



Université Lille 2  
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2013

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN  
MEDECINE

***Intérêt d'un monitoring continu du glucose chez des patients  
chirurgicaux en unité soins intensifs : Une étude prospective  
observationnelle***

Présentée et soutenue publiquement le 24 Juin 2013 à 16h00 au pôle Recherche de la  
faculté

**Par Arnaud ALLUIN**

*Jury*

**Président :** Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE  
Monsieur le Professeur Pascal ODOU  
Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN  
Madame le Docteur Sabine ETHGEN

**Directeur de Thèse :** Madame le Docteur Sabine ETHGEN

*Pôle d'anesthésie-réanimation, Hôpital Claude Huriez*

# Table des matières

<b>Liste des abréviations</b> .....	14
<b>Liste des tableaux</b> .....	15
<b>Liste des figures</b> .....	17
<b>Liste des annexes</b> .....	18
<b>1 Contextualisation de l'étude</b> .....	19
1.1. Introduction : Contexte .....	19
1.2. L'étape NICE-SUGAR : Discordance avec les recommandations.....	20
1.3. Nouveaux axes d'investigation .....	21
1.4. Diabète et USI : Chasse aux préjugés.....	21
1.5. Nouveaux objectifs thérapeutiques .....	22
1.6. Rationnel .....	23
<b>2 Patients et méthodes</b> .....	24
2.1. Patients .....	24
2.2. Objectifs de l'étude.....	25
2.3. Méthodologie : Matériels et méthodes.....	27
<b>3 Résultats</b> .....	35
3.1. Effectif .....	35
3.2. Analyse descriptive globale de la population et de ses caractéristiques .....	35
3.3. Analyse descriptive du critère principal .....	39
3.4. Etude comparative du critère principal .....	42
3.5. Analyse descriptive et comparative des critères secondaires en sous-groupes..	43
<b>4 Discussion</b> .....	55
4.1. Interprétation des principaux résultats.....	55
4.2. Limites de l'étude .....	57
4.3. Modalités de l'insulinothérapie en USI en pratique.....	57
4.4. Monitoring de la glycémie en USI : données de la littérature .....	58
4.5. La boucle fermée en USI, une utopie? .....	61
4.6. Impact médico-économique .....	61

<b>5 Conclusion .....</b>	<b>63</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>64</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>67</b>

## Liste des abréviations

- ASA (score): American Society of Anesthesiologists.
- ATCD : antécédents.
- CHRU : Centre hospitalier régional universitaire.
- DRA : Détresse respiratoire aigüe.
- HGT : Hémogluco-test : « dextro ».
- HTA : Hypertension artérielle.
- IGS2 : Indice de Gravité simplifié.
- IMC : Indice de masse corporelle en Kg/m<sup>2</sup>.
- ITT : Intravenous intensive insulinotherapy : Insulinothérapie intra-veineuse intensive.
- J0 : jour de l'intervention chirurgicale.
- J1 : 24 premières heures post-opératoire.
- J2 : de la 24<sup>ème</sup> à la 48<sup>ème</sup> heure post-opératoire.
- SIPO : Soins intensifs péri-opératoires.
- TGC : Tight Glycemic control : Contrôle glycémique strict.
- SOFA: Sequential organ failure assessment.

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Paramètres anthropomorphiques, score de gravité initiale, et caractéristique des enregistrements du glucose de la population exprimés en moyenne+/- écart-type. ....	35
<b>Tableau 2</b> : Proportion des évènements de chaque sorte détectés par chacune des techniques de mesure. ....	39
<b>Tableau 3</b> : Moyennes et médianes respectives des différents types d'évènements détectés par l'iPro2 exprimées en minutes. ....	40
<b>Tableau 4</b> : Répartition de l'effectif selon le nombre d'hypoglycémies sévères exprimée en pourcentage. ....	41
<b>Tableau 5</b> : Répartition de l'effectif selon le nombre d'hypoglycémies modérées exprimée en pourcentage. ....	41
<b>Tableau 6</b> : Répartition de l'effectif selon le nombre d'hyperglycémies exprimée en pourcentage. ....	42
<b>Tableau 7</b> : Répartition des effectifs par sous-groupes en fonction des critères secondaires. La répartition des effectifs pour chaque variable a été testée par un test de Chi <sup>2</sup> . ....	44
<b>Tableau 8</b> : Dispersion des effectifs des sous groupes selon les scores de gravité et les durées de séjours exprimées en médiane [quartile 1 ; quartile 3]. La distribution des différentes variables au sein des quatre sous-groupes a été testée par un test de Kruskal-wallis. ....	46
<b>Tableau 9</b> : Répartition des effectifs par sous-groupes (Hypoglycémie versus pas d'hypoglycémie) en fonction des critères secondaires. La répartition des effectifs dans les sous-groupes pour chaque variable a été testée par un test de Chi <sup>2</sup> , et par un test de Fisher exacte. ....	49
<b>Tableau 10</b> : Dispersion des effectifs des sous groupes (hypoglycémie versus pas d'hypoglycémie) selon les scores de gravité et les durées de séjours exprimés en médiane [quartile 1 ; quartile 3]. La distribution des différentes variables au sein des deux sous-groupes a été testée par un test de Mann-Whitney. ....	50

**Tableau 11** : Répartition des effectifs par sous-groupes (Hypoglycémie versus pas d'hypoglycémie) en fonction des critères secondaires. La répartition des effectifs dans les sous-groupes pour chaque variable a été testée par un test de Chi<sup>2</sup>, et un test de Fisher exacte.....52

**Tableau 12** : Dispersion des effectifs en sous groupes (hyperglycémie versus pas d'hyperglycémie) selon les scores de gravité et les durées de séjours exprimés en médiane [quartile 1 ; quartile 3]. La distribution des différentes variables au sein des deux sous-groupes a été testée par un test de Mann-Whitney.....53

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Glucomètre Statstrip® Glucose XpressTM de Nova biomedical.....	28
<b>Figure 2</b> : iPro 2 et sa base de chargement.....	30
<b>Figure 3</b> : Répartition des patients selon le risque ASA exprimée en pourcentages.....	36
<b>Figure 4</b> : Répartition des patients selon le risque cardiovasculaire exprimée en pourcentage : Risque bas (0 fdr), modéré (1 fdr), élevé (2 fdr) et très élevé (3 fdr ou plus).	36
<b>Figure 5</b> : Répartition des patients selon les principaux antécédents exprimée en pourcentage. ....	37
<b>Figure 6</b> : Répartition des patients selon le type de chirurgie exprimée en pourcentage. ....	37
<b>Figure 7</b> : Répartition de la population selon le score SOFA à J0, J1 et J2.....	38
<b>Figure 8</b> : Répartition des patients selon les différents types de complications exprimée en pourcentage de l'effectif total. Certains patients sont intégrés dans plusieurs catégories.....	38
<b>Figure 9</b> : Répartition des effectifs selon le type d'évènement constaté exprimée en pourcentage. ....	40
<b>Figure 10</b> : Dispersion des durées en minutes de chaque type d'évènement. ....	41
<b>Figure 11</b> : Dispersion du paramètre "score IGS2" au sein des quatre groupes.....	47
<b>Figure 12</b> : Dispersion des effectifs en sous-groupes (Hypoglycémie versus pas d'hypoglycémie) pour la durée d'hospitalisation totale.....	51
<b>Figure 13</b> : Dispersion des effectifs en sous-groupes (hyperglycémie versus pas d'hyperglycémie) selon l'IGS2.....	54

## **Liste des annexes**

**Annexe 1** : Score IGS2.

**Annexe 2** : Score SOFA.

**Annexe 3** : Procédure pose du capteur iPro2.

**Annexe 4** : Electrode iPro2.

**Annexe 5** : Lettre d'information et consentement.

**Annexe 6** : Consentement Medtronic®.

**Annexe 7** : Protocole insulinothérapie SIPO.

**Annexe 8** : Equivalence des unités de glycémie.

**Annexe 9** : Exemple de la méthodologie d'évaluation du critère de jugement principal.

# 1 Contextualisation de l'étude

## 1.1. Introduction : Contexte

Le contrôle de la glycémie dans les unités de surveillance continue et de soins intensifs postopératoires est de nos jours une problématique quotidienne. Pour autant, jusque dans les années 2000, il n'existait aucune recommandation, ni d'axe de conduite thérapeutique pour le contrôle de la glycémie dans les unités de soins intensifs. En 2001, est apparue la première étude (1) sur la dérégulation glycémique, notamment l'hyperglycémie, montrant qu'elle était associée à une augmentation de la morbi-mortalité en soins intensifs chez les patients victimes d'un accident vasculaire cérébral. Van den Berghe and al (2) ont ensuite défini le concept de contrôle glycémique strict (Tight Glycemic Control : TGC). Sur des patients hospitalisés en soins intensifs chirurgicaux, un bénéfice significatif sur la morbi-mortalité était obtenu lorsque la glycémie moyenne maintenue entre 80-100 mg/dL. Une démarche thérapeutique active et agressive vis-à-vis de l'hyperglycémie s'est alors développée : l'insulinothérapie intensive intra-veineuse (Intravenous Intensive Insulinotherapy : ITT) avec l'objectif d'atteindre une « normo » glycémie chez les patients agressés. D'autres essais ont eu lieu depuis afin de corroborer ces résultats (3–5), affirmant l'impact délétère de la dérégulation glycémique, nouvel axe prometteur dans la prise en charge des patients hospitalisés en soins intensifs, particulièrement dans la prise en charge du choc septique (6). Les sociétés savantes de diabétologie (American Diabete Association, The American Association of Clinical Endocrinologists) ont ainsi établi des recommandations sur l'instauration d'un contrôle glycémique plus strict par une ITT (7,8).

Toutefois, des résultats discordants sont apparus quant au bénéfice d'une prise en charge aussi agressive (9–13). En effet, le TGC assure un meilleur contrôle de la glycémie moyenne mais est pourvoyeur d'une augmentation du nombre d'hypoglycémies mineures

(<70mg/dl) et/ou majeures (<54mg/dl). Or, les groupes de population présentant des évènements hypoglycémiques, même mineurs, sont associés à une augmentation significative de la morbi-mortalité (13).

## **1.2. L'étape NICE-SUGAR : Discordance avec les recommandations**

L'étude NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation — Survival Using Glucose Algorithm Regulation), réalisée entre 2004 et 2008, a été la plus grande étude prospective internationale randomisée sur le sujet. Elle comparait la mortalité à 90 jours entre deux groupes de patients hospitalisés aux soins intensifs et ayant bénéficiés soit d'un contrôle glycémique conventionnel (objectif <180 mg/dL), soit d'un contrôle glycémique intensif (objectif entre 81 et 108 mg/dL). Les patients du groupe optimisé ont eu une augmentation significative du nombre d'hypoglycémies et de la morbi-mortalité associée. Les auteurs ne préconisaient donc plus d'objectifs glycémiques trop bas, mais un contrôle modéré de la glycémie en dessous de 180 mg/dl (14). Aussi, plusieurs méta-analyses regroupant entre 26 et 29 essais (dont l'étude nice-sugar) (9,11) n'ont pas mis en évidence de bénéfice sur la mortalité dans les groupes de patients ayant bénéficié du TGC, mais seulement une augmentation du risque d'hypoglycémie. Les analyses en sous groupes ont cependant montré un probable bénéfice pour certains patients de soins intensifs chirurgicaux mais dont les caractéristiques restent à définir. L'intérêt d'un contrôle glycémique trop strict a ainsi été remis en question. La très grande hétérogénéité des pratiques et des prises en charge des différentes études ne permettent pas de comparer correctement les populations de malades. Les données de la littérature ne semblent donc pas appuyer les recommandations et le TGC apparaît comme un moyen insuffisant pour l'optimisation de la prise en charge des patients sur le plan glycémique.

### **1.3. Nouveaux axes d'investigation**

Plus récemment l'association entre la dysrégulation glycémique et la morbi-mortalité a été décrite (15–18). La survenue d'hypoglycémies, même mineures, ou d'hyperglycémies est corrélée à une évolution clinique défavorable. Cet effet est plus marqué si les deux sont associées (17). Les excursions glycémiques en dehors des bornes définies sont donc responsables d'une augmentation de la morbi-mortalité. Ce phénomène a également été retrouvé par Signal et al (19). La meilleure survie est donc associée aux patients présentant le moins d'excursions glycémiques justifiant la nécessité d'assurer une glycémie la plus stable possible. La variabilité glycémique est ainsi devenue une nouvelle voie de recherche (18,20–23) par l'association significative entre augmentation de la variabilité glycémique, de la glycémie moyenne et la mortalité. La variabilité glycémique serait également un facteur pronostique à la hauteur de certains scores de gravité tel que le score APACHE II (22). C'est pourquoi depuis 2009, le TGC est délaissé au profit d'un contrôle modéré de la glycémie avec des objectifs moins stricts (90-140 mg/dl) afin de diminuer le nombre d'hypoglycémies et la morbi-mortalité associée (24,25).

### **1.4. Diabète et USI : Chasse aux préjugés**

L'impact du statut diabétique en unité de soins intensifs a suscité de nombreuses interrogations. Krinsley et al. ont mené les deux principales études sur le sujet. L'hyperglycémie augmente la mortalité surtout chez les patients non-diabétiques pour un même niveau d'hyperglycémie par rapport aux patients diabétiques (16). L'hypothèse physiopathologique avancée est un potentiel réajustement physiologique chronique vers l'hyperglycémie chez les patients diabétiques. Une étude de cohorte internationale portant sur plus de 44000 patients a également établi une moindre mortalité des patients

diabétiques en unités de soins intensifs par rapport aux non diabétiques (26). En revanche, la survenue d'un seul épisode d'hypoglycémie modérée est associée à une augmentation significative de la mortalité quelque soit le statut diabétique. L'augmentation de la variabilité glycémique est associée de façon indépendante à la mortalité chez les non diabétiques seulement. Les bornes optimales de glycémie, en termes de survie, ont été définies entre 80 et 140 mg/dL pour les non-diabétiques et entre 110 et 140 mg/dL pour les diabétiques.

## **1.5. Nouveaux objectifs thérapeutiques**

Au fil des études, les nouveaux objectifs et moyens de contrôle de la glycémie sont de plus en plus nombreux et moins simplistes qu'auparavant. Ces objectifs correspondent aux trois axes du contrôle du glucose ou « trépied du contrôle glycémique ». Il s'agit tout d'abord d'un objectif glycémique modéré adapté au profil du patient (statut diabétique ou non). Il doit être associé à une faible variabilité et éviter au maximum tout évènement d'hypo ou hyperglycémie (26,27). Cette problématique suggère l'importance d'un protocole d'insulinothérapie efficient avec un monitoring optimal de la glycémie. Selon une revue exhaustive de la littérature parue en 2012, chaque service de soins intensifs possède son propre protocole d'insulinothérapie et de surveillance glycémique (27). Il existe donc une grande hétérogénéité des pratiques que ce soit au niveau du matériel utilisé, des protocoles en vigueur, des intervalles de surveillance, ou des objectifs thérapeutiques. Jacobi J et al. soulignent l'importance d'une surveillance rapprochée du glucose en cas d'insulinothérapie intraveineuse, qui doit être considérée aujourd'hui comme un traitement à risque.

## 1.6. Rationnel

Les complications immédiates et à long terme d'épisodes d'hypoglycémies et/ou d'hyperglycémies sont nocives pour les patients et pourvoyeuses d'un surcoût important de santé publique. A ce titre, les moyens de perfusion et de surveillance de l'insuline pour lesquels il n'existe aucune recommandation doivent être optimisés.

Au sein du service de soins intensifs péri-opératoires (SIPO) de l'hôpital Huriez, la survenue d'évènements d'hypo et/ou d'hyperglycémies est une problématique peu fréquente mais récurrente. Les moyens à disposition pour lutter contre eux sont :

- Un protocole d'insulinothérapie intraveineuse (annexe 7),
- Un protocole de gestion de l'hypoglycémie (annexe 7),
- Un monitoring intermittent de la glycémie capillaire par 3 heures,
- La formation de l'ensemble du personnel médical et paramédical des soins intensifs ainsi que la réactualisation régulière des connaissances.

Aux vues des données de la littérature, se pose la question de la sécurité et de la validité des modalités de perfusion de l'insuline en pratique aux SIPO. Les moyens mis en œuvre pour lutter contre la survenue de ces évènements sont-ils adaptés et suffisants ? Cette étude a pour objectif d'évaluer en partie les pratiques concernant la gestion de l'insulinothérapie aux SIPO.

A l'heure actuelle, il n'y a pas de recommandations fortes sur la mise en place et la surveillance de l'insulinothérapie malgré la gravité potentielle de la mauvaise gestion d'un tel traitement. Evaluer l'efficacité de la surveillance de cette thérapeutique à risque s'est donc imposé.

