la glycémie à l'arrivée et la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital. Les patients présentant des

glycémies à l'arrivée supérieures à 7,5mmol/l ont des durées de séjours en réanimation et à l'hôpital significativement plus élevées que les patients ayant des glycémies à l'arrivée inférieure à 7,5 mmol/l. Ainsi il semble exister une association entre la glycémie à l'arrivée et la morbidité et la durée de séjour après un polytraumatisme.

L'hyperglycémie à la phase initiale a également été étudiée dans le cadre du patient cérébro-lésé.

Tout d'abord, dans les hémorragies sous-arachnoïdiennes (HSA), il a été très tôt observé une association entre l'hyperglycémie à l'arrivée et une gravité de la maladie initiale [17]. En effet, Alberti et coll ont montré sur un collectif de 100 patients présentant une HSA grave, grade IV et V que tous les patients présentent une hyperglycémie supérieure à 5,8mmol/l à l'arrivée [18]. Par ailleurs, la mortalité du groupe de patients ayant des glycémies inférieures à 9mmol/l est de 33,3%, la mortalité du groupe de patients ayant des glycémies entre 9 et 13mmol/l de 71,1% et de 95,2% pour les patients ayant des glycémies à l'arrivée supérieures à 13mmol/l ($p < 0,001$). La glycémie initiale des patients présentant des HSA grade V est statistiquement supérieure à la glycémie des patients présentant des HSA grade IV ($11,8 \pm 3,2$ versus $9,8 \pm 2,9$ mmol/l $p = 0,0012$). En régression logistique, l'hyperglycémie à l'arrivée est un facteur prédictif indépendant de mortalité.

Par la suite, une étude menée par Sato et coll s'est intéressée à l'évolution de l'examen neurologique en fonction de la glycémie à l'arrivée.

Sur un collectif de 46 patients présentant des HSA sévères (grade IV et V),

18 améliorations neurologiques spontanées est observées dans les premières heures d'hospitalisation [19]. Dans le HSA grade IV, la glycémie initiale des patients présentant une amélioration spontanée est significativement plus basse que les patients ne s'améliorant pas initialement ($160 \pm 17,3$ mg/dl 10 versus $199,5 \pm 30,0$ mg/dl, $p = 0,0071$). On retrouve la même tendance chez les patients présentant des HSA grade V ($168 \pm 24,6$ vs $220 \pm 56,5$ mg/dl, $p = 0,0011$). La glycémie à l'admission est inférieure à 180mg/dl chez 83,4%

des patients s'améliorant spontanément. 12,2% des patients ne s'améliorant pas présentent une glycémie inférieure à 180mg/l. Les auteurs de cette étude concluent à

l'association entre le pronostic neurologique et la glycémie à l'admission, qui pourrait être un paramètre discriminant prédictif de l'évolution neurologique.

Chez les traumatisés crâniens, l'hyperglycémie initiale semble être également associée à une mortalité accrue. En effet, Liu-DeRyke et coll ont étudié 380 patients présentant un traumatisme crânien admis en réanimation [20]. Dans cette étude, une glycémie maximale, dans les 24 premières heures, supérieure à 160mg/dl est un facteur prédictif de mortalité (OR 1,035; IC 1,023-1,048; $p < 0,001$).

D'autre part, l'hyperglycémie à l'admission supérieure à 135mg/dl est un facteur prédictif indépendant de mortalité. Par ailleurs, cette étude s'est intéressée au rapport entre l'hyperglycémie initiale et la sévérité du traumatisme crânien en analysant 3 sous groupes : Traumatisme crânien grave (Score de Glasgow < 9), modéré (GSG 9-12) et léger (GSG 13-15). Les survivants de chacun de ces groupes ont des pics de glycémie, dans les 24 premières heures, significativement plus bas que les non survivants. Par exemple dans le groupe des traumatisés sévères, les survivants ont en moyenne un pic de glycémie à J1 de 161 ± 38 mg/dl versus 201 ± 55 mg/dl pour les non survivants ($p < 0,05$). Cette étude suggère donc que l'hyperglycémie initiale est associée à un mauvais pronostic et que l'objectif glycémique dans les premières 24 heures pourrait être une glycémie inférieure à 160mg/dl.

Plusieurs études ont montré des résultats similaires. Young et Coll rapportent que la glycémie à l'admission supérieure à 200mg/dl est associée un mauvais pronostic neurologique, évalué par le Score de Glasgow à 18 jours, 3 mois et 1 an. Lam et Coll soulignent que les patients avec un traumatisme crânien grave (GSG < 8) ont des glycémies significativement supérieures au 11 traumatisme crânien modéré. Ils démontrent également une association entre une glycémie à l'admission supérieure à 150mg/dl et un pronostic neurologique défavorable.

Ainsi, il existe une association entre l'hyperglycémie initiale et la morbidité et mortalité en réanimation. Il reste néanmoins difficile de faire la distinction entre la cause ou la conséquence de l'hyperglycémie.

L'hyperglycémie initiale est-elle un marqueur de la gravité du patient ou participe-t-elle à l'aggravation du pronostic des patients?

b. L'hyperglycémie au cours de l'hospitalisation en réanimation :

Par ailleurs, il a été montré une association entre une hyperglycémie pendant l'hospitalisation en soins intensifs et une morbi-mortalité plus élevée. Dans une étude rétrospective, Jeremitsky et coll évaluent l'impact de l'hyperglycémie les cinq premiers jours suivants l'admission, sur le pronostic neurologique de 77 patients présentant un traumatisme crânien grave [21]. Ils définissent une hyperglycémie lorsqu'elle est supérieure à 170mg/dl. Ils rapportent une association entre l'hyperglycémie, évaluée par un score hyperglycémique (nombre de glycémie supérieur à 170mg/dl) et un score de Glasgow plus faible au cinquième jour, ainsi qu'une durée d'hospitalisation plus longue. Cependant, dans cette étude, ils ne rapportent pas de corrélation avec la mortalité.

Par la suite, Donald et coll ont également étudié l'effet d'une hyperglycémie sur la mortalité en réalisant une étude rétrospective sur une cohorte de 170 traumatisés crâniens graves [22]. Ils rapportent qu'une seule hyperglycémie supérieure à 200mg/dl (11mmol/l) au cours des dix premiers jours d'hospitalisation est associée à un risque accru de mortalité : Odd Ratio 3,6 (IC 95% : 1,2-11,2).

Alors qu'il persiste une controverse pour savoir si l'hyperglycémie reflète la gravité du patient ou si celle-ci aggrave le pronostic, Baird et coll se sont intéressés aux patients victimes d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique [23].

25 patients sont inclus et divisés en 2 groupes : ceux présentant une hyperglycémie persistante et ceux restant normoglycémiques. 12

Des contrôles par IRM sont réalisés pour estimer le volume de l'ischémie cérébrale initiale, puis le volume d'ischémie à J3 et J6. L'hyperglycémie est corrélée à l'augmentation du volume d'ischémie cérébrale et au pronostic neurologique évalué par l'échelle de Rankin. En régression logistique, l'hyperglycémie est un facteur indépendant d'augmentation de la taille de l'infarctus cérébral. Ainsi, l'hyperglycémie persistante semble être un déterminant

indépendant de l'expansion du volume de l'infarctus cérébral et est associé à un mauvais pronostic neurologique.

c. La variabilité de la glycémie

La variabilité aigue de la glycémie est suspectée d'aggraver la glucotoxicité. Plusieurs auteurs se sont intéressés à l'association entre la variabilité glycémique et la morbi-mortalité. Dans un premier temps, des auteurs ont observé des patients diabétiques de type I et en particulier la variabilité glycémique : parmi des patients ayant la même hémoglobine glyquée (HbA1c), les patients présentant une grande variabilité glycémique avaient plus de rétinopathies diabétiques [24]. L'hypothèse de cette observation est une majoration des effets potentiellement toxiques de l'hyperglycémie « aigue » sur la mitochondrie, l'endothélium, les neurones et la fonction immunitaire, ce qui entraîne une dysfonction endothéliale et un stress oxydatif accru [25]. Egi et Coll se sont intéressés à l'association entre la variabilité glycémique et la mortalité chez des patients de réanimation en réalisant une étude multicentrique, rétrospective sur une grande cohorte de patients [26].

Cette étude montre que la variabilité glycémique est un facteur prédictif indépendant de mortalité en réanimation et à l'hôpital et que ce facteur est plus puissant que la glycémie moyenne. En effet, sur 7049 patients, chez qui l'objectif glycémique est une glycémie entre 6 et 10mmol/l, la variabilité glycémique, évaluée par le calcul de la déviation standard (SD) de toutes les glycémies du séjour en réanimation, a un Odd Ratio de 1,29 (IC 95% 1,14-1,44, $p<0,001$), la glycémie moyenne, de 1,21 (IC 95% 1,14-1,29, $p<0,001$). Les survivants ont un SD de $1,7 \pm 1,3$ mmol/l et les sujets décédés un SD de $2,3 \pm 1,6$ mmol/l ($p<0,001$). 13

d. Hypoglycémie :

Le problème de l'hypoglycémie en réanimation reste de façon évidente une difficulté de diagnostic, les effets étant masqués par la sédation. Les effets délétères de l'hypoglycémie sont probablement essentiellement en rapport avec un dommage neuronal

mais aussi en rapport avec un effet sur l'augmentation de l'agrégation plaquettaire et des facteurs pro thrombotiques [27]. Ces effets sont dépendants de la durée de l'hypoglycémie et la sévérité de celle-ci.

Dans une étude rétrospective, Krinsley et coll démontrent que l'hypoglycémie profonde est un facteur prédictif indépendant de mortalité [28]. (Odds ratio 2,28 ; 95% IC 1,41-3,7 ; p 0,0008). Cependant, dans cette étude, les patients étaient inclus qu'ils reçoivent ou non de l'insuline. En effet, 28% des patients présentant des hypoglycémies ne recevaient pas de traitement par insuline ; les hypoglycémies étaient spontanées, ce qui est connu pour être un facteur de gravité et de mortalité majeure. La valeur pronostic de l'hypoglycémie spontanée et de l'hypoglycémie provoquée n'est probablement pas la même. Arabi et coll se sont intéressés à l'hypoglycémie provoquée par un traitement insulinique, soit conventionnel, soit intensiviste, et ses facteurs de risques [29]. Sur les 523 patients, l'insulinothérapie intensive est un facteur de risques indépendants d'hypoglycémie (OR 50,65 ; IC 95% 17,36- 147,8 ; p<0,0001). Les autres facteurs de risques indépendants de survenue d'hypoglycémie en réanimation sont le sexe féminin (OR 2,04 ; IC 95% 1,02- 4,07 p 0,04), l'ATCD de diabète (OR 2,28 ; IC 95% 2,28-8,5 ; p<0,0001), le BMI (OR 0,94 ; IC 95% 0,89-0,98 P 0,004), le score APACHE II (OR 1,05 ; IC 95% 1,01-1,1 ; p 0,01). Dans cette étude, la survenue d'hypoglycémie n'est pas associée à une augmentation de la mortalité. Seule l'hypoglycémie sévère (<1,2mmol/l) est associée à une mortalité accrue (OR 2,56 ; IC 95% 1,05- 8,11 ; p 0,04).

e. Contrôle glycémique strict en réanimation :

L'idée d'un contrôle strict de la glycémie au cours de l'hospitalisation en réanimation a été alors étudiée. Plusieurs équipes et en particulier Van

Den Berghe et coll ont mené plusieurs larges essais cliniques randomisés afin d'étudier le contrôle glycémique chez les patients de réanimation, et leurs résultats ont été variés. Une des premières études publiées en 2001 est une étude monocentrique étudiant les effets d'une insulinothérapie intensive chez des patients de soins intensifs et de

réanimation chirurgicale [30]. 1548 patients sont inclus ; 783 patients sont randomisés dans le groupe contrôle où les objectifs glycémiques est de 10-11mmol/l et 765 patients sont randomisés dans le groupe d'insulinothérapie intensive avec des objectifs glycémiques entre 4,5 et 6mmol/l. L'application d'un traitement insulinique intensif montre une diminution de mortalité de 8% à 4,6%. (Figure 2). Dans un sous-groupe de patients ayant une durée de séjour supérieure ou égale à trois jours, l'effet est majoré et la mortalité passe de 21% à 14%. Chez le patient avec une durée de séjour supérieure à cinq jours, la mortalité est diminuée de 26 à 17%. Les patients bénéficiant du traitement intensif présentent également moins de septicémies et moins de polyneuropathies de réanimation. Dans cette étude, le nombre d'hypoglycémie est bas et a peu d'impact sur le pronostic vital. Il est important de remarquer que les patients de cette étude sont pour plus de 60% des patients en postopératoires de chirurgies cardiaques et pour moins de 5% des patients cérébro-lésés.