## **2 Patients et méthodes**

### **2.1. Patients**

#### **2.1.1. Population cible**

Les patients inclus dans l'étude ont tous été hospitalisés aux SIPO de l'hôpital Huriez du CHRU de Lille et ont tous bénéficié d'une insulinothérapie intra-veineuse. Les SIPO comprennent 15 lits, assurant la prise en charge des patients suite à une chirurgie digestive, vasculaire ou endocrinienne.

Quatre principaux services de chirurgie se partagent les lits :

- Chirurgie digestive et transplantation : Pr Pruvot,
- Chirurgie générale et vasculaire : Dr Massouille,
- Chirurgie générale et digestive : Pr Mariette,
- Chirurgie générale et endocrinienne : Pr Patou.

On compte également les services de chirurgie ORL et urologique, mais aucun patient appartenant à l'un de ces services n'a été inclus.

Les patients hospitalisés aux SIPO ont été opérés d'une chirurgie à risque majeur ou intermédiaire et/ou présentent des co-morbidités. Ils sont sujets aux complications postopératoires. Tous les patients inclus étaient porteurs d'un accès veineux central sur lequel l'insuline était perfusée.

#### **2.1.2. Critères d'inclusions**

Ont été inclus dans l'étude les patients ayant signé le consentement de l'étude et devant bénéficier d'une intervention chirurgicale pour laquelle une hospitalisation aux SIPO avec une insulinothérapie intra-veineuse était nécessaire. Ces patients ne présentaient aucun critère de non-inclusion.

### **2.1.3. Critères de non inclusions**

N'ont pas été inclus dans l'étude les patients suivants :

- Femme enceinte ou allaitante,
- Patient non assuré social,
- Patient non consentant pour participer à l'étude,
- Patient ne pouvant comprendre l'étude et ses objectifs,
- Patient sous tutelle, curatelle,
- Patient dénutri (IMC < 18 kg/m<sup>2</sup>),
- Patient à obésité morbide (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>),
- Patient en état de choc (septique ou hémodynamique),
- Patient dont l'âge est inférieur à 18 ans ou supérieur à 80 ans.

## **2.2. Objectifs de l'étude**

### **2.2.1. Objectif principal**

Le critère de jugement principal de l'étude est l'évaluation de l'efficacité de chaque méthode de surveillance glycémique par la détection d'épisodes d'hyperglycémies (>180 mg/dL) et/ou d'hypoglycémies. Les hypoglycémies ont été séparées en hypoglycémies sévères (<54 mg/dL) ou modérées (<70 mg/dL) selon les normes de la société américaine de diabétologie. Ce sont les valeurs de référence sur le plan international. Un épisode est défini par la détection d'au moins une mesure en dehors des seuils.

### **2.2.2. Objectif secondaire**

L'objectif secondaire de l'étude est aussi d'évaluer la morbi-mortalité de cette population afin d'identifier des sous-groupes à risques.

Les critères secondaires étaient :

- La survenue et le nombre d'épisodes d'hypoglycémies,
- La survenue et le nombre d'épisodes d'hyperglycémies,
- La survenue et le nombre d'épisodes associant les deux,
- Le temps cumulé passé en hypo et/ou hyperglycémie,
- La glycémie moyenne,
- Les données anthropométriques,
- Le caractère diabétique ou non,
- Les antécédents médicaux,
- Les antécédents chirurgicaux,
- Le score IGS2 (annexe 1),
- Le score SOFA (sequential organ failure assessment) à 24h et 48h (annexe 2),
- La durée d'hospitalisation au SIPO,
- La durée totale d'hospitalisation,
- La survenue de complications médicales : respiratoires ou infectieuses,
- La survenue de complications chirurgicales,
- Le type de chirurgie,
- La mortalité.

## **2.3. Méthodologie : Matériels et méthodes**

### **2.3.1. Présentation de l'étude**

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle contrôlée sur les modalités de monitoring de la glycémie de patients hospitalisés aux SIPO bénéficiant d'une insulinothérapie intraveineuse de septembre 2012 à Avril 2013. Elle compare la surveillance glycémique intermittente standard par glycémie capillaire à une surveillance continue du glucose interstitiel par holter glycémique pour chaque patient inclus. Cette étude a été réalisée à partir de patients issus d'un protocole de recherche en cours sur la variabilité glycémique en postopératoire aux SIPO. Ce protocole appelé GLAIVE compare de façon prospective et randomisée chez des patients chirurgicaux des SIPO l'impact sur la variabilité glycémique de deux montages de perfusion de l'insuline. Un montage « standard » est comparé à un montage « optimisé » moins pourvoyeur de perturbations du débit massique de l'insuline ce qui permettrait de limiter les fluctuations d'insuline et de glycémie. Ce protocole a reçu l'avis favorable du CPP Nord-Ouest ainsi que l'autorisation de l'AFSSAPS conformément à l'article L1121-4 du code de Santé Publique. L'enregistrement et l'exploitation des données biologiques et médicales ont été autorisés par la CNIL selon la loi « Informatique et Liberté » n°78-17 du 6 Janvier 1978. Une étude préliminaire ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes de patients concernant les profils glycémiques. L'ensemble des patients des deux groupes a ainsi pu être regroupé en une population homogène. L'ensemble des anesthésistes réanimateurs intervenant aux SIPO ont participé à la réalisation de l'étude (aucun conflit d'intérêt des investigateurs). Les dispositifs de monitoring du glucose ont été financés par le laboratoire Medtronic® et n'ont pas été imputés au budget du service des SIPO.

## 2.3.2. Dispositifs médicaux de monitoring du glucose

### 2.3.2.1. Glucomètre

Le dispositif utilisé au SIPO est produit par NOVA® biomédical. Il s'agit du modèle Statstrip® Glucose Xpress™ (Figure 1). C'est un glucomètre aussi appelé hémoglucotest (HGT) qui mesure la glycémie vasculaire capillaire en quelques instants par méthode électro-chimique. Le sang est prélevé au moyen d'une lancette (ou autopiqueur) au niveau de la face latérale des doigts (sauf index et pouce) ou sur le lobe de l'oreille. La zone prélevée doit être propre sans être désinfectée. Il ne convient pas d'effectuer le prélèvement sur un membre perfusé car il existe un risque de résultat erroné. Le sang est disposé par capillarité sur une languette de lecture adaptée mise au préalable sur le dispositif de mesure. Le réactif des languettes est une enzyme, la glucose-oxydase, qui réagit au contact du glucose en produisant des électrons générant un léger courant, mesuré et converti en valeur de glycémie. Les appareils sont régulièrement calibrés avec des bandelettes de calibration afin de garantir un résultat le plus fiable possible. Ce dispositif en particulier prend en compte certains artefacts de mesure comme la variation d'hématocrite ou de bilirubinémie, afin d'optimiser la précision de la mesure. Il existe un protocole de réalisation au sein de l'établissement connu par l'équipe paramédicale.



Figure 1 : Glucomètre Statstrip® Glucose Xpress™ de Nova biomedical

### **2.3.2.2. Capteur interstitiel type iPro2®**

Le patient dispose en parallèle de sa surveillance classique d'un moniteur de glucose interstitiel en continu. Le dispositif choisi est fabriqué par Medtronic®. C'est un dispositif en aveugle type holter appelé iPro2® (Figure 2). Il enregistre en continu les données qui ne sont disponibles et exploitables qu'après la fin de l'enregistrement. A l'arrivée du patient aux SIPO il est posé selon la procédure établie (annexe 3). Le capteur est constitué d'une électrode de mesure en platine de 26 Ga couplée à un transmetteur qui enregistre les données de façon autonome. L'électrode est mise en place pour 7 jours maximum dans le tissu sous-cutané de la face externe du bras à l'aide d'un système d'insertion, dans le sens du muscle, et fixé à la peau par un adhésif hypoallergénique. Elle mesure les variations de micro-courants créées par une réaction de « glucose oxydase » sur le glucose interstitiel (annexe 4). Ces variations sont converties en valeurs de glucose. Pour cela il faut qu'au minimum 4 glycémies capillaires journalières soient réalisées et enregistrées dans le moniteur afin de calibrer le capteur et de maintenir son exactitude de mesure dans le temps. Les concentrations estimées sont moyennées toutes les 5 minutes, sur une plage allant de 40 à 400 mg/dl. Le transmetteur permet de transférer les données par télémetrie à un moniteur externe. Les données stockées dans le moniteur sont ensuite téléchargées sur un ordinateur et analysées avec l'aide d'un logiciel en ligne du laboratoire Nova Biomédical dédié à cette utilisation (Carelink iPro®). C'est ce logiciel qui transforme les variations de courants en valeur de glucose grâce aux glycémies capillaires de calibration. Les données télétransmises sont anonymisées et archivées sur un serveur sécurisé situé dans les locaux du siège du laboratoire.

L'ensemble du personnel médical et paramédical a été formé à la maîtrise et à la mise en place de ce dispositif. Le transfert des données et leur exploitation ont été réalisés par l'équipe investigatrice de l'étude.



Figure 2 : iPro 2 et sa base de chargement

### **2.3.3. Méthodologie et déroulement pratique de l'étude**

Les inclusions ont été effectuées par les médecins anesthésistes réanimateurs des SIPO ou, à défaut, par les internes en charge des patients. Après compréhension et acceptation du protocole par le patient lors de la consultation de pré-anesthésie ou de la visite pré-anesthésique, celui-ci était inclus dans l'étude. Chaque patient inclus a donné son consentement éclairé par écrit (annexes 5 et 6). En l'absence d'évènement intercurrent survenant lors de l'intervention et contre-indiquant la mise en route du protocole, celui-ci se poursuivait.

Le médecin anesthésiste en charge du patient posait l'indication de mise en route d'un traitement par insuline en intraveineux par pousse-seringue électrique et prescrivait le débit massique selon le protocole en vigueur dans le service (annexe 7). Le capteur de glucose interstitiel était posé par l'infirmière dès l'arrivée du patient aux SIPO. La seringue et la ligne de perfusion d'insuline étaient préparées conformément au protocole d'usage. Sur le cahier de suivi ont été relevés par les infirmières: l'heure de mise en route de chaque

perfusion, le débit massique initial, la concentration de la solution d'insuline, ainsi que les modifications de débit. Le patient bénéficiait de la surveillance habituelle au sein du service. Les relevés de glycémie capillaire par 3 heures également effectués par les infirmières ont été ensuite comparés aux enregistrements des variations de glycémie interstitielle de façon rétrospective. Enfin, le capteur de glucose interstitiel était retiré lorsque le patient quittait les soins intensifs.

### **2.3.3.1. Données cliniques de l'essai**

Les observations médicales étaient conservées dans le dossier du patient. Les différentes étapes de la prise en charge du patient lors du protocole ont été reportées dans les cahiers d'observation prévus pour l'étude, selon les bonnes pratiques cliniques. Tout écart au protocole était notifié ainsi que sa raison. Le recueil des données a été aussi exhaustif que possible.

### **2.3.3.2. Données biologiques de l'essai**

Les données issues du holter glycémique étaient téléchargées via le serveur Carelink iPro®. L'ensemble des données de glycémie capillaire par 3 heures de chaque patient ont été intégrées aux données du holter pour calibration des valeurs, permettant ainsi une meilleure corrélation. Un tableau de 288 valeurs de glucose interstitiel par 24h pour chaque jour d'enregistrement (soit une mesure par 5 minutes) a ainsi été obtenu.

### **2.3.4. Méthode d'évaluation du critère principal**

L'ensemble des données récupérées par les deux méthodes de monitoring a permis de réaliser des tableaux de valeurs de variations du glucose au cours du temps pour chaque patient lors de son séjour au SIPO. Chaque patient était alors son propre témoin.

Chaque excursion glycémique au-delà des bornes établies par nos critères d'évaluations était reportée en qualité d'évènement. Une excursion glycémique est constituée d'au moins une mesure. Plusieurs mesures consécutives dans le même sens en dehors des bornes ne représentent qu'un seul évènement d'hypo ou d'hyperglycémie. Pour chaque patient a été réalisé un visuel représentant les courbes de fluctuation de la glycémie capillaire et du glucose interstitiel au cours du temps (annexe 9). Le nombre de chaque type d'évènement a été comptabilisé pour les deux techniques par patient. Le total de chaque types d'évènements est obtenu grâce à des tableaux de contingence. Le total des évènements correspond à la somme des :

- évènements détectés uniquement par le glucomètre.
- évènements détectés uniquement par le holter.
- évènements détectés par les deux techniques.

Ces tableaux ont permis également d'estimer à +/- 5 minutes la durée totale de chaque types d'évènements.

### **2.3.5. Méthodologie statistique**

#### **2.3.5.1. Nombre de sujets**

Il n'y a pas eu de calcul préalable du nombre de sujet, cependant un effectif de 50 patients pour réaliser une analyse préliminaire des données sans pour autant arrêter les inclusions a été défini.

### **2.3.5.2. Réalisation pratique**

- Analyse descriptive et contrôle des données

Les variables numériques sont décrites par leurs moyennes et déviation standard, et celles dont l'effectif est trop petit sont décrites par leurs médianes, premier quartile et troisième quartile. Les variables qualitatives sont décrites par les fréquences.

- Analyse comparative

Les comparaisons entre les deux techniques ont été faites selon plusieurs tests. A chaque fois, l'hypothèse nulle étant l'absence de différence entre les deux techniques. Les données qualitatives ont été comparées par un test de Mc Nemar ( $\text{Chi}^2$  apparié) et par un test de Student :

- La capacité à détecter au moins un évènement de chaque type, en réalisant des tableaux de contingences.
- La capacité à détecter tous les évènements de chaque type, en comparant la différence des évènements détectés par chaque technique par patient.
- La différence des évènements détectés rapportée à la durée d'enregistrement pour chaque patient.
- La différence des glycémies moyennes entre les deux techniques.

Une corrélation entre les différences d'évènements et la durée d'enregistrement a été recherchée par une corrélation de Spearman, puisque ce paramètre ne suit pas une loi normale et nécessite donc un test non paramétrique.

Pour évaluer des groupes de population à risques l'effectif a été séparé en 4 sous-groupes selon la survenue d'évènements glycémiques :

- Groupe association hyperglycémie et hypoglycémie,
- Groupe hypoglycémie seule,
- Groupe hyperglycémie seule,
- Groupe sans évènement.

Une association avec les critères d'évaluations secondaires a été recherchée, leur répartition au sein de chaque sous-groupe a été testée. L'analyse des objectifs secondaires est descriptive pour la plupart des paramètres du fait d'un faible effectif limitant l'usage et l'interprétation de tests statistiques fiables. Cependant, la distribution des différentes variables au sein des quatre sous-groupes a été testée par un test de Kruskal-Wallis.

Pour affiner l'évaluation des groupes de population à risques l'effectif a été séparé en deux autres types de sous-groupes selon la survenue d'évènements glycémiques.

- Survenue d'au moins une hypoglycémie (effectif du groupe « hypoglycémie seule » et du groupe « hyperglycémie et hypoglycémie associée ») versus pas d'hypoglycémie,
- Survenue d'au moins une hyperglycémie (effectif du groupe « hyperglycémie seule » et du groupe « hyperglycémie et hypoglycémie associée ») versus pas d'hyperglycémie.

Une association avec les critères secondaires d'évaluations a été recherchée, leur répartition au sein de chaque sous-groupe a été testée. L'analyse des objectifs secondaires est descriptive pour la plupart des paramètres du fait d'un effectif faible limitant l'usage et l'interprétation de tests statistiques fiables. Cependant, la distribution des différentes variables au sein des deux sous-groupes a été testée par un test de Mann-Whitney.

Tous les tests statistiques ont été utilisés en situation bilatérale avec un risque  $\alpha$  égal à 5 %. L'analyse statistique a été réalisée par l'équipe du service de biostatistique du CHRU de LILLE à l'aide du logiciel SAS.

## 3 Résultats

### 3.1. Effectif

Sur l'objectif initial de 50 patients, seulement 45 dossiers ont pu être exploités. Trois dossiers ont été exclus pour sortie prématurée des patients des soins intensifs (<24h) et deux dossiers pour défaut de branchement/enregistrement du holter glycémique.

### 3.2. Analyse descriptive globale de la population et de ses caractéristiques

Les caractéristiques de la population sont exposées ci-dessous. Les variables comprenant les données anthropométriques et les données du séjour sont reportées dans le tableau 1.

Type de variable	Valeurs
Age (année)	59,6 ± 10,4
Poids (Kg)	74,5 ± 19,3
Ratio H/F	26/19
Taille (cm)	169,4 ± 11,1
IMC (kg. m <sup>-2</sup> )	25,8 ± 5,0
IGS2	28,2 ± 9,8
Durée d'hospitalisation aux SIPO (jours)	5,9 ± 4,2
Durée totale de séjour (jours)	15,6 ± 9,4
Glycémie moyenne capillaire (mg/dL)	135,9 ± 27,2
Glucose interstitiel iPro2 (mg/dL)	134,4 ± 27,5
Durée enregistrement (heures)	84,2 ± 36,6
Durée enregistrement (jours)	3,5 ± 1,5

**Tableau 1 : Paramètres anthropomorphiques, score de gravité initiale, et caractéristique des enregistrements du glucose de la population exprimés en moyenne+/- écart-type.**

La répartition des genres est de 19 femmes pour 26 hommes sur 45 patients. La répartition des patients selon le score ASA et le risque cardiovasculaire est représentée dans les figures 3 et 4. Le risque cardio-vasculaire est défini par la présence ou non de facteurs de risques (fdr) cardio-vasculaires.

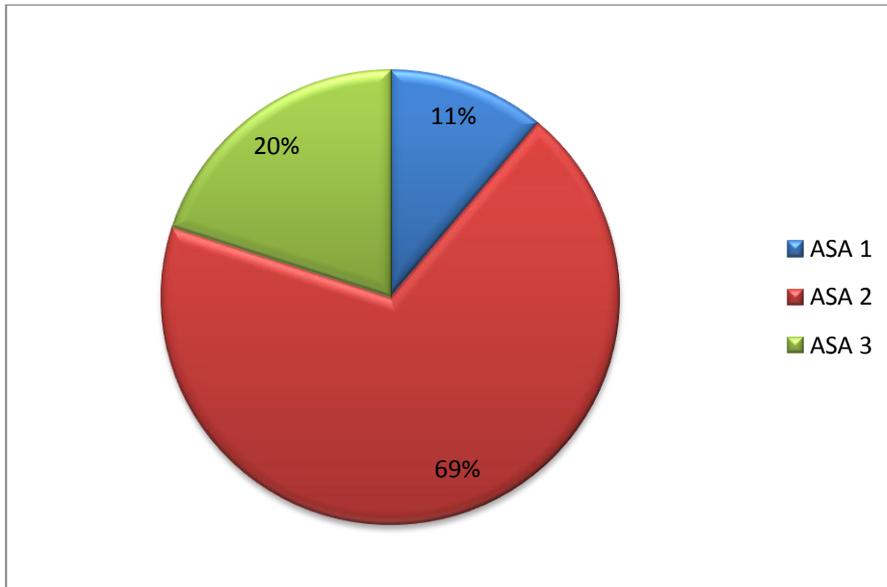


Figure 3 : Répartition des patients selon le risque ASA exprimée en pourcentages.

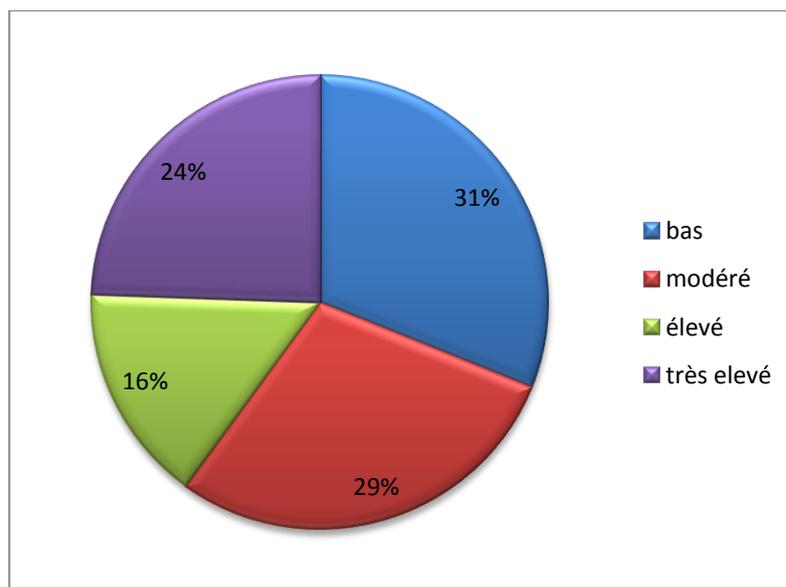
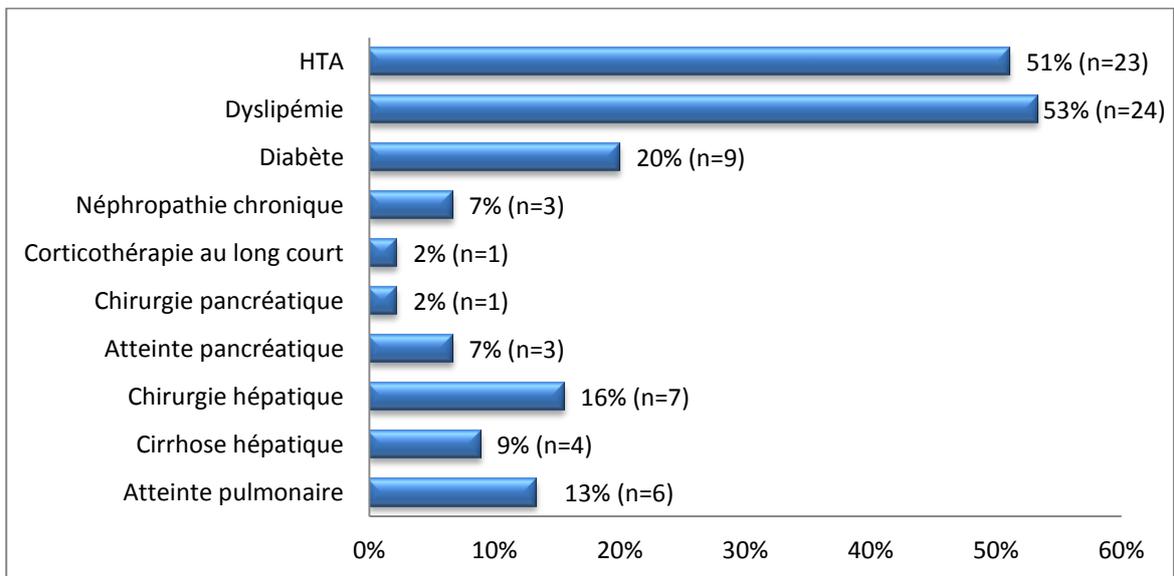
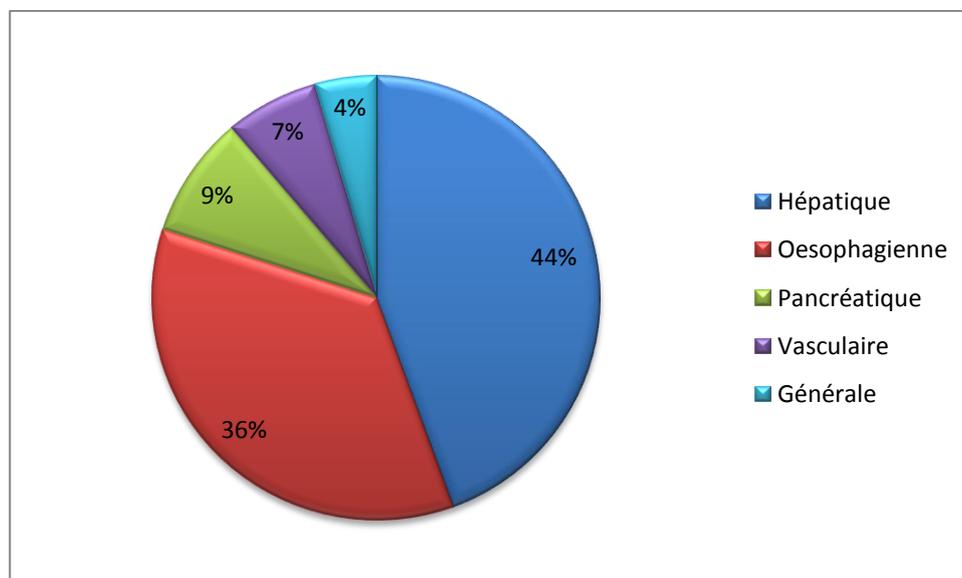


Figure 4 : Répartition des patients selon le risque cardiovasculaire exprimée en pourcentage : Risque bas (0 fdr), modéré (1 fdr), élevé (2 fdr) et très élevé (3 fdr ou plus).



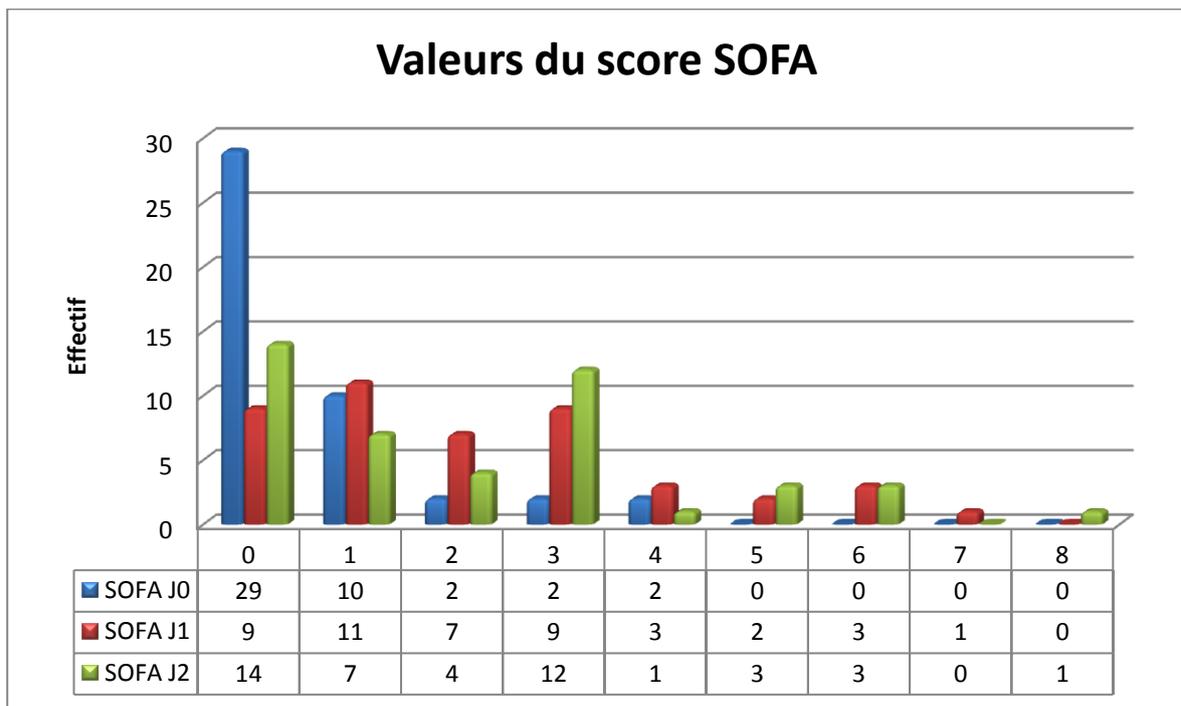
**Figure 5 : Répartition des patients selon les principaux antécédents exprimée en pourcentage.**

Comme représenté dans la figure 6, la majorité des patients a bénéficié d'une chirurgie hépatique ou œsophagienne.



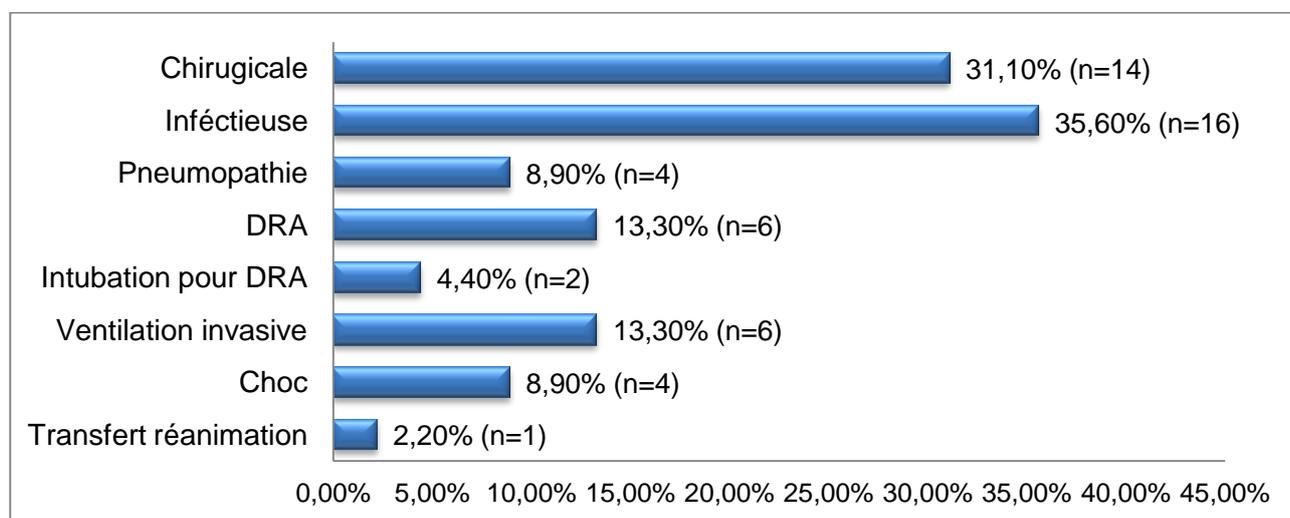
**Figure 6 : Répartition des patients selon le type de chirurgie exprimée en pourcentage.**

La répartition de l'effectif selon le score SOFA à J0, J1 et J2 est représentée dans la figure 7.



**Figure 7 : Répartition de la population selon le score SOFA à J0, J1 et J2.**

Les principales complications retrouvées sont les complications chirurgicales (fistule anastomotique, abcès profond, reprise chirurgicale,...), les complications infectieuses (pneumopathie, bactériémie, péritonite post-opératoire, abcès profond,...) et les complications respiratoires (détresse respiratoire aiguë, pneumopathie, intubation pour ventilation invasive) comme représenté dans la figure 8.



**Figure 8 : Répartition des patients selon les différents types de complications exprimée en pourcentage de l'effectif total. Certains patients sont intégrés dans plusieurs catégories.**

Quatre patients sont décédés lors de leur hospitalisation. Le taux de survie est de 91% .

### **3.3. Analyse descriptive du critère principal**

L'ensemble des enregistrements a permis de détecter 91 évènements d'hyperglycémies (>180 mg/dL), 25 évènements d'hypoglycémies mineures (<70 mg/dL) et 7 évènements d'hypoglycémies sévères (<54 mg/dL) sur l'ensemble de la population étudiée. La totalité des évènements a été détectée par l'une ou l'autre des techniques de contrôle du glucose. La répartition des évènements selon la méthode de mesure ainsi que le nombre moyen d'évènements par patient selon la technique de mesure sont présentés dans le tableau 2.

Paramètres	Glucomètre	iPro2
Nombre d'hyperglycémies détectées / Total des épisodes	63/91	86/91
Nombre moyen d'hyperglycémies / patient	1,4	1,91
Nombre d'hypoglycémies mineures détectées / Total des épisodes	11/25	21/25
Nombre moyen d'hypoglycémies mineures / patient	0,24	0,467
Nombre d'hypoglycémies sévères détectées / Total des épisodes	4/7	3/7
Nombre moyen d'hypoglycémies sévères / patient	0,089	0,067

**Tableau 2 : Proportion des évènements de chaque sorte détectés par chacune des techniques de mesure.**

La sensibilité du glucomètre est de 69,23% (n=63) pour les hyperglycémies, de 44,00% (n=11) pour les hypoglycémies modérées et de 57,17% (n=4) pour les hypoglycémies sévères.

La sensibilité de l'iPro2 est de 94,51% (n=86) pour les hyperglycémies, de 84,00% (n=21) pour les hypoglycémies modérées et de 42,85% (n=3) pour les hypoglycémies sévères.

Les effectifs de patients en fonction du type d'évènement détecté sont reportés dans la figure 9.

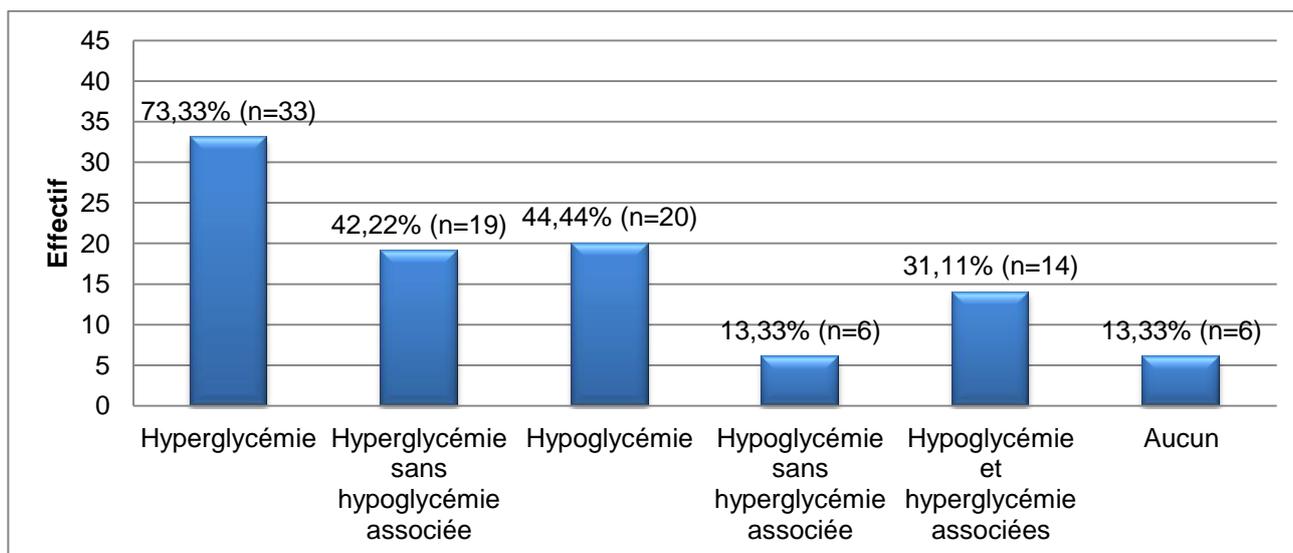


Figure 9 : Répartition des effectifs selon le type d'évènement constaté exprimée en pourcentage.