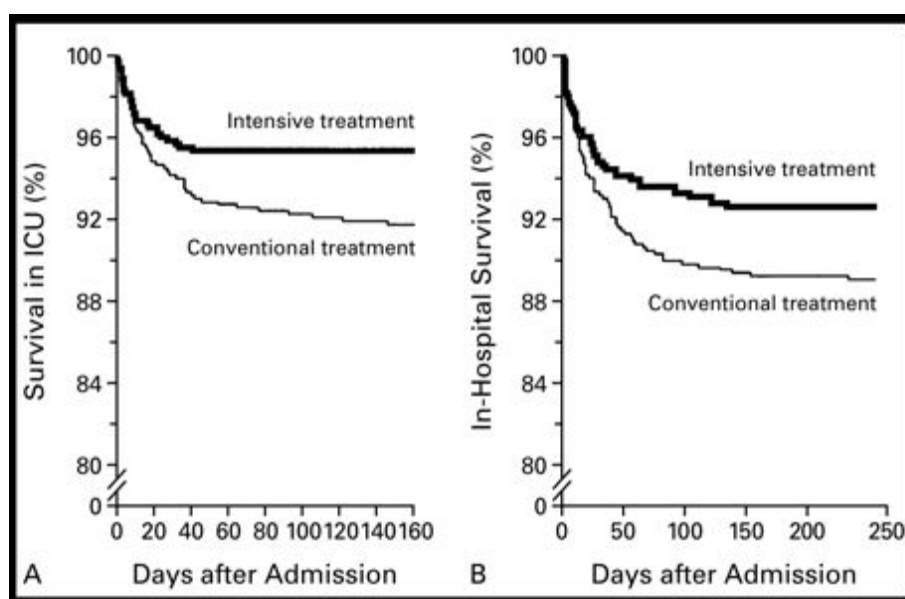


Figure 2 : contrôle glycémique en réanimation (Van den Berghe G et al, New Engl J Med 2001 ;345 :1359-67)

Suite à ces résultats, Van den Berghe et coll ont réalisé une étude monocentrique étudiant de manière similaire à la première étude l'effet d'une insulinothérapie intensive chez des patients de réanimation médicale [31]. Sur les 1200 patients étudiés, 595 sont traités par une insulinothérapie intensive avec un objectif glycémique compris entre 4,5 et

6mmol/l et 605 sont randomisés dans le groupe contrôle où l'objectif glycémique se situe aux alentours de 10-11mmol/l. Le principal résultat de cette étude est l'absence de différence significative de mortalité entre les deux groupes (figure 3). On observe une diminution de morbidité dans le groupe traité par insulinothérapie intensive avec une diminution de l'incidence de l'insuffisance rénale aigue et du nombre de jours de ventilation mécanique.

Par une analyse en sous-groupe, les auteurs observent une différence de mortalité en fonction de la durée de séjour en réanimation. En effet, il existe, chez les patients traités par une insulinothérapie intensive séjournant plus de trois jours en réanimation, une diminution significative de mortalité, alors qu'on observe un surcroît de mortalité chez les patients séjournant moins de trois jours en réanimation. Il faut souligner que le taux d'hypoglycémie est élevé (18%) et associé à une augmentation significative de la mortalité. Par ailleurs, il faut également souligner que, dans cette étude, les glycémies moyennes dans le groupe contrôle sont relativement élevées (10-11mmol/l), supérieurs aux glycémies observées généralement dans nos réanimations (7 - 9mmol/l).

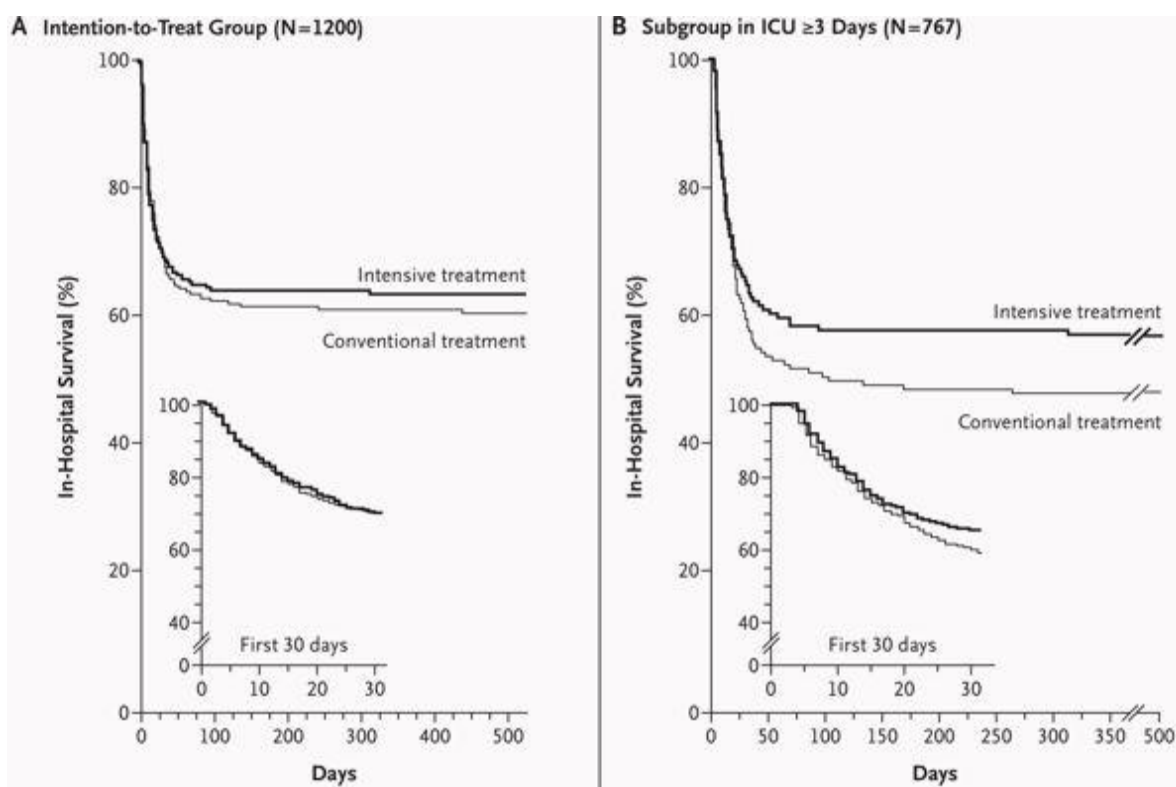


Figure 3 : contrôle glycémique en réanimation (Van den Berghe G et al, New Engl J Med, 2006 ;354 :449-61)

Dans le but d'appuyer ces résultats, une étude multicentrique incluant une cohorte plus hétérogène de patients a été réalisée (NICESUGAR) [32]. Cette étude a inclus des patients de soins intensifs et de réanimations médicales et chirurgicales. 6104 patients ont été inclus ; 3054 ont été randomisés dans le groupe d'insulinothérapie intensive avec des objectifs glycémiques entre 4,5 et 6mmol/l et 3050 patients ont été randomisés dans le groupe contrôle avec des objectifs glycémiques inférieurs à 10mmol/l. La mortalité à 90 jours est significativement différente entre les deux groupes avec un surcroît de mortalité dans le groupe d'insulinothérapie intensive (27,5% versus 24,9%) (figure 4). Cette étude a montré un surcroît d'hypoglycémies important dans le groupe intensiviste (6,8% versus 0,5%). En termes de morbidité (nombre de recours à l'épuration extrarénale, durée de ventilation mécanique) et en termes de durée de séjour, il n'y a pas de différence entre les deux groupes.

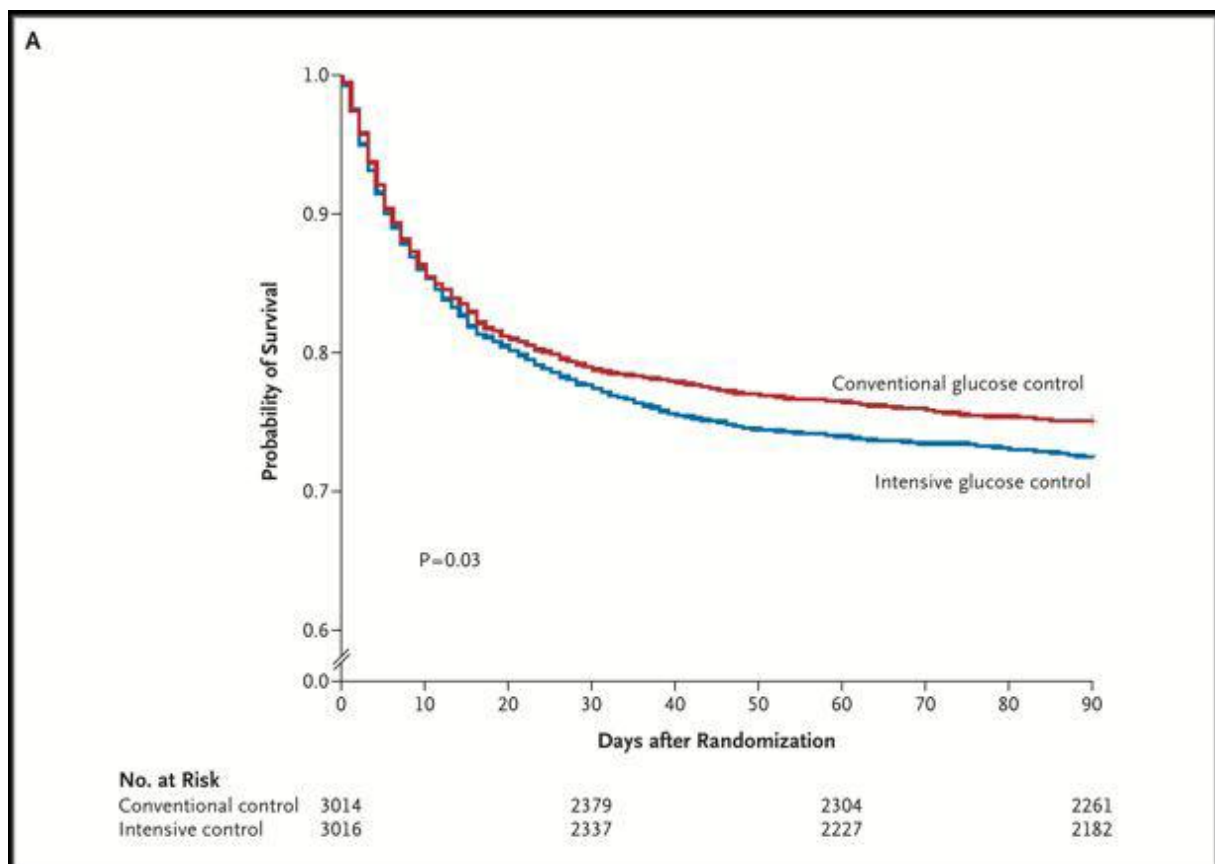


Figure 4 : contrôle glycémique (Finger and all, N Engl J Med 2009;360:1283-97).