Les moyennes et médianes des durées de chaque type d'épisode sont reportées dans le tableau 3, et la dispersion des durées est représentée figure 10.

Nombre d'évènements selon l'iPro2	Durée des événements en minutes (moyenne ± écart-type)	Durée médiane des événements (Médiane [Q1-Q3])	Min - max
Hyperglycémie	866 ± 1568	227,4 [55,8 – 799,9]	4,98 - 7335
Hypoglycémie modérée	79 ± 39,6	90 [40,2 – 114,6]	15 - 130,2
Hypoglycémie sévère	20 ± 8,7	15 [15 – 22,5]	15 - 30

Tableau 3 : Moyennes et médianes respectives des différents types d'évènements détectés par l'iPro2 exprimées en minutes.

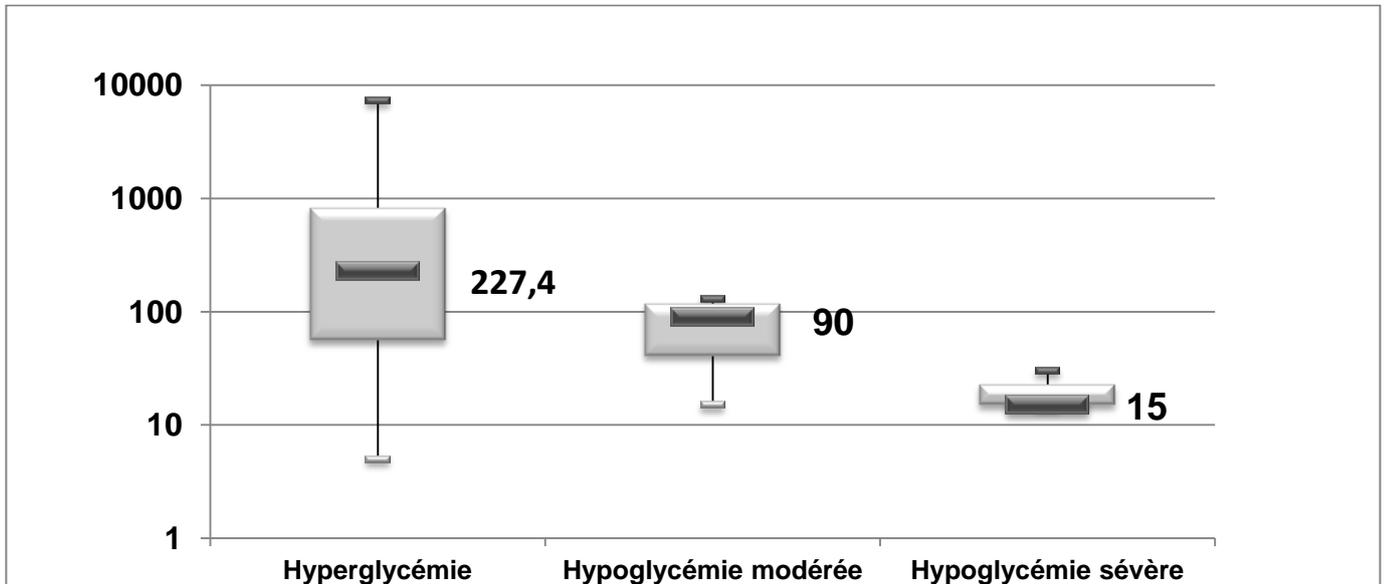


Figure 10 : Dispersion des durées en minutes de chaque type d'évènement.

L'effectif de patient a été reporté selon le nombre d'évènements pour les deux techniques de mesure et cela pour les trois types d'évènements (tableau 4-5-6).

Nombre d'évènements	Hypoglycémie sévère			
	Capillaire		iPro2	
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage
0	42	93,33%	42	93,33%
1	2	4,44%	3	6,67%
2	1	2,22%	0	0,00%

Tableau 4 : Répartition de l'effectif selon le nombre d'hypoglycémies sévères exprimée en pourcentage.

La fréquence des hypoglycémies sévères est très faible et ne concerne que peu de patients.

Nombre d'évènements	Hypoglycémie modérée			
	Capillaire		iPro2	
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage
0	35	77,78%	28	62,22%
1	9	20,00%	14	31,11%
2	1	2,22%	2	4,44%
3	0	0,00%	1	2,22%

Tableau 5 : Répartition de l'effectif selon le nombre d'hypoglycémies modérées exprimée en pourcentage.

La fréquence des hypoglycémies modérée est faible mais semble plus importante avec l'iPro2. On détecte jusqu'à trois événements par patient.

Nombre d'événements	Hyperglycémie			
	Capillaire		iPro2	
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage
0	18	40,00%	15	33,33%
1	13	28,89%	12	26,67%
2	7	15,56%	4	8,89%
3	2	4,44%	6	13,33%
4	0	0,00%	1	2,22%
5	1	2,22%	2	4,44%
6	3	6,67%	3	6,67%
7	1	2,22%	1	2,22%
8	0	0,00%	0	0,00%
9	0	0,00%	1	2,22%

**Tableau 6 : Répartition de l'effectif selon le nombre d'hyperglycémies exprimée en pourcentage.**

Certains patients présentent jusqu'à neuf épisodes d'hyperglycémies. La fréquence des hyperglycémies détectées semble plus importante avec l'iPro2.

### **3.4. Etude comparative du critère principal**

L'objectif de cette étude est de comparer les deux dispositifs dans leur capacité à détecter les différents événements. Pour cela, les deux techniques ont dans un premier temps été comparées sur la capacité à détecter la survenue d'au moins un événement de chaque type par un test de Chi2 apparié (Mac Nemar). Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée sur les critères hypoglycémie sévère, et hyperglycémie. Le critère hypoglycémie modérée est proche de la significativité ( $p=0,052$ ), avec une tendance en faveur de l'iPro2.

Ensuite, la capacité à détecter l'ensemble des événements de chaque type par chaque dispositif a été comparée par la différence du nombre d'événements entre les deux

techniques (iPro2 – capillaire) par patient avec un test de Student. Il n'existe pas de différence statistiquement significative sur le critère le critère hypoglycémie sévère. En revanche, les critères hypoglycémie modérée ( $p=0,046$ ), et hyperglycémie ( $p=0,022$ ) sont statistiquement significatif en faveur de l'iPro2.

La différence du nombre d'évènements (iPro2 – capillaire) a été rapportée à la durée d'enregistrements pour chaque patient par un test de Student. Il n'y a pas de différence statistiquement significative pour le paramètre hypoglycémie sévère contrairement aux paramètres hypoglycémie modérée ( $p=0,0013$ ), et hyperglycémie ( $p=0,004$ ) en faveur de l'iPro2.

Enfin, la différence des glycémies moyennes entre les deux techniques a été comparée par un test de Student. Il existe une différence statistiquement significative ( $p<0,0001$ ) entre les deux techniques. La glycémie moyenne capillaire est supérieure à celle de l'iPro2.

Une corrélation entre nos données (différences des événements) et la durée d'enregistrement du fait du renforcement de la significativité lorsqu'on les rapporte à celle-ci a également été recherchée par une corrélation de Spearman. Celle-ci n'est significative que pour le critère hypoglycémie modérée ( $p=0,036$ ). Il existe donc une corrélation entre la durée d'enregistrement et la détection d'hypoglycémie modérée.

### **3.5. Analyse descriptive et comparative des critères secondaires en sous-groupes**

#### **3.5.1. Première répartition en 4 sous-groupes**

Afin d'étudier les critères secondaires, la population a été répartie en sous-groupes.

Quatre sous-groupes ont été définis selon le type d'évènement survenu :

- *Hypoglycémie seulement (n=6)* : patients présentant au moins une hypoglycémie sans hyperglycémie associée,

- *Hyperglycémie seulement (n=19)* : patients présentant au moins une hyperglycémie sans hypoglycémie associée,
- *Hypoglycémie et hyperglycémie (n=14)* : patients présentant au moins une hypoglycémie et au moins une hyperglycémie,
- *Aucun événement (n=6)* : pas d'événements détectés.

Les variables qualitatives ont été reportées dans le tableau 7. Elles incluent les antécédents principaux, et les complications.

Critère	Aucun événement (n=6)	Hypoglycémie seule (n=6)	Hyperglycémie seule (n=19)	Hyperglycémie et hypoglycémie associée (n=14)	Total (n=45)
ASA 1	1	1	1	2	5
ASA 2	5	4	13	9	31
ASA 3	0	1	5	3	9
Risque cardio-vasculaire bas	3	2	3	6	14
Risque cardio-vasculaire moyen	1	2	6	4	13
Risque cardio-vasculaire élevé	1	1	3	2	7
Risque cardio-vasculaire très élevé	1	1	7	2	11
Dyslipémie	3	1	<b>13</b>	4	21
HTA ✕	1	2	<b>14</b>	5	22
ATCD pulmonaire	0	1	3	2	6
ATCD cirrhose	0	0	3	1	4
ATCD de chirurgie hépatique	0	0	4	3	7
ATCD de chirurgie pancréatique	0	0	0	1	1
ATCD de pancréatite chronique	1	1	0	1	3
Corticothérapie chronique	0	0	0	1	1
Néphropathie chronique	0	0	2	1	3
Diabète	<b>0</b>	<b>0</b>	7	2	9
Pneumopathie post-op	<b>0</b>	1	2	1	4
DRA	<b>0</b>	1	4	1	6
Complication infectieuse	<b>1</b>	4	6	5	16
Complication chirurgicale	<b>1</b>	3	7	3	14
Décès	1	1	1	1	4
Chirurgie hépatique	1	1	<b>12</b>	<b>6</b>	20
Chirurgie œsophagienne	3	2	6	5	16
Chirurgie pancréas	0	2	0	2	4
Chirurgie vasculaire	2	1	1	1	5
Chirurgie générale	0	0	0	1	1

**Tableau 7 : Répartition des effectifs par sous-groupes en fonction des critères secondaires. La répartition des effectifs pour chaque variable a été testée par un test de Chi<sup>2</sup>.**

- **A propos des antécédents**

Concernant le score ASA et le risque cardio-vasculaire il n'y a pas de différence significative entre les groupes. Les effectifs les plus importants se situent dans les groupes « hyperglycémie seule » et « hyperglycémie et hypoglycémie associées ». Il existe une différence statistiquement significative concernant l'HTA ( $p=0,033$ ). L'effectif le plus important se situe dans le groupe « hyperglycémie seule ». Pour la dyslipémie, l'effectif le plus important se situe dans le groupe « hyperglycémie seule ». La différence est à la limite de la significativité ( $p=0,0538$ ).

Il n'existe pas de différence pour les antécédents chirurgicaux hépatique ou pancréatique ainsi que pour les antécédents médicaux pulmonaire, de cirrhose hépatique, d'atteinte pancréatique ou d'atteinte rénale. Cependant les effectifs de ces paramètres se situent presque exclusivement dans le groupe « hyperglycémie seule » et dans le groupe « hyperglycémie et hypoglycémie associées ». Le seul patient ayant une corticothérapie au long court se situe dans le groupe « hyperglycémie et hypoglycémie associées ». Quant au statut diabétique, il n'y a pas de différence statistiquement significative pour un risque alpha à 5% ( $p=0,0838$ ), mais l'effectif est réparti uniquement dans les groupes « hyperglycémie seule » et « hyperglycémie et hypoglycémie associées ».

- **A propos des complications**

Aucune complication respiratoire n'a été reportée dans le groupe « aucun événement », mais il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes. Pour les complications infectieuses et chirurgicales, les effectifs les plus importants sont les groupes présentant un événement dysglycémique, mais il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les groupes. Un patient est décédé dans chaque sous-groupe.

- **A propos du type de chirurgie pratiquée**

Les effectifs sont homogènes pour les chirurgies œsophagienne et vasculaire. Les quatre patients ayant bénéficié d'une chirurgie pancréatique se situent dans les groupes « hypoglycémie seule » et « hyperglycémie et hypoglycémie associées ». Pour la chirurgie hépatique, 18 patients sur 20 se situent dans les groupes « hyperglycémie seule » et le groupe « hyperglycémie et hypoglycémie associées », sans pour autant mettre en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes. Pour la chirurgie générale, le seul patient se situe dans le groupe « hyperglycémie et hypoglycémie associées ».

- **A propos des variables quantitatives**

Les variables quantitatives ont été reportées dans le tableau 8. Elles incluent les scores de gravité et de suivi ainsi que les durées de séjours.

	Hyperglycémie et hypoglycémie associées	Hyperglycémie seule	Hypoglycémie seule	Aucun événement	Valeurs de p
Score IGS2 x	27 [25;30]	<b>33</b> [24;38]	23 [19;25]	23,5 [18;27]	p = 0,033
SOFA J0	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	NS
SOFA J1	1 [1;3]	3 [1;4]	2,5[0;3]	1 [1;1]	NS
SOFA J2	1,5 [0;4]	<b>3</b> [1;3]	2 [0;5]	0 [0;1]	p = 0,059
Durée d'hospitalisation au SIPO (jours)	4,5 [4;6]	5 [4;7]	5,5 [4;8]	5 [3;5]	NS
Durée total de séjour (jours) x	12,5 [11;16]	13 [10;18]	<b>20,5</b> [18;29]	10 [9;12]	p = 0,0345

**Tableau 8 : Dispersion des effectifs des sous groupes selon les scores de gravité et les durées de séjours exprimées en médiane [quartile 1 ; quartile 3]. La distribution des différentes variables au sein des quatre sous-groupes a été testée par un test de Kruskal-wallis.**

L'IGS2 est significativement différent entre les groupes ( $p= 0,033$ ). Il est plus élevé dans le groupe « hyperglycémie seule » et le groupe « hyperglycémie et hypoglycémie associées ».

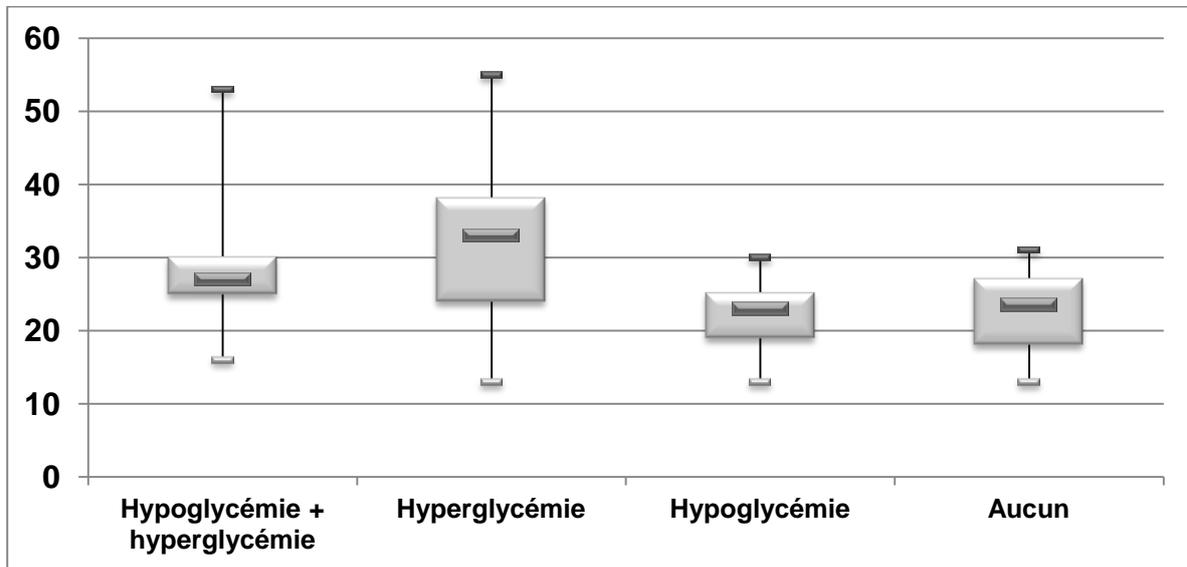


Figure 11 : Dispersion du paramètre "score IGS2" au sein des quatre groupes.

Le score SOFA à J0 et J1 n'est statistiquement pas différent entre les groupes. Pour le score SOFA à J2 la différence n'est pas statistiquement significative ( $p=0,059$ ), mais il est plus élevé dans les groupes présentant un évènement dysglycémique.

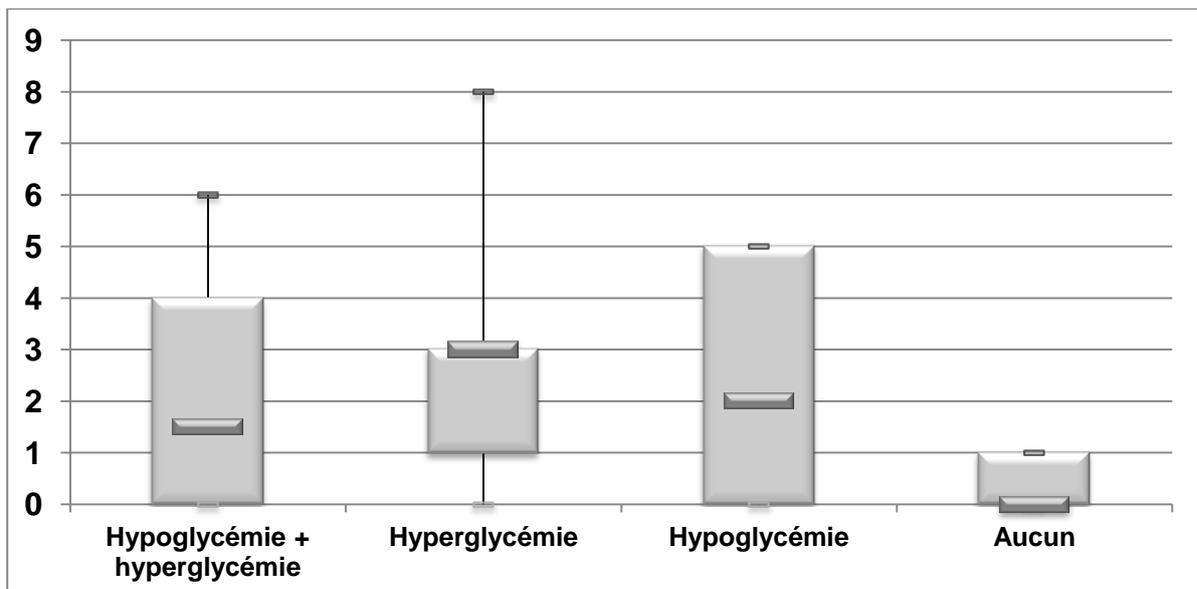


Figure 10: Dispersion du paramètre "score SOFA à J2" au sein des quatre groupes.

Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée concernant la durée d'hospitalisation au SIPO. Cependant, il existe une différence statistiquement significative entre les groupes concernant la durée totale d'hospitalisation ( $p=0,0345$ ). Elle est plus longue dans le groupe « hypoglycémie seule » et plus faible dans le groupe « aucun événement ».

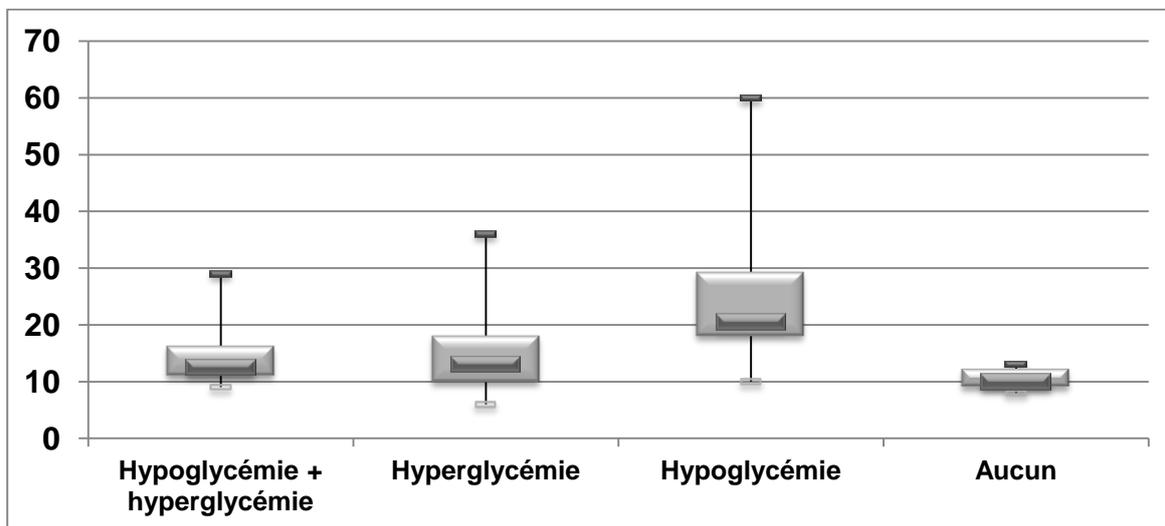


Figure 11: Dispersion du paramètre "Durée totale d'hospitalisation" au sein des quatre groupes.

### 3.5.2. Deuxième répartition: Hypoglycémie versus pas d'hypoglycémie

Au vu des premiers résultats, deux autres répartitions en sous-groupe ont été réalisées :

- *Survenue d'au moins une hypoglycémie* (effectif du groupe « hypoglycémie seule » et du groupe « hyperglycémie et hypoglycémie associées ») versus pas d'hypoglycémie.
- *Survenue d'au moins une hyperglycémie* (effectif du groupe « hyperglycémie seule » et du groupe « hyperglycémie et hypoglycémie associées ») versus pas d'hyperglycémie.

Les variables qualitatives ont été reportées dans le tableau 9. Elles incluent les principaux antécédents et les complications.

Critère	Pas d'hypoglycémie	Hypoglycémie
	n=25	n=20
ASA 1	2	3
ASA 2	18	13
ASA 3	5	4
Risque cardio-vasculaire bas	6	8
Risque cardio-vasculaire moyen	7	6
Risque cardio-vasculaire élevé	4	3
Risque cardio-vasculaire très élevé	8	3
Dyslipémie x	<b>16</b>	5
HTA	<b>15</b>	7
ATCD pulmonaire	3	3
ATCD cirrhose	3	1
ATCD chirurgie hépatique	4	3
ATCD chirurgie pancréas	0	1
ATCD pancréatite chronique	1	2
Corticothérapie chronique	0	1
Néphropathie chronique	2	1
Diabète	7	2
Pneumopathie post-op	2	2
DRA	4	2
Complication infectieuse	7	9
Complication chirurgicale	8	6
Décès	2	2
Chirurgie hépatique	13	7
Chirurgie œsophagienne	9	7
Chirurgie pancréas x	0	<b>4</b>
Chirurgie vasculaire	3	2
Chirurgie générale	0	1

**Tableau 9 : Répartition des effectifs par sous-groupes (Hypoglycémie versus pas d'hypoglycémie) en fonction des critères secondaires. La répartition des effectifs dans les sous-groupes pour chaque variable a été testée par un test de Chi<sup>2</sup>, et par un test de Fisher exacte.**

- **A propos des antécédents**

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour la majorité des critères, notamment pour le diabète. Il existe une différence statistiquement significative pour le critère dyslipémie ( $p=0,008$ ) avec un effectif plus important dans le groupe « pas d'hypoglycémie ». Le même constat est fait pour le critère HTA, mais sans différence statistiquement significative pour un risque alpha à 5% ( $p=0,062$ ).

- **A propos des complications**

Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes.

- **A propos du type de chirurgie pratiquée**

La répartition de l'effectif semble similaire selon le type de chirurgie sauf pour la chirurgie pancréatique où les quatre patients se situent dans le groupe « hypoglycémie » pour lequel existe une différence statistiquement significative ( $p=0,019$ ).

- **A propos des variables quantitatives**

Les variables quantitatives ont été reportées dans le tableau 10. Elles incluent les scores de gravité et de suivi ainsi que les durées de séjours.

Variables	Pas d'hypoglycémie	Hypoglycémie	Valeurs de p
IGS2	31 [22;35]	26,5 [23;28,5]	NS
SOFA J0	0 [0;1]	0 [0;1]	NS
SOFA J1	2 [1;3]	1,5 [0,5;3]	NS
SOFA J2	3[0;3]	1,5 [0;4,5]	NS
Durée d'hospitalisation au SIPO (jours)	5 [4;7]	4,5 [4;6,5]	NS
Durée d'hospitalisation totale (jours) ×	12 [10;14]	<b>14,5 [11;20,5]</b>	NS $p = 0,065$

**Tableau 10 : Dispersion des effectifs des sous groupes (hypoglycémie versus pas d'hypoglycémie) selon les scores de gravité et les durées de séjours exprimés en médiane [quartile 1 ; quartile 3]. La distribution des différentes variables au sein des deux sous-groupes a été testée par un test de Mann-Whitney.**

Aucune différence significative entre les deux groupes pour les différents critères n'a été retrouvée mais la durée d'hospitalisation est plus longue dans le groupe « hypoglycémie », avec une différence à la limite de la significativité ( $p=0,065$ ).

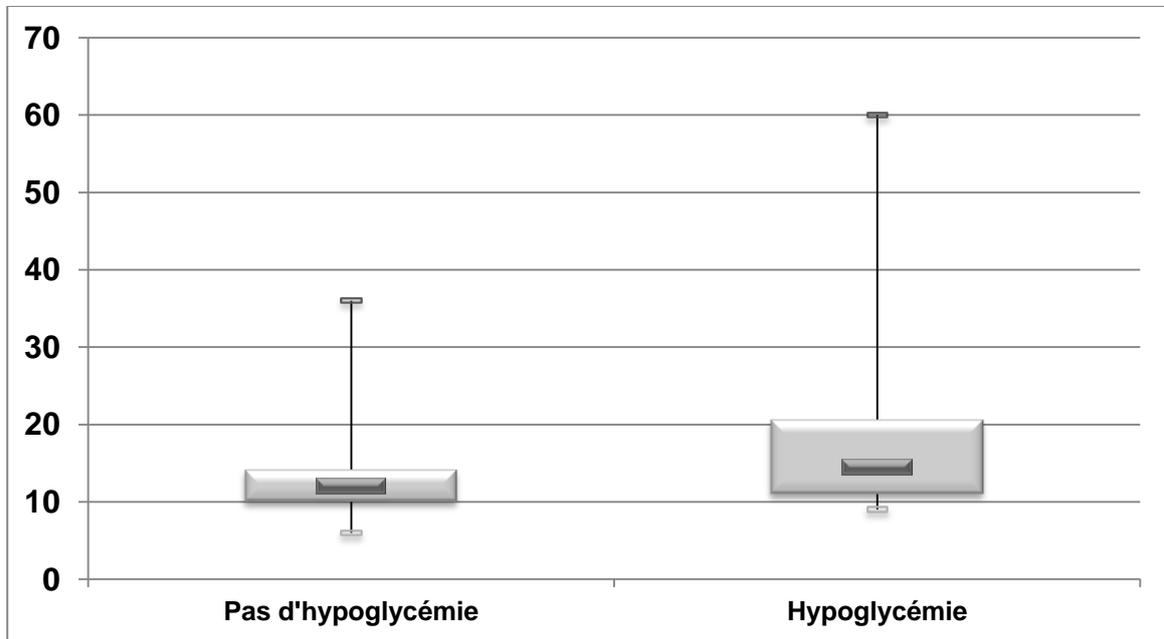


Figure 12 : Dispersion des effectifs en sous-groupes (Hypoglycémie versus pas d'hypoglycémie) pour la durée d'hospitalisation totale.

### 3.5.3. Troisième répartition : Hyperglycémie versus pas d'hyperglycémie

Les variables qualitatives ont été reportées dans le tableau 13. Elles incluent les principaux antécédents et les complications.

Critère	Pas d'hyperglycémie	Hyperglycémie
	n=12	n=33
ASA 1	2	3
ASA 2	9	22
ASA 3	1	8
Risque cardio-vasculaire bas	5	9
Risque cardio-vasculaire moyen	3	10
Risque cardio-vasculaire élevé	2	5
Risque cardio-vasculaire très élevé	2	9
Dyslipémie	4	<b>17</b>
HTA x	3	<b>19</b>
ATCD pulmonaire	1	5
ATCD cirrhose	0	4
ATCD chirurgie hépatique	0	7
ATCD chirurgie pancréas	0	1
ATCD pancréatite chronique	2	1
Corticothérapie chronique	0	1
Néphropathie chronique	0	3
Diabète x	<b>0</b>	<b>9</b>
Pneumopathie post-op	1	3
DRA	1	5
Complication infectieuse	5	11
Complication chirurgicale	4	10
Décès	2	2
Chirurgie hépatique x	2	<b>18</b>
Chirurgie œsophagienne	5	11
Chirurgie pancréatique	2	2
Chirurgie vasculaire	3	2
Chirurgie générale	0	1

Tableau 11 : Répartition des effectifs par sous-groupes (Hypoglycémie versus pas d'hypoglycémie) en fonction des critères secondaires. La répartition des effectifs dans les sous-groupes pour chaque variable a été testée par un test de Chi<sup>2</sup>, et un test de Fisher exacte.

- **A propos des antécédents**

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour la plupart des critères. Il existe une différence statistiquement significative pour le critère HTA ( $p=0,0438$ ). L'effectif le plus important est dans le groupe «hyperglycémie ». Pour le critère diabète, tous les patients diabétiques ont fait au moins une hyperglycémie. Il existe une différence statistiquement significative ( $p=0,0435$ ).

- **A propos des complications**

Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes.

- **A propos du type de chirurgie**

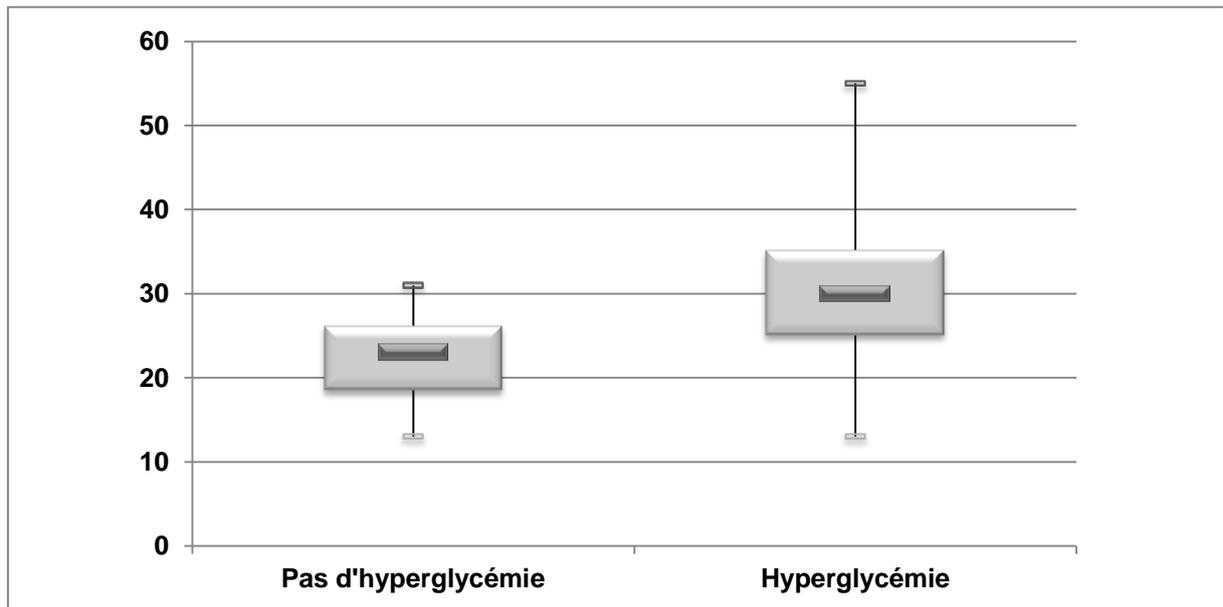
La répartition de l'effectif semble similaire selon le type de chirurgie sauf pour la chirurgie hépatique où le plus grand effectif de patients se situe dans le groupe « hyperglycémie » pour lequel existe une différence statistiquement significative ( $p=0,022$ ).

Les variables quantitatives ont été reportées dans le tableau 12. Elles incluent les scores de gravité et de suivi ainsi que les durées de séjours.

	Pas d'hyperglycémie	Hyperglycémie	Valeurs de p
IGS2 x	23 [18,5;26]	<b>30</b> [25;35]	<b><math>p = 0,0077</math></b>
SOFA J0	0 [0;1]	0 [0;1]	NS
SOFA J1	1 [0,5;3]	2 [1;3]	NS
SOFA J2	0,5 [0;2]	3 [1;3]	NS
Nombre de jours au SIPO	5 [3,5;7]	5 [4;7]	NS
Durée d'hospitalisation	12,5 [10;20,5]	13 [11;16]	NS

**Tableau 12 : Dispersion des effectifs en sous groupes (hyperglycémie versus pas d'hyperglycémie) selon les scores de gravité et les durées de séjours exprimés en médiane [quartile 1 ; quartile 3]. La distribution des différentes variables au sein des deux sous-groupes a été testée par un test de Mann-Whitney.**

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour la plupart des différents critères sauf pour l'IGS2 qui est plus élevé dans le groupe « hyperglycémie » ( $p=0,0077$ ).