Il est difficile de comprendre les différences majeures de ces études. Mais il semble qu'une des explications réside dans le fait que les apports glucidiques aient été très différents selon les études. Van den Berghe et coll apportaient des charges glucidiques importantes par voie entérale et parentérale (200g/j), ce qui peut aggraver la glucotoxicité, et ce qui est réversible par l'insulinothérapie intensive. Dans NICE-SUGAR, à l'inverse, les apports glucidiques étaient restreints les 3 premiers jours. On peut alors supposer que l'administration précoce d'insuline empêche la réponse adaptative de l'organisme menant à l'hyperglycémie et aggrave les patients.

Ainsi, du point de vue pratique de la réanimation, il s'ajoute cette question encore non résolue : le contrôle glycémique en réanimation doit-il concerner la régulation de l'hyperglycémie induite par les apports nutritionnels en glucose, ou traiter l'hyperglycémie endogène secondaire au stress, sans lien avec des apports exogènes en glucose? Cela revient à poser la question de l'impact de l'hyperglycémie endogène par rapport à celui de l'hyperglycémie induite par l'apport nutritionnel exogène. On peut également s'interroger sur le rôle de la privation de glucose induite par le jeûne par rapport au contrôle insulinique de la glycémie. Répondre à ces questions permettrait probablement de résoudre le conflit actuel entre les partisans et les opposants du contrôle glycémique strict chez les patients de réanimation.

A la vue de ces nombreuses études, la Société française d'anesthésie – Réanimation (SFAR) et la société de Réanimation de Langue française (SRLF) ont conclu qu'il est difficile d'interpréter et de comparer tous ces travaux en raisons de l'hétérogénéité des protocoles (cibles glycémiques, méthodes de mesure de la glycémie, apports nutritionnels) et des patients inclus. Lors de la rédaction par ces comités scientifiques en Mai 2009 de recommandations francophones, il a été impossible de recommander un contrôle glycémique strict pour tous les patients ou de déterminer un seuil glycémique universel. En effet, il semble que le seuil glycémique diffère en fonction de la pathologie initiale du patient.

f. Contrôle glycémique et traumatisme crânien :

Après les résultats controversés d'une insulinothérapie en réanimation, des auteurs se sont intéressés au contrôle glycémique strict sur des patients traumatisés crâniens.

Dans un premier temps, Van den Berghe et coll ont réalisé une analyse ad hoc de leur première étude de 2001, comparant un groupe de patients traités par une insulinothérapie intensive et un groupe contrôle. Ils ont isolé les 405 patients ayant eu une durée de séjour supérieur à 7 jours, afin d'évaluer l'impact de l'hyperglycémie sur le système nerveux périphérique. L'insulinothérapie intensive pour éviter les hyperglycémies semble être un facteur protecteur de la survenue de polyneuropathie de réanimation, dans cette catégorie de patients. En effet, dans le groupe intensiviste, 49 patients ont un diagnostic électromyographique de polyneuropathie de réanimation versus 25 dans le groupe contrôle ($p < 0,0001$), alors que par ailleurs, le nombre de traitements par glucocorticoïdes, myorelaxants et aminosides est les mêmes dans les deux groupes. Par ailleurs, dans cette même étude, les auteurs se sont intéressés aux 63 patients présentant un traumatisme crânien. Dans le groupe de patients traités par l'insulinothérapie intensive, l'hypertension intracrânienne est moins importante. En effet, les PIC maximales et les PIC moyennes sont significativement inférieures dans le groupe intensiviste par

rapport au groupe contrôle (respectivement 16mmHg versus 19mmHg ; $p < 0,0001$ et 13 versus 11 ; $p = 0,003$). La pression de perfusion cérébrale est la même dans les deux groupes au dépens de plus grosses doses de noradrénaline dans le groupe contrôle pour contrebalancer les PIC plus élevées. De plus, le bénéfice de l'insulinothérapie intensive sur la PIC coïncide avec une réduction de l'incidence des crises convulsives et de diabète insipide. Il apparaît, dans cette étude, un bénéfice à plus long terme de l'insulinothérapie sur la réhabilitation lors de la première année suivant le traumatisme. En effet, alors que l'évaluation des capacités fonctionnelles, évaluées par l'échelle de Karnofsky était la même dans les deux groupes à la sortie de l'hôpital, la récupération de fonctions motrices et cognitives est meilleure dans le groupe intensiviste.

Dans un objectif d'évaluer la sûreté d'une insulinothérapie intensive, Bilotta et coll ont randomisé 97 patients traumatisés crâniens entre deux groupes : un groupe contrôle

ayant un objectif glycémique inférieur à 220mg/dl et un groupe d'insulinothérapie intensive avec un objectif glycémique entre 80 et 120mg/dl [33]. Le critère principal de cette étude, le nombre d'épisodes d'hypoglycémie (glycémie inférieure à 80mg/dl) est significativement plus élevé dans le groupe d'insulinothérapie intensive avec une médiane de 7 (range 0-11) par patient versus 15 (range 6-33) ($p < 0,0001$). La durée de séjour est par contre diminuée chez les patients recevant l'insulinothérapie intensive : 7,7 versus 10 ($p = 0,05$). En revanche, le taux de sepsis, la mortalité et le pronostic neurologique évalué par le Glasgow Outcome scale sont inchangés entre les deux groupes.

Dans une étude plus récente, la même équipe a évalué la sûreté et l'efficacité d'une insulinothérapie en réanimation neurochirurgicale [34]. De manière prospective, ils ont étudié 495 patients en les randomisant dans un groupe d'insulinothérapie intensive dans lequel l'objectif glycémique était de 4,44 à 6,11mmol/l (241 patients) et dans un groupe contrôle dans lequel l'objectif glycémique est inférieur à 11,94mmol/l (242 patients). Les résultats montraient que le nombre d'hypoglycémies est significativement plus élevé dans le groupe intensiviste : 8 épisodes d'hypoglycémie par patient en médiane dans le groupe intensiviste versus 3 dans le groupe contrôle. 94% des patients du groupe intensiviste ont des hypoglycémies, versus 62% dans le groupe contrôle. Dans le groupe intensiviste, la durée de séjour est plus courte (6 versus 8 $p = 0,0001$), la durée de ventilation mécanique est inférieure (4,2 versus 6,1 $p < 0,0001$) et le nombre d'infection est inférieure (25,73% des patients versus 39,3% $p = 0,018$). La principale limite de cette étude est que le nombre d'hypoglycémie est très important, même dans le groupe contrôle, ce qui n'est pas clairement expliqué dans l'article. Par ailleurs, la mortalité et le pronostic neurologique évalués par le GOS à six mois ne sont pas significativement différents entre les deux groupes.

Ainsi, la réduction du nombre d'infections confirme ce qui a été précédemment montré sur les patients en postopératoire de chirurgie cardiaque. Mais l'absence de différence en termes de pronostic neurologique et de mortalité peut être expliquée par une altération du métabolisme du glucose en intracérébral. En effet, les conséquences d'une insulinothérapie intensive sur le métabolisme cérébral n'ont été que récemment étudiées.

Tout d'abord, dans la période suivant le traumatisme crânien, il a été montré une profonde augmentation de l'utilisation de glucose (hyperglycolyse) et une augmentation du transport du glucose par up régulation du transporteur GLUT3 {Vespa, 2003 #54}. Cette augmentation peut persister pendant plus d'une semaine suivant le traumatisme et peut être impliquée dans la physiopathologie des épilepsies post-traumatiques.

Une première étude de Vespa et coll s'est intéressée à la mesure du glucose cérébral extracellulaire disponible. Ils ont utilisé une technique de microdialyse. Il s'agit d'une technique, in vivo, performante qui analyse un prélèvement issu de l'interstitium cérébral, en mesurant les marqueurs du métabolisme cérébral du glucose : Glucose, Lactate, Pyruvate. C'est une technique utilisée pour étudier les changements métaboliques du compartiment extracellulaire cérébral et pour détecter les agressions cérébrales secondaires.

Dans une de leurs premières études, Vespa et coll ont montré, via le PET scanner, une réduction du glucose extracellulaire après traumatisme crânien ce qui semble être dû à une augmentation de la glycolyse. Les auteurs concluent que le traumatisme crânien induit une hyperglycolyse, qui semble conduire à un déficit potentiel en glucose disponible. C'est pourquoi une insulinothérapie intensive pourrait provoquer une réduction du glucose extracellulaire et une altération du métabolisme glucidique.

Cette équipe s'est alors intéressée aux effets de l'insulinothérapie intensive sur le métabolisme cérébral du glucose [35]. 47 patients ont été étudiés, 33 patients dans le groupe contrôle et 14 patients dans le groupe d'insulinothérapie intensive. Dans le groupe d'insulinothérapie intensive, le taux extracellulaire de glucose étudié en microdialyse a diminué de 70% versus 15% dans le groupe contrôle, sans que l'on observe d'hypoglycémie systémique. Le métabolisme cérébral n'est pas modifié. Cependant, dans le groupe d'insulinothérapie intensive, le cerveau montre plusieurs signes de détresse avec l'augmentation de l'extraction en oxygène et l'augmentation de la microdialyse du glutamate et du rapport Lactate/Pyruvate. Ces résultats suggèrent que le cerveau réagit comme s'il était ischémique, alors même que le débit sanguin cérébral est toujours correct. Ainsi cette étude suggère que l'insulinothérapie intensive pourrait provoquer des stress

métaboliques en cas de traumatisme crânien et ce, même en l'absence d'hypoglycémie systémique. En effet, en utilisant un système de micro dialyse cérébrale chez les patients traumatisés crâniens, Vespa et coll ont montré que la perfusion d'insuline dans le but de normaliser la glycémie provoquait une glycopénie cérébrale profonde et une élévation des biomarqueurs indiquant un stress cellulaire, comme le glutamate, le rapport lactate/pyruvate.