**Figure 13 : Dispersion des effectifs en sous-groupes (hyperglycémie versus pas d'hyperglycémie) selon l'IGS2.**

## 4 Discussion

### 4.1. Interprétation des principaux résultats

#### 4.1.1. A propos de l'objectif principal de l'étude

L'objectif de cette étude est d'évaluer la pertinence d'une surveillance par glycémie capillaire toutes les trois heures chez les patients aux SIPO après une chirurgie abdominale majeure et bénéficiant d'une insulinothérapie intraveineuse.

La surveillance de la glycémique capillaire par trois heures s'est révélée insuffisante en comparaison à l'holter du glucose interstitiel. Ce dispositif jouant le rôle de témoin pour la détection des événements. La capacité à détecter au moins un évènement n'est pas différente entre les deux techniques montrant une bonne fiabilité de ces dispositifs mais la capacité à retrouver tous les évènements s'est avérée discriminante. La surveillance continue du glucose interstitiel détecte beaucoup plus d'évènements d'hyperglycémies et d'hypoglycémies mineures qu'une surveillance par trois heures, que ce soit par patient ou sur l'ensemble de l'effectif.

Cette capacité est corrélée à la durée d'enregistrement pour les hypoglycémies modérées seulement. La non corrélation aux hyperglycémies s'explique par le nombre important d'évènements et celle aux hypoglycémies sévères probablement du fait d'un nombre trop faible d'évènements. L'intérêt d'une surveillance plus rapprochée de la glycémie que celle pratiquée actuellement est donc démontré, davantage si les séjours d'hospitalisation sont longs.

La survenue d'hypoglycémies sévères est très faible dans cette étude (7 évènements au total sur 45 patients), ce qui ne permet pas d'évaluer correctement la capacité de détection des deux dispositifs de surveillance sur ce critère. Les valeurs glycémiques à ce niveau atteignent les limites de détection des dispositifs expliquant une perte de fiabilité de valeurs de glucose dans les limites basses.

Les données du monitoring continu du glucose ont mis en évidence une véritable lacune dans la surveillance de la glycémie des patients.

#### **4.1.2. A propos de l'objectif secondaire : Impact sur la morbi-mortalité**

Les études de morbi-mortalité nécessitent en pratique de grands effectifs dans chaque catégorie qui n'ont pu être atteints ici. Cependant elle a tout de même été réalisée pour étayer l'intérêt principal de l'étude.

La répartition en sous-groupes a montré qu'un faible nombre de patients ne présentent aucun événement dysglycémique (6/45) et que le type d'évènement le plus fréquent est l'hyperglycémie.

La majorité de nos critères secondaires ont une faible fréquence. Les tests statistiques que nous avons réalisés ont peu de puissance. Cependant plusieurs résultats marquants ont été mis en avant (tendances ou résultats statistiquement significatifs). Les patients n'ayant présenté aucun événement dysglycémique n'ont pas eu ou presque pas eu de complications. Leur durée d'hospitalisation et leur score IGS2 sont plus faibles. Les patients présentant des hyperglycémies ont plus souvent un antécédent d'HTA et de diabète par rapport aux autres. Leur score IGS2 est plus élevé et leur durée d'hospitalisation plus longue. Les patients présentant des hypoglycémies présentent moins souvent un antécédent de dyslipémie que les autres. Leur durée d'hospitalisation est plus longue.

La chirurgie hépatique est souvent associée à la survenue d'hyperglycémie mais pas d'hypoglycémie. La chirurgie hépatique est parfois compliquée d'une insuffisance hépatocellulaire responsable d'hypoglycémie par insuffisance de la néoglucogenèse. Pourtant ce fait n'est pas corroboré par nos résultats. Une des hypothèses probables est la réalisation en préopératoire par l'équipe chirurgicale d'une estimation correcte du parenchyme hépatique fonctionnel restant. Cette estimation réalisée au moyen d'une

cartographie par imagerie médicale, permet d'éviter une résection trop étendue responsable d'insuffisance hépatocellulaire post-opératoire.

La chirurgie pancréatique est associée à la survenue d'hypoglycémies. Cependant notre effectif n'est que de quatre patients dans cette catégorie.

#### **4.1.3. Hypothèses de catégories de patients à risques**

Aux vues de ces résultats et tendances il paraît opportun de limiter la survenue de ces événements dans certains sous-groupes dont la durée d'hospitalisation est plus élevée et les complications plus fréquentes.

Deux sous-groupes semblent ressortir de la population :

- Les patients bénéficiant d'une chirurgie hépatique surtout s'ils présentent une HTA et du diabète.
- Les patients bénéficiant d'une chirurgie pancréatique.

#### **4.2. Limites de l'étude**

Ce travail présente plusieurs limites. La plus importante est le manque d'effectif total, ainsi que dans les sous-groupes. La faible fréquence et la grande variété des critères secondaires. Enfin, le caractère mono centrique de l'étude.

#### **4.3. Modalités de l'insulinothérapie en USI en pratique**

Chaque service de soins intensifs possède son propre protocole d'insulinothérapie et de surveillance glycémique. Il existe ainsi une grande hétérogénéité des pratiques que ce soit au niveau du matériel utilisé, des protocoles en vigueur, des intervalles de surveillance, ou des objectifs thérapeutiques. En 2012 une revue exhaustive de la littérature apportant des recommandations sur les modalités de l'insulinothérapie a été réalisée par les auteurs

reconnus dans le domaine (27). Cependant les recommandations émises par Jacobi J et al sont modérées, faibles ou très faibles. Les experts sur le sujet recommandent actuellement une surveillance rapprochée adaptée au protocole en vigueur dans le service. Celui-ci doit être connu des équipes, avoir été éprouvé et garant de la survenue minimale d'événements dysglycémiques. Aussi les équipes de soins intensifs doivent utiliser un protocole de gestion des hypoglycémies. Les objectifs glycémiques répondent au trépied du contrôle glycémique, et ne doivent pas être trop stricts (objectif optimal entre 110 et 140 mg/dL). Le service des SIPO répond à ses recommandations dans son ensemble, et la glycémie moyenne de notre population se situe dans la bonne fourchette thérapeutique (135,85 mg/dL).

#### **4.4.     Monitoring de la glycémie en USI : données de la littérature**

##### **4.4.1.     Fréquence de mesures**

Les recommandations sur la fréquence de mesure de la glycémie reposent sur un ensemble de données limitées puisqu'aucune étude prospective comparative n'a été publiée sur le sujet. Selon les équipes, les intervalles de surveillance vont de une à quatre heures. La fréquence des contrôles glycémiques optimale n'est donc pas connue. Cependant une surveillance glycémique par 1 ou 2 heures à la phase initiale d'instabilité semble de plus en plus d'actualité étant donné qu'il s'agit de la fréquence qui devient la plus utilisée en première intention dans les protocoles d'insulinothérapie intensive (27). Pour les patients instables de soins intensifs, un contrôle de glycémie par heure au minimum et un toutes les 15 minutes en cas d'hypoglycémie et ce jusqu'à stabilisation glycémique est recommandé. Une étude de 2009 montre une association entre le retard dans l'horaire de surveillance glycémique (dès 12 minutes de retard) et la survenue d'hypoglycémie parfois sévère (28). La principale limite à l'augmentation des fréquences de mesures est la charge de travail engendrée pour les équipes paramédicales.

#### **4.4.2. Utilisation et limites du glucomètre capillaire**

Les HGT sont utilisés en pratique quotidienne dans la majorité des centres. Ils sont parfois incriminés sur leur manque de précision et leur trop grande variabilité par rapport aux mesures plasmatiques. La plupart des dispositifs sont considérés comme acceptables par les sociétés savantes de diabétologie. Leur fiabilité baisse pour les valeurs extrêmes (variables selon les constructeurs). Ils restent moins performants que la mesure plasmatique en laboratoire mais n'en restent pas moins utilisables en pratique courante (29,30). Il existe de nombreux facteurs confondants endogènes comme la variation de l'hématocrite (mesure fiable entre 25 et 45%), une PaO<sub>2</sub> trop élevée, le niveau d'acide urique plasmatique ou l'hyperbilirubinémie (31). Il existe d'autres facteurs exogènes comme certaines drogues (acetaminophen, acide ascorbique, mannitol ou dopamine). Les nouvelles générations d'HGT (comme le dispositif Xpress de Nova biomédical utilisé dans cette étude) s'affranchissent en partie de ces limites (notamment pour l'hématocrite et l'hyperbilirubinémie) ne pouvant donc expliquer l'hyperglycémie rencontrée après chirurgie hépatique.

Leurs avantages sont nombreux. Ils sont utilisables au lit du patient, les mesures sont rapides et reproductibles. Leur utilisation semble aussi moins onéreuse sur le long terme et permet un gain de temps paramédical. Cependant ils ne se substituent pas à la mesure plasmatique du glucose en laboratoire pour les mesures extrêmes de glucose ou dans certaines conditions cliniques.

Jacobi et al. préconisent un prélèvement veineux ou artériel sur sang total en substitution du prélèvement capillaire pour les patients en état de choc, sous drogues vasopressives ou présentant un œdème périphérique important (27). En effet l'hypoperfusion périphérique est responsable d'une augmentation de l'extraction du glucose, créant un gradient glycémique entre le sang capillaire périphérique et le sang veineux central ou artériel dans les tissus moins perfusés. Ce gradient peut atteindre plus de 20%

parfois, l'interprétation des valeurs de glycémies des HGT doit donc être prudente dans certaines conditions, et contrôlée par un dosage plasmatique si besoin (32,33).

#### **4.4.3. Dispositifs de monitoring continu du glucose : intérêts et limites**

Aucune recommandation sur l'utilisation des dispositifs de contrôle glycémique en continu du glucose (Continuous Glucose Monitor : CGM) existe actuellement dans le cadre des soins intensifs. Ces dispositifs ont été mis en place pour les services de diabétologie classiques. Ils ont été créés initialement pour réaliser une surveillance à l'aveugle du glucose afin d'éprouver l'efficacité des protocoles d'insulinothérapie chez ces patients. Petit à petit un détournement de certains dispositifs par les équipes de soins intensifs s'est produit. Plusieurs CGM développés par différents laboratoires, mesurent soit le glucose plasmatique en intra-vasculaire soit le glucose interstitiel mais les dispositifs intravasculaires sont encore en évaluation pour le moment. Plusieurs études présentent des résultats prometteurs grâce à ces dispositifs sur la qualité du monitoring du glucose, la stabilité glycémique, la survenue et la durée d'évènements dysglycémiques (baisse du nombre et de la durée des hypoglycémies notamment) (34–39).

Toutefois plusieurs limites sont à prendre en compte. Pour la mesure interstitielle du glucose, il existe en théorie les mêmes limitations que le prélèvement capillaire lors des situations d'hypoperfusion périphérique. Cependant, une étude de Holzinger et al. a récemment montré l'absence d'impact de la sévérité d'un patient de soins intensifs et d'un traitement par Noradrénaline sur la fiabilité d'un CGM interstitiel (40). Ces dispositifs nécessitent également d'être calibré régulièrement. Le modèle iPro2 nécessite un calibrage par quatre mesures de glycémie capillaires ou veineuses par jour au minimum, ce qui reste très inférieur à une surveillance conventionnelle par glycémie capillaire que ce soit par trois heures (huit mesures par jour) ou par heure (vingt-quatre mesures).

De nouveaux dispositifs non aveugles permettent donc de diminuer le nombre de glycémies capillaires réalisées, ce qui est un gain en confort pour le patient, et un gain en temps pour l'infirmière en charge du patient.

Enfin, il existe un certain temps de latence (plusieurs minutes) entre la variation du glucose plasmatique et celle du milieu interstitiel, dû principalement au temps de diffusion du glucose intravasculaire à l'interstitium (41) mais ce décalage est compensé par le caractère continu de la mesure et l'affichage possible de la tendance de la glycémie à la hausse ou à la baisse avec une information sur la vitesse de décroissance.

Bien que ces dispositifs soient perfectibles à l'instar des HGT, ils sont en passe de prendre une importance réelle dans la surveillance glycémique en soins intensifs.

#### **4.5. La boucle fermée en USI, une utopie?**

Le concept abouti de la surveillance du glucose en continu est celui de la boucle fermée. Ce concept est né dans le cadre de la prise en charge des patients diabétiques de type I avec l'objectif de créer un « pancréas artificiel ». Il s'agit de l'association d'une surveillance continue du glucose avec une pompe à insuline. La communication entre ces dispositifs et leur auto-gestion forment le principe de la boucle fermée. Ce type de dispositif, éprouvé en diabétologie de ville, a déjà été testé en USI (38) et présente des résultats encourageants mais il n'y a actuellement pas assez de données suffisamment convaincantes pour émettre des recommandations sur ce type de procédure.

#### **4.6. Impact médico-économique**

L'équipement médical a un coût important sur le budget d'un service dont l'impact médico-économique doit être considéré. Toutefois les dispositifs dont il est question ne sont pas les plus onéreux, ils contrebalancent leur coût par un gain théorique en termes de morbi-mortalité et de durée de séjour. Les différents dispositifs de monitoring en continu du

glucose proposés par les laboratoires ont tous le même ordre de prix, environ 55 euros pour un capteur pour un patient et 1500 euros pour le transmetteur (réutilisable pendant un an et demi en moyenne). Le coût de fonctionnement est d'environ 300 euros par mois en cas de dispositif associé à une pompe à insuline. Sachant qu'une journée d'hospitalisation en chirurgie est facturée environ 1200 euros et que la durée de séjour est plus longue de 2,5 à 10,5 jours selon les sous-groupes pour les patients qui présentaient au moins un évènement dysglycémique (notamment des hypoglycémies), le surcoût potentiel pour chacun de ces patients serait entre 3000 et 12600 euros.

En 2011 ont transité par les SIPO 520 patients issus des principaux services de chirurgie digestive (Pr Pruvot, Pr Mariette). Pour monitorer la population cible de l'étude il faudrait 6 capteurs, estimés à un coût de 9000 euros (en prenant 4 jours de durée de séjour moyenne au SIPO par patient, multipliés par le nombre de patients possibles soit 520, rapporté au nombre de jour d'utilisation d'un capteur par an soit 365). Cet investissement annuel serait de 18 euros par patient auquel on ajoute le coût d'un capteur soit un total de 73 euros. La mise en place d'une surveillance continue du glucose engendrerait un surcoût modéré par patient dont le bénéfice potentiel (médical, paramédical, confort du patient et financier) est beaucoup plus important s'il est avéré un lien de cause à effet entre la survenue d'évènements dysglycémiques et la durée de séjour. Une étude prospective comparant la méthode conventionnelle, avec ce type de monitoring pourrait être menée ultérieurement afin d'évaluer cette causalité, et le bénéfice attendu.

Néanmoins, il semble qu'au vue de nos données il y ait un intérêt médical et économique à modifier les modalités de surveillance du glucose vers un dispositif continu pour certains des patients des SIPO.

## 5 Conclusion

Cette étude a mis en évidence une carence dans la surveillance glycémique de certains patients des SIPO. L'impact sur la morbi-mortalité quant à la survenue d'évènements dysglycémiques a été démontré dans la littérature, même si les données de l'étude n'ont pu formellement le corroborer. Il semble pertinent aujourd'hui d'estimer que la surveillance glycémique des patients à risque doit être intensifiée au sein des services de soins intensifs, au profit d'un dispositif de mesure en continue. Cette démarche est cohérente sur le plan médico-économique mais les modalités restent à déterminer avec les équipes soignantes.

# Bibliographie

1. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress Hyperglycemia and Prognosis of Stroke in Nondiabetic and Diabetic Patients A Systematic Overview. *Stroke*. 2001;32(10):2426–32.
2. 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;345(19):1359–67.
3. Kinsley JS. Effect of an Intensive Glucose Management Protocol on the Mortality of Critically Ill Adult Patients. *Mayo Clin. Proc*. 2004;79(8):992–1000.
4. McMullin J, Brozek J, Jaeschke R, Hamielec C, Dhingra V, Rocker G, et al. Glycemic control in the ICU: a multicenter survey. *Intensive Care Med*. 2004;30(5):798–803.
5. Mackenzie I, Ingle S, Zaidi S, Buczaski S. Tight glycaemic control: a survey of intensive care practice in large English hospitals. *Intensive Care Med*. 2005;31(8):1136–1136.
6. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2004;30(4):536–55.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2008. *Diabetes Care*. 2008;31(Supplement\_1):S12–S54.
8. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr. Pr. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol*. 2007;13 Suppl 1:1–68.
9. Wiener R WD. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: A meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(8):933–44.
10. Langley J, Adams G. Insulin-based regimens decrease mortality rates in critically ill patients: a systematic review. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2007;23(3):184–92.
11. Donald E.G. Griesdale MD MPH. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *Wwwcmajca* 2008.
12. Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, Weiss NS, Daniel S, Deem SA. Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients. *Crit. Care*. 2008;12(1):R29.
13. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *N. Engl. J. Med*. 2008;358(2):125–39.
14. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N. Engl. J. Med*. 2009;360(13):1283–97.
15. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G, et al. Hypoglycemia and Outcome in Critically Ill Patients. *Mayo Clin. Proc*. 2010;85(3):217–24.