Dans un objectif similaire, Oddo et coll se sont intéressés à l'effet d'un contrôle glycémique strict sur le métabolisme cérébral des traumatisés crâniens [36]. Ils ont étudié 20 patients en étude rétrospective dont l'objectif glycémique était de maintenir une glycémie entre 80 et 120mg/dl (4,4– 6,7mmol/l). Ils ont défini la « crise énergétique cérébrale » (the brain energy crisis) par un taux de glucose mesuré par microdialyse cérébrale inférieur à 0,7mmol/l et un ratio Lactate/Pyruvate >40. Cette étude montre que le taux de glucose en microdialyse cérébrale est de manière très fréquente inférieur au seuil de 0,7mmol/l. En effet dans cette étude, 42% des mesures sont inférieures à 0,7mmol/l. Cela suggère que le glucose extracellulaire disponible en intracérébral est diminué en cas de traumatisme crânien. La glycémie en microdialyse cérébrale est corrélée à la glycémie systémique. De plus, la présence d'hypoglycémies systémiques et la dose d'insuline sont des facteurs prédictifs indépendants de la survenue de crise énergétique cérébrale : Glycémie systémique : OR 1,23 (1,1-1,37) $p < 0,001$; Insuline : OR 1,1 (1,04-1,17) $p = 0,02$. Par ailleurs, la présence de crise énergétique cérébrale est associée à une augmentation de la mortalité (OR 7,36 (1,37-39,51) $p = 0,02$).

Ces données renforcent donc l'hypothèse que l'insulinothérapie intensive compromet le métabolisme du glucose au niveau cérébral, en aggravant la glycopénie cérébrale et en provoquant des crises énergétiques cérébrales.

PRESENTATION DE NOTRE ETUDE

L'objectif de notre étude est de décrire le contrôle glycémique des patients traumatisés crâniens en Neuroréanimation et d'en évaluer son impact sur la mortalité et le pronostic neurologique. Nous tenterons de définir un objectif glycémique pour ces patients.

Matériels et méthodes :

Nous avons réalisé une étude prospective entre Septembre 2012 et mars 2012 dans le service de réanimation polyvalente A1 au sein du CHU Hassan II .

Critères d'inclusion :

Au sein de la population des traumatisés crâniens admis en Réanimation chirurgicale A1, nous avons inclus de manière prospective les patients âgés de plus de 16 ans, hospitalisés en réanimation pendant une période prévisible supérieure à 24 heures .

Critères d'exclusion :

Nous avons exclu les patients ayant des antécédents de diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant et les patients aux antécédents de troubles neuropsychiatriques. Nous avons également exclu les patients qui décédaient dans les premières 24 heures.

À l'arrivée du patient :

A l'arrivée du patient, nous avons recueilli tous les paramètres démographiques, glycémiques, hémodynamiques, respiratoires du patient : âge, sexe, antécédent (ATCD) du patient en particulier les ATCD de diabète, score de Glasgow initial, score IGS, score ISS.

Contrôle glycémique :

Au cours de son hospitalisation en réanimation, les patients bénéficiaient d'un contrôle glycémique toutes les 4 à 6 heures. La glycémie était obtenue grâce à une mesure sur une goutte de sang capillaire à l'aide du dispositif médical One Touch ®. Les hyperglycémies étaient traitées par l'injection d'insuline selon le protocole du service. L'insuline était injectée, soit par voie sous cutanée, soit par voie intraveineuse directe. Les objectifs de glycémie étaient de maintenir une glycémie inférieure à 1,80 G/L . La prescription d'insuline était modifiée tous les jours et les protocoles d'administration étaient réévalués tous les jours afin de maintenir un contrôle glycémique satisfaisant. Nous

avons recueilli les glycémies moyennes, les glycémies maximales dans les 24 heures ainsi que les écarts glycémiques, c'est-à-dire la différence entre la glycémie maximale et la glycémie minimale. Les doses cumulées et la voie d'administration de l'insuline ont été relevées. Les apports glucidiques apportés par voie entérale et parentérale et les apports caloriques ont été également recueillis.

Prise en charge neuroréanimatoire :

Au plan neurologique, la prise en charge médicale a comme objectif de maintenir une pression intracrânienne inférieure à 20-25mmHg par optimisation de la pression artérielle moyenne, drainage du liquide céphalorachidien , osmothérapie en cas d'hypertension intracrânienne aigue, sédation. Les ACSOS (agressions cérébrales secondaires d'origine systémique) sont réévaluées chaque jour, dans le but de les contrôler de manière optimale : PaCO₂ entre 33 et 36mmHg, natrémie supérieure à

140mmol/l, normothermie, hématose correcte (SpO₂>96%), hémoglobine supérieure à 10g/dl.

Au plan hémodynamique, les patients reçoivent de la noradrénaline ou de la dopamine dans le but de maintenir une pression de perfusion cérébrale correcte.

Les traitements de l'hypertension intracrânienne sont recueillis : durée de sédation profonde, durée de ventilation mécanique, recours à chirurgie décompressive, ou dérivation ventriculaire externe.

Tous les patients reçoivent un traitement préventif antiépileptique de durée variable selon l'état neurologique.

Prise en charge générale :

Les patients sont maintenus sous perfusion de soluté isotonique tel que le sérum physiologique, sans glucose, pendant au moins les premières 24 heures. La nutrition entérale est introduite par une sonde oro ou nasogastrique de manière précoce, soit dans les 24 à 48 premières heures. La nutrition entérale est progressivement augmentée pour atteindre un apport calorique global de 30kcal/kg, ajusté au poids idéal.

Evaluation :

Nous avons recueilli la durée de séjour en réanimation ainsi que la durée de ventilation mécanique. La durée de coma a été calculée, correspondant à la durée entre le traumatisme et l'ouverture des yeux spontanée.

Nous avons défini l'hyperglycémie sévère par une glycémie supérieure à 11,1mmol/l (2g/l).

Nous avons défini une complication infectieuse par la survenue d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, une méningite, une infection urinaire, une septicémie ou un choc septique.

Au plan neurologique, nous avons constaté la survenue de l'hypertension intracrânienne sévère par l'apparition d'anisocorie, une réaction de Cushing : bradycardie avec hypertension artérielle, des signes radiologiques sur le scanner de contrôle. L'attitude thérapeutique était soit une sédation profonde, pose de DVE, chirurgie décompressive..).

Le pronostic neurologique était évalué à la fin de l'hospitalisation en réanimation. Nous avons utilisé le score du Glasgow Outcome Scale (GOS) permettant d'évaluer l'handicap secondaire au traumatisme crânien.

5 = bonne récupération ; patient est indépendant sans ou avec un déficit neurologique léger.

4 = handicap modéré ; patient a un déficit neurologique ou intellectuel mais est indépendant.

3 = handicap sévère ; patient conscient mais totalement dépendant dans les activités de la vie quotidienne.

2 = état végétatif

1 = mort

Figure4 : GLASGOW OUTCOME SCALE (GOS)

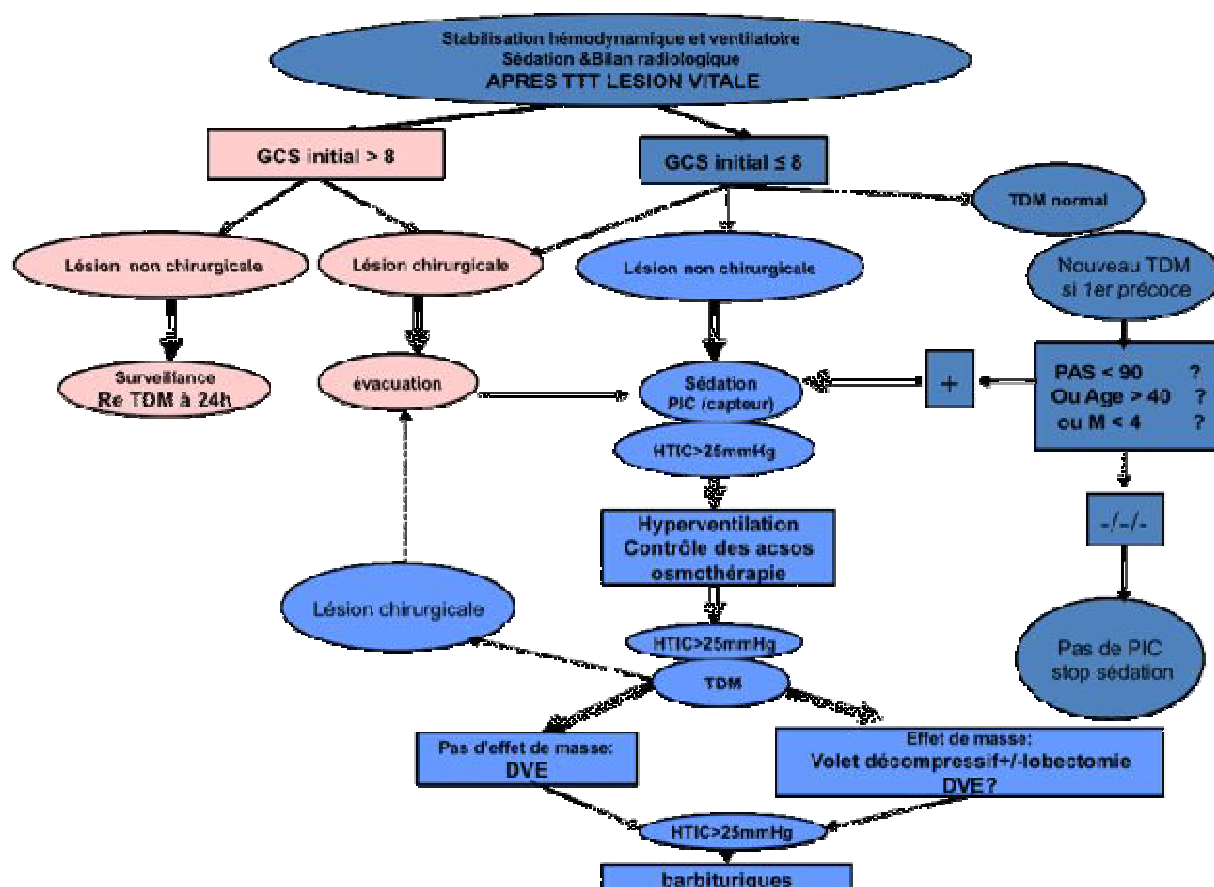


Figure5 : L'organigramme de la prise en charge de l'HTIC.

Analyses statistiques :

L'ensemble des résultats est exprimé en moyenne ou compte et pourcentage. La glycémie moyenne, l'écart glycémique (défini par la glycémie maximale moins la glycémie minimale), la glycémie maximale et la glycémie minimale à différents temps (J0, J1, J2, J3, J4, J5, J6 et J7) ont été comparés entre les morts et les survivants à la sortie de la réanimation d'une part et entre les patients à bon pronostic neurologique et les patients à mauvais pronostic neurologique. L'incidence des complications infectieuses, des épisodes d'HTIC sévère et d'hypoglycémie a également été comparés entre les différents groupes.

Résultats

a. Caractéristiques des patients :

40 patients ont été inclus dans l'étude, dont 34 hommes et 6 femmes.

L'âge médian des patients est de 31 ans (34,4-42,3). Sur les 40 patients,

24 patients sont vivants à la sortie de réanimation, soit un taux de mortalité de 40 %.

Les caractéristiques des patients sont représentées dans le tableau 1.