16. Krinsley JS, Meyfroidt G, van den Berghe G, Egi M, Bellomo R. The impact of pre-morbid diabetic status on the relationship between the three domains of glycemic control and mortality in critically ill patients. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2012;15(2):151–60.
17. Chi A, Lissauer ME, Kirchoffner J, Scalea TM, Johnson SB. Effect of glycemic state on hospital mortality in critically ill surgical patients. *Am. Surg.* 2011;77(11):1483–9.
18. Dungan KM, Binkley P, Nagaraja HN, Schuster D, Osei K. The effect of glycaemic control and glycaemic variability on mortality in patients hospitalized with congestive heart failure. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011;27(1):85–93.
19. Signal M, Le Compte A, Shaw GM, Chase JG. Glycemic levels in critically ill patients: are normoglycemia and low variability associated with improved outcomes? *J. Diabetes Sci. Technol.* 2012;6(5):1030–7.
20. Ali NA, O'Brien JM, Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis\*. *Crit. Care Med.* 2008;36(8):2316–21.
21. Meyfroidt G, Keenan DM, Wang X, Wouters PJ, Veldhuis JD, Van den Berghe G. Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: Effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality\*. *Crit. Care Med.* 2010;38(4):1021–9.
22. Liu X, Wang D, Xiong J. [Prospective observational study exploring the relationship between the levels and variability of blood glucose and the prognosis of critical patients]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue Chin. Crit. Care Med. Zhongguo Weizhongbing Jijuyixue.* 2012;24(9):538–40.
23. Zuo Y, Kang Y, Yin W, Wang B, Chen Y. The association of mean glucose level and glucose variability with intensive care unit mortality in patients with severe acute pancreatitis. *J. Crit. Care.* 2012;27(2):146–52.
24. Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Lond. Engl.* 2012;16(5):R203.
25. Bilotta F, Rosa G. Optimal glycemic control in neurocritical care patients. *Crit. Care Lond. Engl.* 2012;16(5):163.
26. Krinsley JS, Egi M, Kiss A, Devendra AN, Schuetz P, Maurer PM, et al. Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study. *Crit. Care.* 2013;17(2):R37.
27. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2012;40(12):3251–76.
28. Juneja R, Roudebush CP, Nasraway SA, Golas AA, Jacobi J, Carroll J, et al. Computerized intensive insulin dosing can mitigate hypoglycemia and achieve tight glycemic control when glucose measurement is performed frequently and on time. *Crit. Care.* 2009;13(5):R163.
29. Boyd R, Leigh B, Stuart P. Capillary versus venous bedside blood glucose estimations. *Emerg. Med. J.* 2005;22(3):177–9.

30. Pitkin AD, Rice MJ. Challenges in Glycemic Control in Perioperative and Critically Ill Patients: Challenges to Glycemic Measurement in the Perioperative and Critically Ill Patient: A Review. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2009;3(6):1270.
31. Myers GJ, Browne J. Point of care hematocrit and hemoglobin in cardiac surgery: a review. *Perfusion.* 2007;22(3):179–83.
32. Finkielman JD, Oyen LJ, Afessa B. Agreement between bedside blood and plasma glucose measurement in the icu setting\*. *Chest J.* 2005;127(5):1749–51.
33. Kanji S, Buffie J, Hutton B, Bunting PS, Singh A, McDonald K, et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit. Care Med.* 2005;33(12):2778–85.
34. Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, et al. Improvement in Glycemic Excursions With a Transcutaneous, Real-Time Continuous Glucose Sensor A randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2006;29(1):44–50.
35. Kondepati VR, Heise HM. Recent progress in analytical instrumentation for glycemic control in diabetic and critically ill patients. *Anal. Bioanal. Chem.* 2007;388(3):545–63.
36. Rabiee A, Andreasik RV, Abu-Hamdah R, Galiatsatos BP, Khouri Z, Robert B, et al. Numerical and clinical accuracy of a continuous glucose monitoring system during intravenous insulin therapy in the surgical and burn intensive care units. *J. Diabetes Sci. Technol. Online.* 2009;3(4):951.
37. Aye T, Block J, Buckingham B. Toward closing the loop: an update on insulin pumps and continuous glucose monitoring systems. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2010;39(3):609–24.
38. Yatabe T, Yamazaki R, Kitagawa H, Okabayashi T, Yamashita K, Hanazaki K, et al. The evaluation of the ability of closed-loop glycemic control device to maintain the blood glucose concentration in intensive care unit patients. *Crit. Care Med.* 2011;39(3):575–8.
39. Brunner R, Adelsmayr G, Herkner H, Madl C, Holzinger U. Glycemic variability and glucose complexity in critically ill patients: a retrospective analysis of continuous glucose monitoring data. *Crit. Care.* 2012;16(5):R175.
40. Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R, Herkner H, Metnitz PGH, Madl C. Impact of shock requiring norepinephrine on the accuracy and reliability of subcutaneous continuous glucose monitoring. *Intensive Care Med.* 2009;35(8):1383–9.
41. Barry Keenan D, Mastrototaro JJ, Weinzimer SA, Steil GM. Interstitial fluid glucose time-lag correction for real-time continuous glucose monitoring. *Biomed. Signal Process. Control.* 2013;8(1):81–9.

# **Annexes**

## **Liste des annexes**

**Annexe 1** : Score IGS2.

**Annexe 2** : Score SOFA.

**Annexe 3** : Procédure pose du capteur iPro2.

**Annexe 4** : Electrode iPro2.

**Annexe 5** : Lettre d'information et consentement.

**Annexe 6** : Consentement Medtronic®.

**Annexe 7** : Protocole insulinothérapie SIPO.

**Annexe 8** : Equivalence des unités de glycémie.

**Annexe 9** : Exemple de la méthodologie d'évaluation du critère de jugement principal.



## Annexe 2

### Score SOFA (Score de Défaillance Organique)<sup>[93]</sup>

Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiratoire PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 avec Vent. Art.	≤ 100 avec Vent. Art.
Coagulation Plaquettes	> 150 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤ 150 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤ 100 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤ 50 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤ 20 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Hépatique Bilirubine	< 20 μmol/L	20 – 32 μmol/L	33 – 101 μmol/L	102 – 204 μmol/L	> 204 μmol/L
Cardiovasculaire Hypotension	absence	PAM < 70 mmHg	Dopa ≤ 5 Ou Dobutrex	Dopa > 5 Ou Epin ≤ 0,1 Ou Norepi ≤ 0,1	Dopa > 15 Ou Epin > 0,1 Ou Norepi > 0,1
Système Nerveux Central GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Rénal Créatinine Ou Diurèse	< 110 μmol/L	110 - 170	171 - 299	300 – 440  ou < 500 ml/jour	> 440  ou < 200 ml/jour
Total = .....					

Organe	0	1	2	3	4
Respiratoire	20%	27%	32%	46%	64%
Cardiovasculaire	22%	32%	55%	55%	55%
Coagulation	35%	35%	35%	64%	64%
Système nerveux	26%	35%	46%	56%	70%
Foie	32%	34%	50%	53%	56%
Rénal	25%	40%	46%	56%	64%

Mortalité, en % selon le score et l'organe atteint (1643 malades)

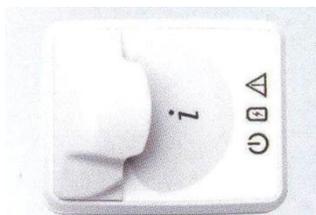
## Annexe 3

# PROCEDURE DE POSE CAPTEUR DE GLUCOSE INTERSTITIEL iPro2<sup>®</sup>

### Prérequis :

Vérifier la disponibilité de l'intégralité des composants du système :

- Enregistreur iPro2<sup>®</sup> qui enregistre et stocke les données du capteur pendant une durée de 7 jours maximum. Il ne peut être utilisé que s'il est totalement rechargé.
- Socle iPro2<sup>®</sup> qui sert à charger les données stockées dans l'enregistreur et les transmettre dans le fichier en ligne Carelink iPro. Il doit être en permanence branché sur secteur.
- Clip de nettoyage, indispensable pour l'entretien de l'iPro2<sup>®</sup>, valable pour 30 utilisations.



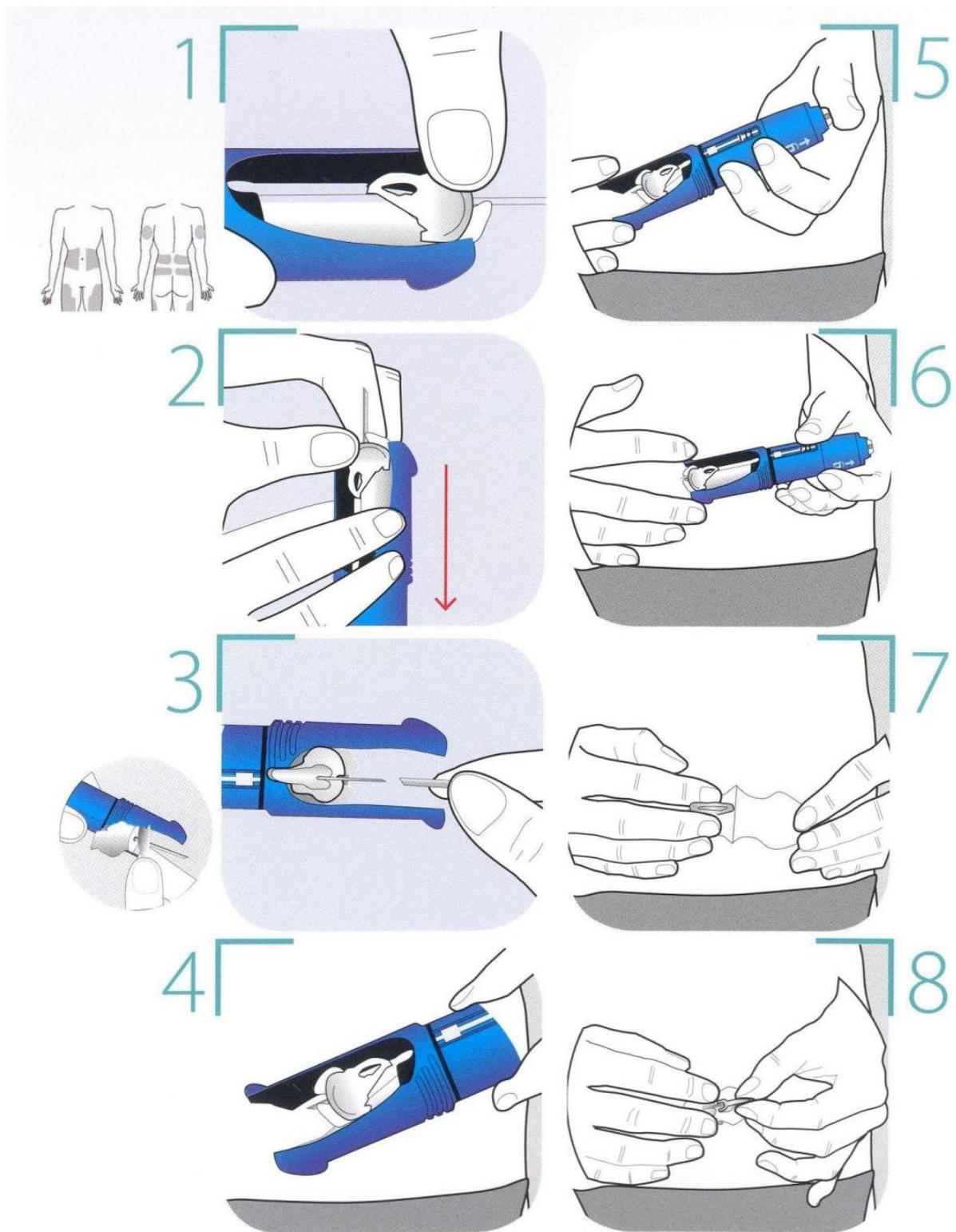
## Pose du système :

Vérifier que la lumière verte du socle est fixe. L'iPro2<sup>®</sup> est prêt pour la pose lorsqu'il est vide de données et chargé pour 7 jours.



Insérer le capteur et attendre 20 minutes au minimum pour qu'il s'imprègne de liquide interstitiel.

- Décontamination de la peau à la Biseptine<sup>®</sup>
- Sortir le capteur de glucose interstitiel du frigo 30 minutes avant la pose
- Cliper le capteur sur le système d'insertion bleu (ne plus voir les joints d'étanchéité noirs)
- Retirer la première partie adhésive et le recouvre aiguille
- Tendre la peau
- Poser l'inserteur à 45-60° avec la peau et appuyer sur le bouton blanc en haut de l'inserteur
- Maintenir en place le capteur et retirer l'inserteur selon l'angle de pose
- Retirer l'aiguille en tenant les ailettes dédiées à cet effet selon l'angle d'introduction du capteur
- Retirer la dernière partie adhésive et la coller sur la peau du patient
- Laisser reposer 20-30 minutes le temps que le capteur s'imprègne du liquide interstitiel



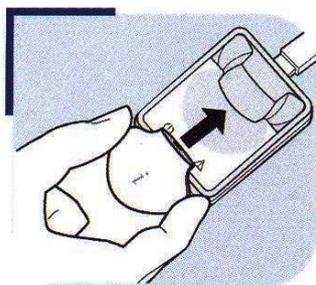
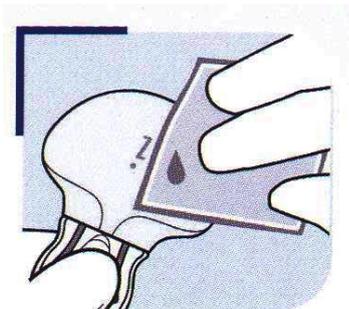
**Connexion de l'enregistreur :**

Prendre un enregistreur préalablement chargé sur un socle branché sur secteur (voyant vert allumé en continu sur le socle).

Connecter l'enregistreur au capteur. Une diode verte clignote une dizaine de secondes sur l'enregistreur, témoignant que le capteur est ok.

Fixer l'ensemble avec un pansement transparent pour limiter le risque de retrait du capteur.

Laisser connecté toute la durée de l'enregistrement.



### **Dépose du système :**

**Ne jamais placer un iPro2<sup>®</sup> plein de données sur un socle débranché, au risque de perdre des données.**

Retirer l'iPro2<sup>®</sup> du patient et le fixer au clip de nettoyage. On rend ainsi le système étanche et décontaminable à la biseptine<sup>®</sup>.

Se connecter à <http://ipro.medtronic.com> .

Entrer identifiant et mot de passe figurant dans le cahier de protocole.

Sélectionner le fichier patient existant ou en créer un.

Cliquer sur télétransmettre iPro2<sup>®</sup> et réduire la page pendant le téléchargement.

Brancher le socle à l'ordinateur via le câble USB : la diode blanche doit être fixe.

Placer l'enregistreur sur le socle : la diode verte se met à clignoter.