Caractéristiques	Total	Patients décédés	Patients Vivants
n (%)	40	24(60%)	16(40%)
Age (années) moy (IC95%)	44(17 - 72)	40(17 - 64)	44(17 - 72)
Sexe (n)			
femme	6	2	4
homme	34	14	20
IGS moy (IC95%)	23(9 - 45)	28(17 - 45)	21(9 - 40)
ISS moy (IC95%)	23(10 - 36)	24(17 - 34)	16(10 - 22)
Traumatisme (n)			
Traumatisme crânien isolé	18	10	8
Polytraumatisme	22	10	12
Traumatisme abdominal	6	6	0
Traumatisme thoracique	16	10	6
Traumatisme du bassin		8	2
Traumatisme Orthopédie périphérique		8	5
Glasgow initial moy (IC95%)	9(4 - 14)	8(4 - 13)	9(4 - 14)
Glycémie initiale (mmol/l) moy (IC95%)	2,23(0,5 - 3,96)	2,31(0,66 - 3,96)	1,1(0,5 - 1,7)
Durée de séjour (jours) moy (IC95%)	41(2 - 80)	31(4 - 58)	41(2 - 80)
Durée de VM (jours) moy (IC95%)	26(3 - 50)	12(3 - 50)	9(3 - 16)
Durée de coma (jours) moy (IC95%)	26(3 - 50)	12(4 - 58)	26(3 - 50)
HTIC sévère n(%)	16	11	5
Complications septiques n(%)	42%	22,5%	19,5%
Hyperglycémie >11,1 mmol/l n(%)	30%	17,5%	12,5%

100% des patients ont bénéficié d'un protocole d'administration d'insuline.

Parmi ces 40 patients, 16 (40%) ont présenté une hypertension intracrânienne sévère .
17 patients (42,5%) ont présenté une complication infectieuse dont 15 patients (88 ,2%) ont fait une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, 2 patients (11,8%) ont fait une méningite.

Le score de Glasgow Outcome Scale médian de sortie de réanimation est de 4. La répartition des GOS est représentée dans la figure 5.

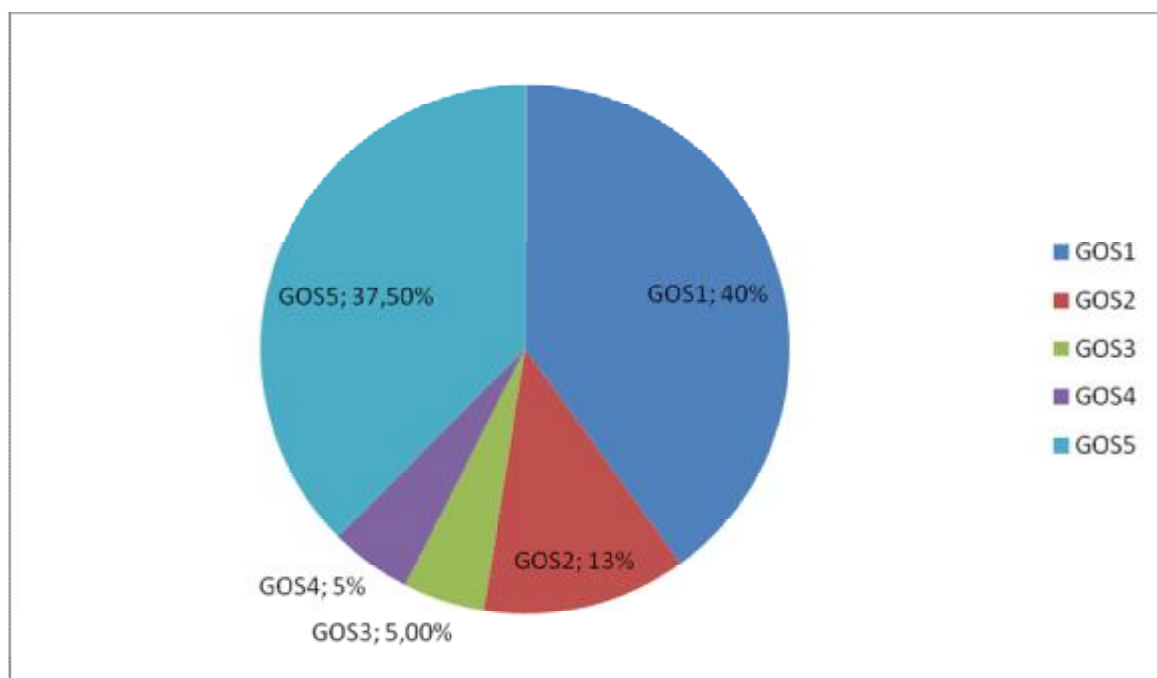


Figure 5 : Pronostic neurologique évalué par le Glasgow Outcome Scale (Jennet et Bond

16 patients sont décédés en réanimation. 3 patients sont décédés des conséquences de l'hypertension intracrânienne. 4 patients sont décédés de défaillance multiviscérale . 9 patients sont décédés de choc septique compliquant une infection nosocomiale .

Les patients ont été regroupés en groupe de bon pronostic neurologique (GOS 4 et GOS 5) et de mauvais pronostic neurologique (GOS 1, 2 et 3). Leurs caractéristiques sont représentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients ayant un bon pronostic neurologique et des patients avec un mauvais pronostic neurologique.

Caractéristiques	Bon pronostic	Mauvais pronostic
n	17	23
Age	44(17 - 72)	42(17 - 67)
IGS	20	26
ISS	18	22
Score de Glasgow initial	10(6 - 14)	8(4 - 13)
Glycémie initiale (G/l)	1,71(0,89 - 2,54)	2,23(0,5 - 3,36)
Durée de séjour (jours)	12(2 - 22)	41(3 - 80)
Durée de VM (jours)	4(0 - 8)	26(3 - 50)
Durée de coma (jours)	8(2 - 15)	20(3 - 37)
HTIC sévère n (%)	6(37 ,5%)	10(62,5%)
Hyperglycémie >2G/l n (%)	2(5%)	10(25%)

b. Etude de la glycémie à l'arrivée :

La glycémie moyenne à l'arrivée est de 2,23G/l (0,5 - 3,96G/L). La glycémie à l'arrivée a tendance à être plus élevée dans le groupe de patient ayant un mauvais pronostic neurologique, mais cette différence n'est pas significative. De la même façon, la glycémie à l'arrivée tend à être plus élevée dans le groupe des patients décédés par rapport aux patients vivants, mais cette différence n'est pas significative. (tableau 3)

Tableau 3 : Glycémie à l'arrivée

Glycémie à l'arrivée (G/L)	Bon Pronostic	Mauvais pronostic	Vivants	Décédés
	1,33	1,3	1,27	1,84

c. Etude de la glycémie pendant les 7 jours suivants le traumatisme :

La glycémie moyenne au cours de la première semaine d'hospitalisation des patients en réanimation est de 1,83G/l (1,7- 1,97G/l). La moyenne d'insuline est de 21,6UI (12-30,7) par jour et par patient. L'apport glucidique journalier est en moyenne de 26,6g par patient. L'apport calorique journalier est en moyenne de 1052kCal par patient.

Un épisode d'hyperglycémie majeure supérieure à 2G/l durant la première semaine est significativement associé à la mortalité en analyse univariée ($p=0,012$).

En analyse univariée, la persistance de pic glycémique élevé à J1, J2 et J3 semble associée à une surmortalité (figure 8). En effet, les pics glycémiques sont statistiquement plus élevés dans le groupe des patients décédés par rapport aux patients vivants : à J1 2,11 versus 1,43G/l ($p<0,001$), à J2 2 versus 1,34 et à J3 1,63 versus 1,23G/l ($p<0,001$).

De la même façon, la persistance de glycémies moyennes élevées à J1, J2 et J4 semble associée à une surmortalité. En effet, la glycémie moyenne est statistiquement plus élevée dans le groupe de patients décédés par rapport aux vivants : à J4, 8,7 versus 7,3mmol/l ($p=0,004$) et à J5, 8,8 versus 7,5mmol/l ($p=0,043$).

De même, les écarts glycémiques (glycémie maximale – glycémie minimale) sont significativement plus élevés chez les patients décédés par rapport aux patients vivants de J1 à J5 (figure 7).



Figure 6 : Evolution du pic glycémique entre les patients décédés et les patients vivants.

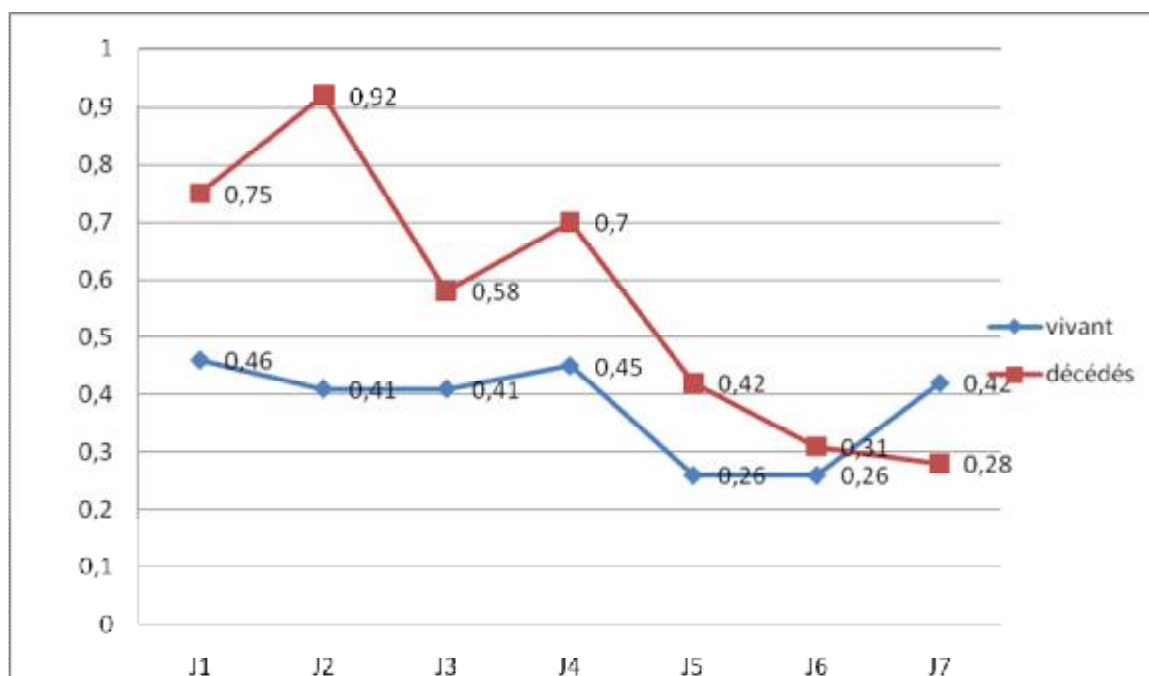


Figure 7 : Evolution du delta de glycémie entre les patients décédés et les patients vivants.

La moyenne des écarts glycémiques sur la première semaine est statistiquement associée à une surmortalité. En effet, les patients vivants ont une moyenne des écarts glycémiques significativement plus élevée que dans le groupe des patients vivants à la sortie de réanimation : 5,5mmol/l (3,7-7,3) versus 3,1mmol/l (2,8-3,5). Parallèlement, à partir de J5, les doses d'insuline administrées sont statistiquement plus élevées dans le groupe de patients décédés ; à J5, 19,4 versus 10,6UI ($p=0,023$), à J6, 51 versus 23UI ($p=0,05$), J7, 48 versus 22UI. Les apports glucidiques ainsi que les apports caloriques ne sont pas différents entre les groupes.

En analyse univariée, si l'on compare le groupe des patients ayant un bon pronostic par rapport au groupe de patients ayant un mauvais pronostic neurologique, la glycémie moyenne n'est pas statistiquement différente entre les groupes. De même, les pics glycémiques ne sont pas différents statistiquement entre les deux groupes. Les deltas de glycémie ont tendance à être plus élevés dans le groupe des patients à mauvais pronostic neurologiques, en particulier à J1, J2, J4 et J5 mais les différences entre les deux groupes ne sont pas statistiquement différentes entre les deux groupes (figure 8).

Complications septiques :

Les pics glycémiques tendent à être plus élevés dans le groupe de patients présentant une complication infectieuse mais la différence n'est pas significative. De même, les écarts glycémiques tendent à être plus élevés dans le groupe des patients présentant des complications septiques (figure 11).

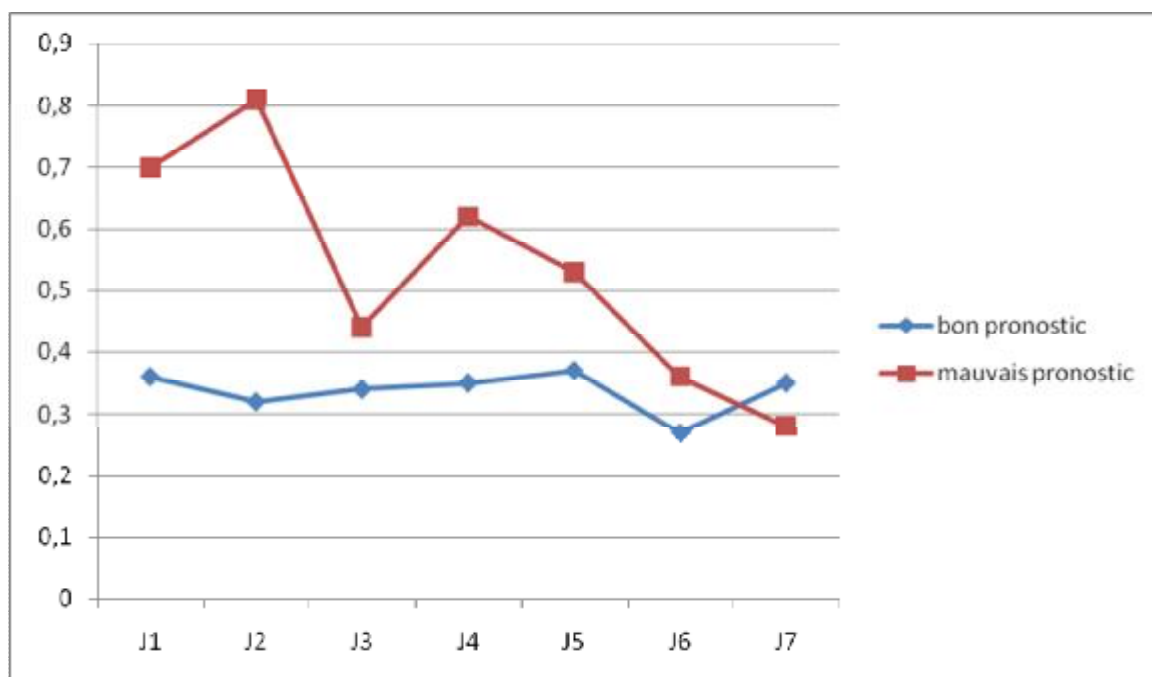


Figure 8 : Evolution des deltas de glycémies entre les patients à bon et mauvais pronostic neurologique.

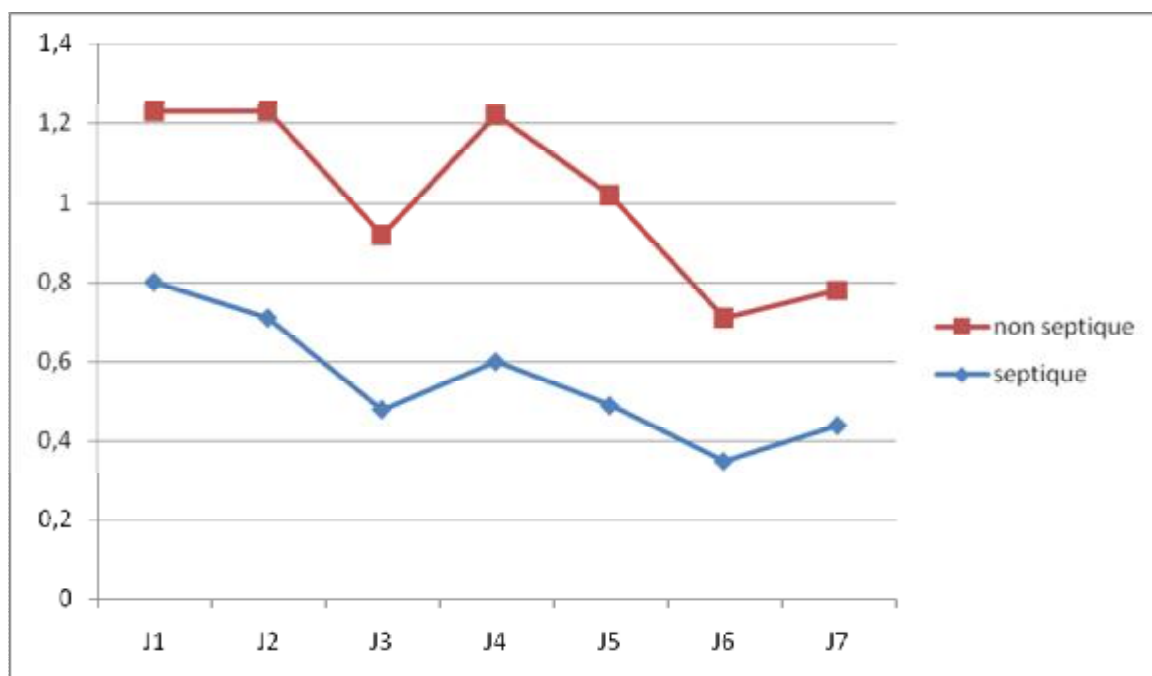


Figure 9 : Evolution des deltas de glycémies entre les patients présentant des complications septiques et les autres.

Complication par HTIC :

Dans le groupe présentant une HTIC sévère, l'écart glycémique moyen n'est pas différent du groupe ne présentant pas d'HTIC sévère : 0,65G/l (0,42-0,78) versus 0,55G/l (0,43-0,67), $p=0,5$.

Aucune différence n'est observée en terme de pic glycémique et de glycémie moyenne entre les patients ayant présentés une hypertension intracrânienne sévère et les autres.

d. Episodes hypoglycémiques :

Nous n'avons relevé, au cours de notre étude, que 11 épisodes d'hypoglycémies que nous avons défini par une glycémie inférieure à 0,70G/l. Ces hypoglycémies ont été relevées sur seulement 6 patients, soit 11% des patients)

Discussion

Dans notre étude, la glycémie à l'arrivée n'est pas associée à une surmortalité ou un mauvais pronostic neurologique. La présence d'un épisode d'hyperglycémie majeure ($>2G/l$) au cours de la première semaine de Neuroréanimation est associée à une surmortalité. La persistance d'écarts glycémiques élevées est un facteur prédictif indépendant de mortalité. Dans notre cohorte, nous n'avons observé que 11 épisodes d'hypoglycémies chez 6 patients.

Glycémie à l'arrivée :

L'hyperglycémie à l'arrivée supérieure à 11,1mmol/l a été associée à un mauvais pronostic neurologique et une mortalité majorée [4]. Chez les polytraumatisés, la glycémie à l'arrivée est clairement établie comme un facteur indépendant de mortalité [15]. Lam et Coll ont montré que les patients avec un traumatisme crânien grave ($GSG < 8$) avaient des glycémies significativement supérieures aux patients ayant des traumatismes crâniens modérés [3].

Dans notre cohorte de patients ne comprenant que des traumatismes crâniens graves, l'hyperglycémie à l'arrivée n'est pas associée de manière significative à la mortalité

ou à un mauvais pronostic neurologique. Cependant, il existe une tendance nette à une hyperglycémie initiale plus élevée dans le groupe de patients décédés ou à mauvais pronostic neurologique.

Plusieurs éléments peuvent expliquer l'absence de différence significative de la glycémie à l'arrivée entre les patients vivants et décédés et entre les patients à bon pronostic et mauvais pronostic. Tout d'abord, tous nos patients sont, dès l'arrivée, des traumatisés crâniens graves. C'est pourquoi l'hyperglycémie initiale, correspondant à une réponse au stress engendrée par le traumatisme est importante chez tous les malades. Par ailleurs, les patients décédant dans les premières 24 heures ont été exclus de l'étude, éliminant ainsi les patients les plus graves, ce qui induit un plus faible d'effectif et donc un possible manque de puissance de l'étude. D'autre part, nous n'avons pu relever d'éventuelle prescription d'insuline en pré hospitalier.

Hyperglycémie en réanimation :

Chez les patients de Neuroréanimation (traumatisme, hémorragie méningée), il a été rapporté une relation entre l'hyperglycémie et une augmentation de la durée d'hospitalisation en réanimation, une augmentation des infections et un mauvais pronostic neurologique [37] [38].

Il reste cependant difficile de distinguer si cette association reflète la gravité initiale de l'agression cérébrale ou si l'hyperglycémie est en soi une agression cérébrale secondaire et contribue intrinsèquement à l'aggravation du pronostic. L'hyperglycémie contribue au métabolisme cérébral anaérobie dans le traumatisme crânien sévère, entraînant une acidose lactique et une agression neuronale secondaire. D'autres mécanismes d'agression cérébrale secondaire de l'hyperglycémie sont suspectés, comme l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, l'inflammation, la production de radicaux libres, les anomalies mitochondriales et la dysfonction endothéliale [39].

Dans notre étude, nous avons rapporté une association entre deux hyperglycémies $>11,1\text{mmol/l}$ (2g/l) et une surmortalité. Cette donnée semble confirmer la littérature et en particulier Donald et coll qui ont retrouvé un Odds Ratio à 3,6 (IC 95% : 1,2-11,2) en cas d'observation d'une hyperglycémie sévère au cours de 10 jours d'hospitalisation en

réanimation [22]. Notre étude suggère donc l'intérêt de traiter tout épisode d'hyperglycémie majeure dans la semaine suivant le traumatisme.

Alors que l'éviction d'une hyperglycémie sévère semble souhaitable, la variabilité glycémique pourrait être l'objet d'attentions au cours du contrôle glycémique. Dans notre étude, nous avons évalué la variabilité glycémique en calculant la différence entre la glycémie maximale et la glycémie minimale sur la journée. Nous avons montré que l'écart glycémique élevé est un facteur indépendant de mortalité. D'ailleurs, alors qu'ils ont des doses d'insuline plus importantes à partir de J5, les patients qui vont décéder en réanimation ont des pics glycémiques et les écarts glycémiques qui restent élevés.

Nous n'avons pas trouvé de différence significative d'écart glycémique entre les patients à bon pronostic et les patients à mauvais pronostic neurologique, mais la tendance était à des écarts glycémiques plus élevés chez les patients à mauvais pronostic. Là encore, un manque de puissance de l'étude peut expliquer l'absence de significativité. Ainsi, les patients les plus graves avaient un contrôle glycémique plus difficile avec des écarts glycémiques importants, des doses d'insuline plus élevées chez ces patients.

Dans ce sens, des auteurs ont rapporté dans la littérature que la variabilité glycémique était, chez des patients tout venant de réanimation, un facteur indépendant de mortalité (Odd Ratio de 1,29 (IC 95% 1,14-1,44, $p < 0,001$)) et d'augmentation de la durée de séjour [26]. Ces auteurs ont même révélé que la variabilité glycémique était un facteur prédictif de mortalité bien plus puissant que l'étude de la glycémie moyenne.

Plusieurs hypothèses sont possibles pour expliquer l'association entre la variabilité et la surmortalité. Une des hypothèses peut être liée aux complications infectieuses. L'autre peut être en rapport avec les conséquences de l'HTIC sévère. Cependant, nous n'avons pu retrouver une association statistique entre la variabilité glycémique et les complications infectieuses ou l'HTIC sévère. Malgré cela, les écarts glycémiques ont une nette tendance à être plus élevés dans le groupe présentant une HTIC sévère. Dans une analyse post hoc de leur première étude sur l'insulinothérapie, Van den Berghe et coll ont analysé l'effet de l'insulinothérapie intensive, annihilant la variabilité glycémique, chez des patients agressés au plan cérébral (hémorragie intracérébrale, traumatisme crânien, épilepsie). Les patients

avaient des niveaux de pression intracrânienne maximale moindres en cas d'insulinothérapie intensive et un meilleur pronostic neurologique fonctionnel à 1 an. Cependant, le taux d'hypoglycémie et la mortalité étaient accrus dans ce groupe. Ainsi, il s'agit d'une des seules études portant sur un petit collectif de patients monitorés par une PIC et il semble dans cette étude que les valeurs de PIC soient moindres en cas d'équilibre glycémique strict. Dans notre étude où nous avons évalué l'HTIC sévère par les traitements requis pour tendre à maintenir une PIC normale, nous n'avons noté qu'une tendance à une variabilité glycémique majorée en cas d'HTIC sévère.

Plusieurs études ont montré qu'il existait une association entre l'hyperglycémie et les complications infectieuses. D'ailleurs, Van den Berghe et coll ont révélé lors de leur première étude comprenant une majorité de patients de chirurgie cardiaque, une réduction de 43% des complications infectieuses en cas d'insulinothérapie intensive [30]. Dans notre étude, nous n'avons noté qu'une tendance à des écarts glycémiques et des pics de glycémies plus élevés dans le groupe de patients présentant des complications infectieuses. Ceci peut éventuellement être expliqué par un manque de puissance de notre étude.

Parallèlement à la toxicité suspectée des hyperglycémies majeures, des données de la littérature suggèrent qu'une hyperglycémie modérée peut être favorable chez les patients ayant des traumatismes crâniens, puisque que le glucose est la seule source disponible d'énergie et que son utilisation augmente profondément pour répondre à une demande cérébrale posttraumatique accrue. Vespa et coll ont, en effet, rapporté l'existence d'une corrélation entre un mauvais pronostic à 6 mois et un bas niveau de glucose cérébral extracellulaire après traumatisme crânien [40].

Hypoglycémies :

Nous n'avons relevé dans notre étude que 11 épisodes d'hypoglycémies (glycémie < 0,7 G/l) sur 6 patients différents. Il s'agit d'un taux faible d'épisodes d'hypoglycémie, pour une durée d'étude de 7 jours sur 40 patients de réanimation. Cela est probablement dû à l'objectif non strict de glycémie fixé par les cliniciens pour les patients traumatisés crâniens. En effet, cet objectif glycémique est libre selon les prescripteurs

(<1,8G/l), par rapport aux protocoles d'insulinothérapie intensive qui ont été associés à des risques d'hypoglycémies assez élevés, jusqu'à 18,3% des patients [31] [41].

Chez les patients présentant un traumatisme crânien, les épisodes d'hypoglycémies ont été associés à des altérations du métabolisme cérébral. En effet l'hypoglycémie stimule les hormones de contre-régulation (cortisol, adrénaline, noradrénaline, glucagon, hormone de croissance) [42].

Cette stimulation mène, par des mécanismes encore peu clairs, à des symptômes neurologiques, comme des dysfonctions cognitives, des crises convulsives et un ralentissement du tracé EEG [43]. Il a été montré que des hypoglycémies, même modérées (<4,4mmol/l) pouvait engendrer les altération du métabolisme cérébral et de l'autorégulation cérébrale [40] ainsi qu'une moindre vasoréactivité au CO₂ [39]. Par ailleurs, le métabolisme cérébral est aussi altéré, par une modification de la synthèse protéique, du métabolisme des acides aminés, du pH, de la libération de neurotransmetteurs [44]. Ces modifications métaboliques sont corrélées avec les modifications à l'EEG et en particulier le ralentissement de l'enregistrement. L'hypoglycémie peut ainsi provoquer des dommages cérébraux irréversibles.

Brunkhorst et coll ont en effet montré que l'hypoglycémie sévère chez des patients de réanimation était un facteur indépendant de mortalité (OR 3,31, IC95% 2,23-4,9) [45] .

Dans les études étudiant l'insulinothérapie intensive pour palier la variabilité glycémique, il été montré des altérations au niveau du métabolisme glucidique cérébral. En effet, par microdialyse cérébrale, des crises énergétiques cérébrales, caractérisées par un taux de glucose extracellulaire bas, un taux de Lactate/Pyruvate élevé, ont été observées [34]. Ces crises énergétiques ont été relevées alors même que la glycémie systémique était dans les limites de la normale. L'hypoglycémie majore cet effet et entraine de vraies glycopénies cérébrales, pouvant être responsables d'altération du pronostic neurologique. Il est alors licite de se poser la question de la pertinence du contrôle de la glycémie capillaire alors que l'on sait que même en cas de glycémie normale, il existe des périodes de glycopénie cérébrale. Le monitoring du glucose extracellulaire, du lactate, du pyruvate

pourrait être très utile et permettre d'adapter à chaque instant la glycémie aux besoins cérébraux.

Ainsi, en Neuroréanimation, et en particulier dans le traitement des patients traumatisés crâniens sévères, il semble raisonnable de maintenir une glycémie systémique supérieure à 4,4mmol/l et de limiter au maximum les épisodes d'hypoglycémies. Dans notre étude, ce faible taux d'épisodes d'hypoglycémies semble être un résultat important. Le faible nombre d'épisode d'hypoglycémie explique aussi l'absence de lien avec la mortalité.

Limites de l'étude :

Tout d'abord, il s'agit d'une étude non contrôlée et non randomisée. Cette étude est finalement une étude descriptive des pratiques actuelles.

Par ailleurs, nous avons utilisé comme mesure de la glycémie, le Dextro sur du sang capillaire, ce qui est classique en réanimation.

Cependant, quelque soit la qualité de la procédure, des erreurs de la glycémie peuvent survenir en raison de l'état physiologique du patient. En effet, les perturbations hémodynamiques, la vasoconstriction périphérique, les vasopresseurs ainsi que les oedèmes distaux sont des causes potentielles d'erreur. Des études se sont intéressées à la corrélation entre la glycémie capillaire, la glycémie veineuse et la glycémie artérielle et la mesure au laboratoire sur glycémie veineuse. Il existe une meilleure corrélation entre la glycémie artérielle et la glycémie au laboratoire. La glycémie capillaire a une bonne corrélation avec la glycémie mesurée au laboratoire lorsque celle-ci est dans les limites de la normale. En cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie, la glycémie capillaire a une moins bonne corrélation [46]. Par ailleurs, les mesures des glycémies étaient régulières mais elles ne reflétaient que la glycémie instantanée. Nous n'avons pas utilisé de mesure continue de la glycémie.

Une autre limite de notre étude réside sur l'évaluation du pronostic neurologique. Nous l'avons évalué avec l'échelle du Glasgow Outcome Scale (GOS) à la sortie de réanimation. Cette échelle est utilisée pour une évaluation neurologique à la sortie de réanimation du patient et à plus long terme (6 mois, 12 mois). Le GOS à 6 mois permet d'avoir une vision plus précise de l'évolution du pronostic du patient, puisqu'il évalue le

patient après plusieurs mois d'hospitalisation en centre de rééducation et réhabilitation. L'amélioration neurologique après traumatisme crânien reste très imprévisible et dépend de plusieurs facteurs en dehors de la gravité du traumatisme, en particulier des ATCD neurologique, de l'âge, de l'état psychologique. Cependant, l'évaluation du pronostic neurologique par le GOS à la sortie de l'hospitalisation semble, dans notre étude, pertinente. En effet, dans notre étude, les patients sont jeunes (âge moyen 38 ans) et il n'existe que très peu de patients âgés (supérieur à 65 ans). Or il a été montré que les patients âgés bénéficiaient le plus de la période de rééducation [47]. En effet, dans cette étude comparant l'évolution neurologique de patients âgés (supérieur à 65 ans) et de patients jeunes (entre 18 et 64 ans) entre la sortie de l'hôpital et à 6 mois, il a été montré que l'évolution des patients âgés était plus importante entre la sortie de l'hôpital et à 6 mois. L'évaluation neurologique était effectuée avec le Score de GOS et le FIM (Functionnal indépendance measure). Les patients jeunes, ayant vite progressé au cours de l'hospitalisation, ne modifiaient pas leur score d'évaluation neurologique dans 88% alors que seul 63% des patients âgés ne modifiaient pas leur score.

Par ailleurs, l'échelle de GOS est une échelle très globale et évalue les capacités globales et la dépendance. Le fait de changer de score de GOS entre deux périodes implique une très grande progression en terme de handicap. Il est évident que si nous avons utilisé une échelle beaucoup plus précise d'évaluation du pronostic neurologique, incluant l'expression verbale, la capacité à se déplacer, l'orientation temporo-spaciale, les troubles cognitifs, la capacité de se nourrir, l'état psychologique, il aurait été plus pertinent de réaliser l'évaluation à 6 mois, tant la moindre évolution du patient se serait fait ressentir sur une échelle précise.

CONCLUSION

Ainsi, à la vue de la littérature, l'hyperglycémie en réanimation est un facteur de mauvais pronostic. L'hyperglycémie, reflet de la gravité de l'état du patient est un facteur pronostic indépendant de morbi-mortalité. L'hyperglycémie au cours des premiers jours de réanimation est également un facteur de mauvais pronostic [21]. Cependant, le contrôle glycémique strict a des résultats variables en fonction de la pathologie du patient. Les patients de chirurgie cardiaque sont les patients qui bénéficient probablement le plus de l'insulinothérapie intensive en postopératoire avec une réduction importante de la morbidité, en particulier des complications infectieuses, ainsi que les patients de réanimation ayant une durée de séjour supérieure à trois jours.

Chez les patients traumatisés crâniens, l'hyperglycémie persistante est associée à un mauvais pronostic neurologique [21]. Le contrôle de la glycémie semble recommandé après une agression cérébrale. Il semble raisonnable d'après la littérature de maintenir une glycémie inférieure à 11,1mmol/l [48] [22]. Cependant, la glycémie idéale est encore inconnue. Après un traumatisme crânien, il semble que la baisse trop importante de la glycémie systémique provoque une glycopénie cérébrale importante, avec des crises énergétiques cérébrales, qui semble être associées à une surmortalité.

Il semble exister une limite de glycémie systémique inférieure au delà de laquelle l'apport en glucose semble insuffisant pour la demande. Ainsi, il n'existe présentement aucune donnée favorable sur le contrôle glycémique strict en Neuroréanimation, car l'insulinothérapie intensive étudiée sur l'animal et l'humain après traumatisme crânien présente un haut risque d'augmenter le stress métabolique cérébral en réduisant drastiquement le niveau de la glycémie systémique.

Notre étude avait pour but d'étudier l'équilibre glycémique des patients traumatisés crâniens. Nous avons réalisé une description de pratiques en laissant au clinicien la liberté de l'objectif glycémique et du protocole d'insulinothérapie. Nous n'avons pas trouvé dans notre étude d'association entre une glycémie à l'arrivée élevée et la mortalité.

Dans notre étude, l'écart glycémique important est un facteur prédictif indépendant de mortalité. D'autre part, un seul épisode d'hyperglycémie sévère supérieur à 11,1mmol/l au cours de la première semaine d'hospitalisation induit une surmortalité.

Par ailleurs, il a été intéressant de constater le très faible taux d'hypoglycémies retrouvé chez nos patients. Au regard de la littérature, c'est peut-être ce qui semble être le plus important, tant l'hypoglycémie est pourvoyeuse de mauvais pronostic neurologique chez les patient présentant une agression cérébrale aigue.

Ainsi, nous pouvons retenir que la glycémie moyenne n'est pas le paramètre le plus intéressant à monitorer. Il semble que la variabilité glycémique au cours du nycthémère avec des pics glycémiques élevés soit associée à une surmortalité.

En conclusion, chez les patients de Neuroréanimation, à la fois l'hyperglycémie sévère et l'hypoglycémie sévère semblent avoir des effets secondaires majeurs au niveau neuronal et ainsi aggraver le pronostic du patient. La conduite à tenir chez ces patients n'est pas d'obtenir un objectif glycémique strict mais de minimiser les risques d'hypoglycémies et d'hyperglycémies sévères et de limiter les variations glycémiques. Ainsi, un objectif glycémique entre 6 et 10mmol/l semble raisonnable, en évitant les trop grandes variations.

Dans l'avenir, un monitoring direct de la glycémie cérébrale serait un outil très intéressant, permettant d'adapter en continu la glycémie systémique aux besoins cérébraux en glucose. En effet, la microdialyse cérébrale est une analyse locale du métabolisme cérébral et elle permettrait également d'imaginer éventuellement un modèle d'administration informatisée et automatisée d'insuline, en boucle fermée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Clifton GL, Ziegler MG, Grossman RG, (1981) Circulating catecholamines and sympathetic activity after head injury. *Neurosurgery* 8: 10-14
2. Rosner MJ, Newsome HH, Becker DP, (1984) Mechanical brain injury: the sympathoadrenal response. *Journal of neurosurgery* 61: 76-86
3. Lam AM, Winn HR, Cullen BF, Sundling N, (1991) Hyperglycemia and neurological outcome in patients with head injury. *Journal of neurosurgery* 75: 545-551
4. Young B, Ott L, Dempsey R, Haack D, Tibbs P, (1989) Relationship between admission hyperglycemia and neurologic outcome of severely brain-injured patients. *Annals of surgery* 210: 466-472; discussion 472-463
5. Jeremitsky E, Omert L, Dunham CM, Protetch J, Rodriguez A, (2003) Harbingers of poor outcome the day after severe brain injury: hypothermia, hypoxia, and hypoperfusion. *The Journal of trauma* 54: 312-319
6. Magistretti PJ, Pellerin L, (1999) Astrocytes Couple Synaptic Activity to Glucose Utilization in the Brain. *News Physiol Sci* 14: 177-182
7. Simpson IA, Carruthers A, Vannucci SJ, (2007) Supply and demand in cerebral energy metabolism: the role of nutrient transporters. *J Cereb Blood Flow Metab* 27: 1766-1791
8. Falciglia M, (2007) Causes and consequences of hyperglycemia in critical illness. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 10: 498-503
9. Robinson LE, van Soeren MH, (2004) Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control. *AACN clinical issues* 15: 45-62
10. Oddo M, Schmidt JM, Mayer SA, Chiolerio RL, (2008) Glucose control after severe brain injury. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 11: 134-139
11. Cornford EM, Hyman S, Cornford ME, Caron MJ, (1996) Glut1 glucose transporter activity in human brain injury. *J Neurotrauma* 13: 523-536

12. Jacka MJ, Torok-Both CJ, Bagshaw SM, (2009) Blood glucose control among critically ill patients with brain injury. *The Canadian journal of neurological sciences* 36: 436-442
13. Bergsneider M, Hovda DA, Shalmon E, Kelly DF, Vespa PM, Martin NA, Phelps ME, McArthur DL, Caron MJ, Kraus JF, Becker DP, (1997) Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. *Journal of neurosurgery* 86: 241-251
14. Parkin M, Hopwood S, Jones DA, Hashemi P, Landolt H, Fabricius M, Lauritzen M, Boutelle MG, Strong AJ, (2005) Dynamic changes in brain glucose and lactate in pericontusional areas of the human cerebral cortex, monitored with rapid sampling on-line microdialysis: relationship with depolarisation-like events. *J Cereb Blood Flow Metab* 25: 402-413
15. Kreutziger J, Wenzel V, Kurz A, Constantinescu MA, (2009) Admission blood glucose is an independent predictive factor for hospital mortality in polytraumatised patients. *Intensive care medicine* 35: 1234-1239
16. Kreutziger J, Schlaepfer J, Wenzel V, Constantinescu MA, (2009) The role of admission blood glucose in outcome prediction of surviving patients with multiple injuries. *The Journal of trauma* 67: 704-708
17. Schlenk F, Nagel A, Graetz D, Sarrafzadeh AS, (2008) Hyperglycemia and cerebral glucose in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intensive care medicine* 34: 1200-1207
18. Alberti O, Becker R, Benes L, Wallenfang T, Bertalanffy H, (2000) Initial hyperglycemia as an indicator of severity of the ictus in poor-grade patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Clinical neurology and neurosurgery* 102: 78-83

19. Sato M, Nakano M, Asari J, Watanabe K, (2006) Admission blood glucose levels and early change of neurological grade in poor-grade patients with aneurismal subarachnoid haemorrhage. *Acta neurochirurgica* 148: 623-626; discussion 626
20. Liu-DeRyke X, Collingridge DS, Orme J, Roller D, Zurasky J, Rhoney DH, (2009) Clinical impact of early hyperglycemia during acute phase of traumatic brain injury. *Neurocritical care* 11: 151-157
21. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A, (2005) The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *The Journal of trauma* 58: 47-50
22. Griesdale DE, Tremblay MH, McEwen J, Chittock DR, (2009) Glucose Control and Mortality in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *Neurocritical care*
23. Lovblad KO, Baird AE, Schlaug G, Benfield A, Siewert B, Voetsch B, Connor A, Burzynski C, Edelman RR, Warach S, (1997) Ischemic lesion volumes in acute stroke by diffusion-weighted magnetic resonance imaging correlate with clinical outcome. *Ann Neurol* 42: 164-170
24. Hirsch IB, (2005) Glycemic variability: it's not just about A1C anymore! *Diabetes technology & therapeutics* 7: 780-783
25. Krinsley JS, (2008) Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Critical care medicine* 36: 3008-3013
26. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G, (2006) Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 105: 244-252
27. Hutton RA, Mikhailidis D, Dormandy KM, Ginsburg J, (1979) Platelet aggregation studies during transient hypoglycaemia: a potential method for evaluating platelet function. *J Clin Pathol* 32: 434-438
28. Krinsley JS, Grover A, (2007) Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Critical care medicine* 35: 2262-2267

29. Arabi YM, Tamim HM, Rishu AH, (2009) Hypoglycemia with intensive insulin therapy in critically ill patients: predisposing factors and association with mortality. *Critical care medicine* 37: 2536-2544
30. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R, (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *The New England journal of medicine* 345: 1359-1367
31. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R, (2006) Intensive insulin therapy in the medical ICU. *The New England journal of medicine* 354: 449-461
32. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ, (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *The New England journal of medicine* 360: 1283-1297
33. Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A, Delfini R, Rosa G, (2007) The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial. *Journal of neurosurgical anesthesiology* 19: 156-160
34. Bilotta F, Caramia R, Paoloni FP, Delfini R, Rosa G, (2009) Safety and efficacy of intensive insulin therapy in critical neurosurgical patients. *Anesthesiology* 110: 611-619
35. Vespa P, Boonyaputthikul R, McArthur DL, Miller C, Etchepare M, Bergsneider M, Glenn T, Martin N, Hovda D, (2006) Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. *Critical care medicine* 34: 850-856

36. Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, Badjatia N, Connolly ES, Presciutti M, Ostapkovich ND, Levine JM, Le Roux P, Mayer SA, (2008) Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study. *Critical care medicine* 36: 3233-3238
37. Rovlias A, Kotsou S, (2000) The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 46: 335-342; discussion 342-333
38. Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, Meredith JW, Chang MC, (2004) Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *The Journal of trauma* 56: 1058-1062
39. Sieber FE, Derrer SA, Saudek CD, Traystman RJ, (1989) Effect of hypoglycemia on cerebral metabolism and carbon dioxide responsivity. *Am J Physiol* 256: H697-706
40. Vespa PM, McArthur D, O'Phelan K, Glenn T, Etchepare M, Kelly D, Bergsneider M, Martin NA, Hovda DA, (2003) Persistently low extracellular glucose correlates with poor outcome 6 months after human traumatic brain injury despite a lack of increased lactate: a microdialysis study. *J Cereb Blood Flow Metab* 23: 865-877
41. Coester A, Neumann CR, Schmidt MI, (2009) Intensive Insulin Therapy in Severe Traumatic Brain Injury: A Randomized Trial. *The Journal of trauma*
42. Siebert G, Ziesenitz SC, (1986) [A stepwise method of evaluating sugar substitutes- -a preliminary study using enzymes. 1. Alpha-glucosidase from yeast]. *Z Ernahrungswiss* 25: 242-247
43. Sieber FE, Traystman RJ, (1992) Special issues: glucose and the brain. *Critical care medicine* 20: 104-114
44. Tews JK, Carter SH, Stone WE, (1965) Chemical changes in the brain during insulin hypoglycaemia and recovery. *J Neurochem* 12: 679-693

45. 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, (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. The New England journal of medicine 358: 125-139
46. Kanji S, Buffie J, Hutton B, Bunting PS, Singh A, McDonald K, Fergusson D, McIntyre LA, Hebert PC, (2005) Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. Critical care medicine 33: 2778-2785