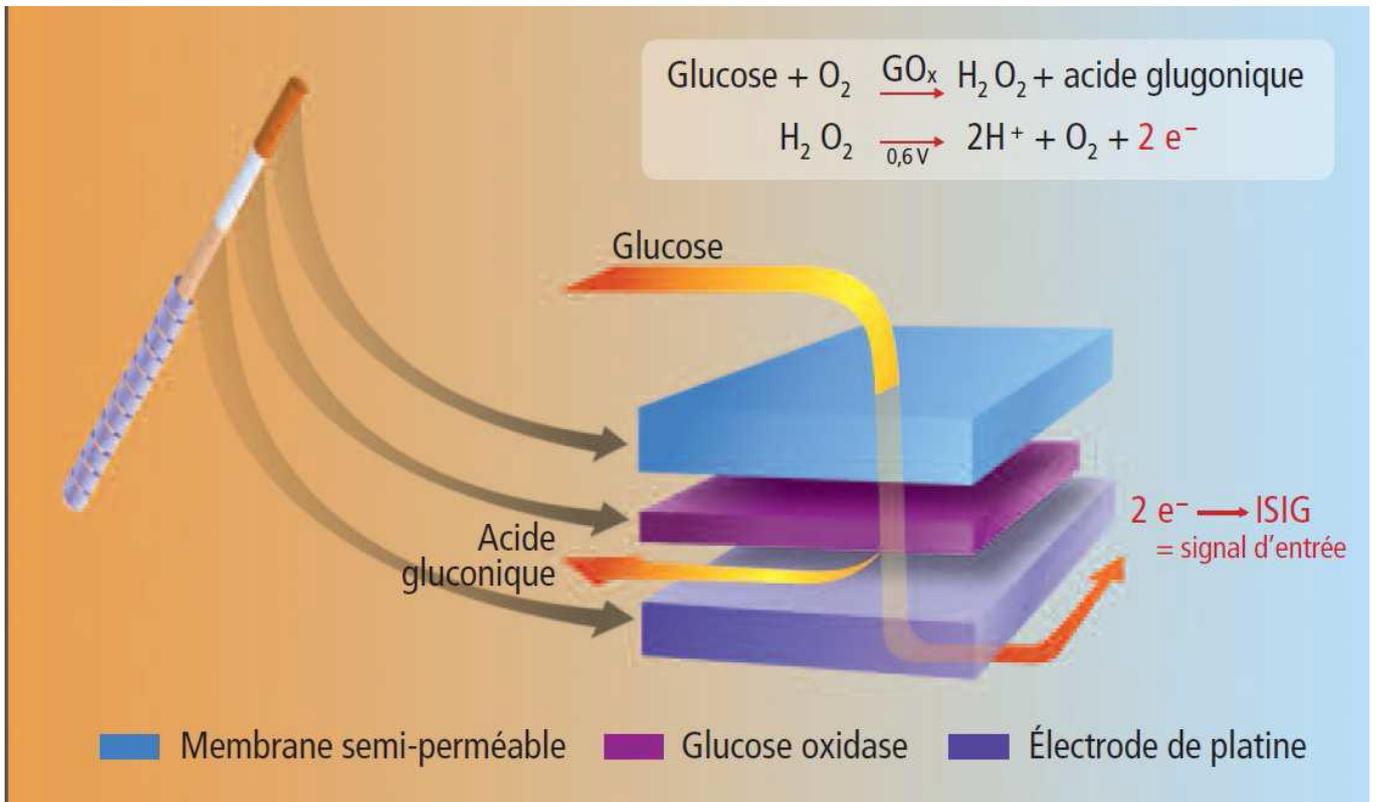
Suivre les instructions à l'écran de l'ordinateur.

Télécharger les données de glycémie capillaire relevées chaque jour.

Cliquer sur déconnecter en haut à droite de l'écran avant de sortir de la session informatique.

## Annexe 4

(Source: Documentation en ligne Medtronic®)



*Schéma de l'électrode de platine du capteur iPro2, et principe de fonctionnement*



*Electrode de platine sous-cutanée du capteur iPro2*

## Annexe 5



Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille

### Lettre d'information et de non-opposition.

#### **Etude des variations des concentrations interstitielles de glucose survenant chez les patients en soins intensifs post-opératoires lors de la perfusion d'insuline par pousse-seringues**

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Nous réalisons actuellement dans le service de Soins Intensifs Périnéopératoires de l'hôpital Huriez une étude sur les variations des concentrations interstitielles de glucose survenant chez les patients en soins intensifs post-opératoires lors de la perfusion d'insuline par pousse-seringues.

L'insulinothérapie intensive est régulièrement nécessaire en post-opératoire afin de compenser les hyperglycémies et l'insulinorésistance engendrées par la chirurgie.

Cette étude compare deux montages de perfusion d'insuline utilisés dans les services de réanimation et de soins intensifs. L'objectif principal est d'évaluer l'impact du montage utilisé sur la variabilité glycémique chez les patients placés sous insulinothérapie intensive en service de soins intensifs post-opératoires. Cette étude aura également comme objectif d'évaluer l'impact du montage sur la survenue des épisodes d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie, de même que l'impact sur la morbi-mortalité des patients.

L'étude se déroulera dans le service de Soins Intensifs Périnéopératoires de l'hôpital au cours de votre hospitalisation.

Vous serez intégré successivement dans les deux groupes après randomisation de l'ordre de perfusion de l'insuline:

- *groupe montage standard* : la perfusion est réalisée au moyen d'une tubulure en Y (une ligne insuline et une ligne d'hydratation) reliée à une voie dédiée d'un cathéter veineux central multilumière ;
- *groupe ligne dédiée*: la perfusion d'insuline est réalisée au moyen d'une tubulure reliée à un tritube à faible volume résiduel connecté directement au cathéter veineux central multilumière.

Le protocole consiste à mettre en œuvre l'une puis l'autre des possibilités de montage de la perfusion d'insuline par pousse-seringues et à enregistrer pendant toute la durée de perfusion de l'insuline les variations de vos paramètres glycémiques à l'aide d'un capteur de glucose interstitiel posé sur la face externe de votre bras durant votre hospitalisation en soins intensifs post-opératoires de l'hôpital Huriez.

La durée de votre participation à l'étude correspondra à la durée d'administration de l'insuline dans le service.

Aucune participation financière ne vous sera demandée.

Nous n'attendons pas d'événements indésirables graves.

En participant à cette étude vous contribuez à l'amélioration de la prise en charge des patients en service de soins intensifs.

Bien sûr, vous êtes libre de refuser de participer à l'étude ou de vous en retirer à tout moment. Il suffit pour cela de prévenir le médecin responsable de cette étude.

Vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez au médecin durant votre hospitalisation.

Conformément à la loi N° 2004-806 du 09 août 2004, relative à la politique de santé publique et son décret d'application N° 2006-477 du 26 avril 2006 ainsi que les arrêtés et décisions s'y rapportant le CPP de la région Nord Ouest IV a donné un avis favorable pour ce protocole le     /     / 201

Date :

Nom et signature de l'investigateur :

Nom et signature du patient :

## Annexe 6

Formulaire de consentement de participation à une recherche biomédicale

# **Etude des variations des concentrations interstitielles de glucose survenant chez les patients en soins intensifs post-opératoires lors de la perfusion d'insuline par pousse-seringues**

Promoteur CHRU de Lille  
Investigateur coordonnateur : Pr Gilles LEBUFFE  
Service de Soins Intensifs PériOpératoires  
Hôpital Claude Huriez, CHRU de Lille

Je soussigné(e) Mme, M<sup>lle</sup>, M. (rayer les mentions inutiles) .....  
accepte librement et volontairement de participer à la recherche biomédicale « **Etude des variations des concentrations interstitielles de glucose survenant chez les patients en soins intensifs post-opératoires lors de la perfusion d'insuline** »

dont le CHRU de Lille est promoteur et qui m'a été proposée par le Docteur/Professeur (nom, coordonnées).....

Etant entendu que :

- Le médecin qui m'a informé et a répondu à toutes mes questions, m'a précisé que ma participation à cette étude est libre et que je peux arrêter d'y participer à tout moment en informant préalablement mon médecin
- J'ai été clairement informé (e) des éléments suivants : But de la Recherche- Méthodologie- Durée de ma participation- Bénéfices attendus- Contraintes- Risques prévisibles.
- J'ai bien compris que pour pouvoir participer à cette recherche, je dois être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou être ayant-droit d'un assuré social. Je confirme que c'est bien le cas,
- Si je le souhaite, je serai informé(e) par le médecin des résultats globaux de cette recherche selon les modalités figurant dans la note d'information qui m'a été remise,
- Mon consentement ne décharge en rien le médecin et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Fait à ....., le.....

Signature du participant :

Signature du médecin investigateur ou du médecin qui le représente (barrer la mention inutile) :

*Le présent formulaire est réalisé en trois exemplaires, dont un est remis à l'intéressé. Un exemplaire sera conservé par l'investigateur ; le dernier sera conservé par le promoteur en toute confidentialité, conformément à la loi.*

## Annexe 7

 Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille <b>Pôle Chirurgie HURIEZ</b>	PROCEDURE			<b>PR/SIP/003</b>
	<b>INSULINOTHERAPIE INTRAVEINEUSE AU SIPO</b>			mars 2010 Version 1 Page 1 sur 2
<u>REDACTION</u>  E.Robin	<u>VERIFICATION</u>  B. Vallet E. Robin Anesthésistes CAO, CAE, ORL, Urologie, ophtalmologie	<u>APPROBATION</u>  NOM : Pr Gilles LEBUFFE Fonction : Médecin responsable du SIPO Visa :		

### **INDICATIONS**

Contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques (type 1 et 2)

### **SURVEILLANCE**

- ⇒ Glycémie/ 3h ou toutes les heures si dextro > 3g/l ou < 0.8g/l
- ⇒ Neurologique : vigilance , confusion...

### **PROTOCOLE D'INSULINOTHERAPIE INTRAVEINEUSE CONTINUE**

Préparer 40 unités d'insuline rapide (Umluline rapide) à diluer dans du SSI pour u volume total de 40 ml soit 1 unité/ml.

#### **Adaptation des débits de la pompe en fonction des glycémies**

- ⇒ Glycémie de 0,8 à 1,2 g/l      ⇒      1 UI/h soit 1ml/h
- ⇒ Glycémie de 1,2 à 1,8 g/l    ⇒      2 UI/h soit 2ml/h
- ⇒ Glycémie de 1,8 à 2,2 g/l    ⇒      3 UI/h soit 3ml/h
- ⇒ Glycémie de 2,2 à 3 g/l      ⇒      4 UI/h soit 4ml/h
- ⇒ Glycémie > 3g/l              ⇒      5UI/h soit 5ml/h

#### **En cas d'hyperglycémie persistante**

Si la glycémie continue d'augmenter malgré l'augmentation des doses d'insuline lors de deux contrôles consécutifs appeler l'anesthésiste en charge du patient et envoyer une glycémie de contrôle au laboratoire de biochimie.

#### **En cas d'hypoglycémie < 0,6 g/l**

Injection de 40 ml de SG 30% IVD avec contrôle du dextro 5 minutes et 1h après l'injection.

Changement de la SAP toutes les 12h.

Calibration de l'appareil à dextro tous les Dimanche.

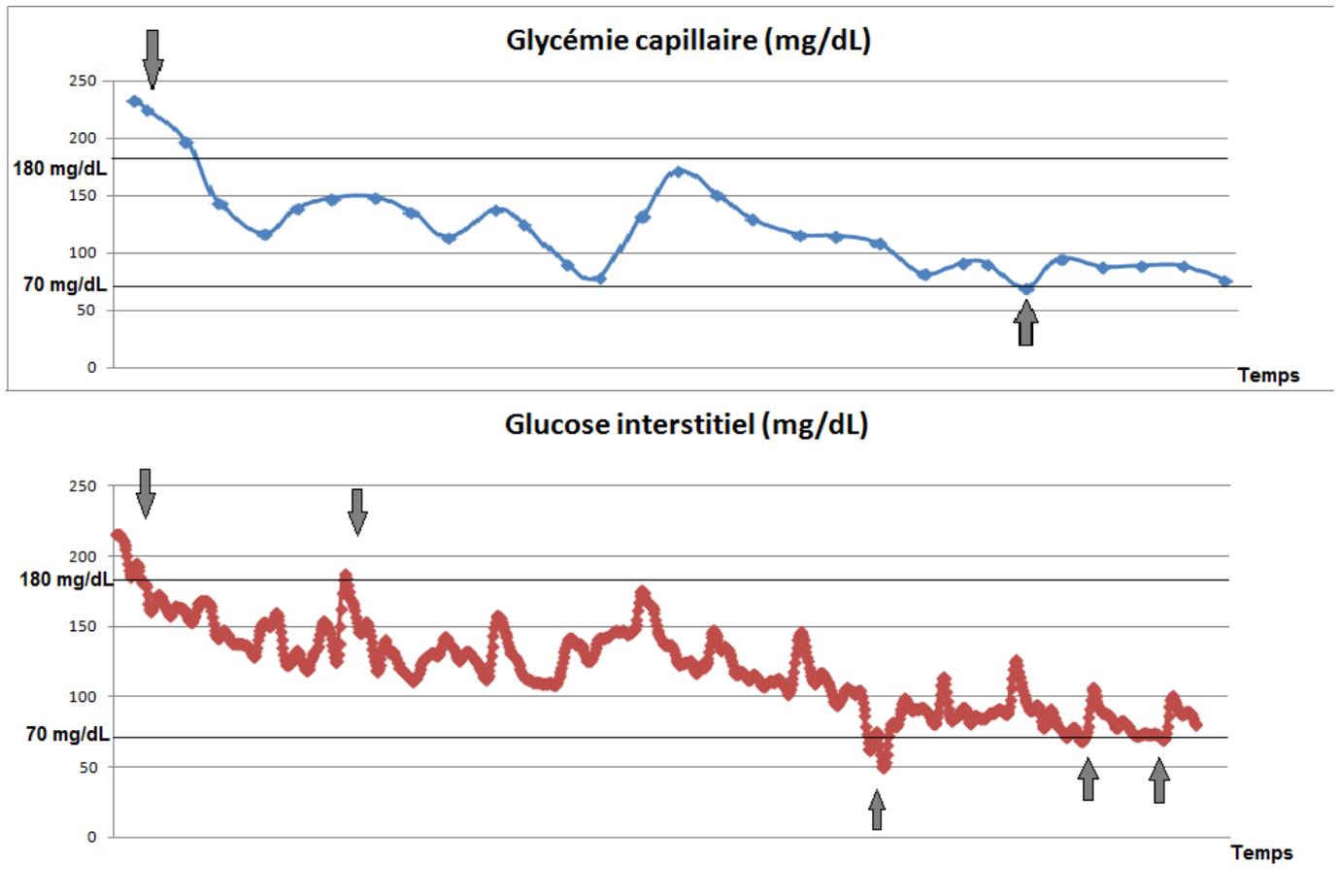
## Annexe 8

<b>mg/dL</b>	<b>X 0,0555 ou /18,0182</b>	<b>= mmol/L</b>
<b>mmol/L</b>	<b>X 18,0182 ou /0,0555</b>	<b>= mg/L</b>
<b>100 mg/dL</b>	<b>= 1000 mg/L</b>	<b>= 1 g/L</b>

**Tableau d'équivalences des unités de glycémie.**

## Annexe 9

Exemple de la méthodologie d'évaluation du critère de jugement principal.



Comparatif des courbes de glucose interstitiel et de glycémie capillaire exprimés en mg/dL en fonction du temps. Les évènements dysglycémiques sont représentés par les flèches grises. Il y a deux hyperglycémies détectées par l'iPro2 et une détectées par l'HGT. Il y a trois hypoglycémies modérées détectées par l'iPro2 et une détectées par l'HGT.

**AUTEUR : Nom : ALLUIN**

**Prénom : Arnaud**

**Date de Soutenance : 24/06/2013**

**Titre de la Thèse : Intérêt d'un monitoring continu du glucose chez des patients chirurgicaux en unité soins intensifs : Une étude prospective observationnelle**

**Thèse - Médecine - Lille 2013**

**Cadre de classement : Anesthésie-réanimation**

**Mots-clés : Contrôle glycémique, soins intensifs post-chirurgicaux, CGM, glycémie capillaire, hypoglycémie, hyperglycémie, morbi-mortalité.**

Le contrôle glycémique dans les unités de soins intensifs est une problématique quotidienne. La dysrégulation glycémique contribue à la survenue d'hypoglycémies, même mineures, ou d'hyperglycémies, connues pour augmenter la morbi-mortalité. Cela souligne l'importance d'une insulinothérapie efficace et d'un monitoring optimal de la glycémie. L'objectif de cette étude a été d'évaluer l'intérêt d'un monitoring continu du glucose par rapport à une surveillance intermittente.

Des patients opérés d'une chirurgie digestive lourde entre septembre 2012 et mars 2013 ont été inclus dans cette étude portant sur les modalités de monitoring glycémique en soins intensifs chirurgicaux. Ils nécessitaient une insulinothérapie intraveineuse continue adaptée sur les glycémies capillaires (Xpress) toutes les 3 heures. En parallèle, une mesure continue et aveugle du glucose interstitiel (Ipro2) était réalisée et ne permettait pas d'influencer l'adaptation de l'insulinothérapie. Le critère de jugement principal était l'efficacité de chaque méthode pour la détection d'épisodes d'hyperglycémie (>180mg/dl) et/ou d'hypoglycémie sévères (<54mg/dl) ou modérées (<70mg/dl). Les critères secondaires étaient l'évaluation des caractéristiques des patients et de la morbi-mortalité. La comparaison entre les deux modalités de monitoring a été réalisée par un test bilatéral de Student et de McNemar ( $\alpha=0,05$ ). La distribution des critères secondaires au sein des sous-groupes établis selon la survenue d'évènements dysglycémiques a été testée par un test de Kruskal-Wallis et de Mann-Whitney.

Sur 45 patients, le nombre d'épisodes d'hyperglycémies ( $p=0,022$ ) et d'hypoglycémies mineures ( $p=0,046$ ) était significativement inférieur avec Xpress vs Ipro2. Il existe une association statistiquement significative entre la durée totale d'hospitalisation et la survenue d'hypoglycémie et/ou d'hyperglycémie ( $p=0,0345$ ). Il existe une association statistiquement significative entre la survenue d'hyperglycémie et la chirurgie hépatique ( $p=0,022$ ), l'IGSII ( $p=0,033$ ), les antécédents de diabète ( $p=0,0435$ ) et d'HTA ( $p=0,033$ ). Il existe une association statistiquement significative entre la survenue d'hypoglycémie et la chirurgie pancréatique ( $p=0,019$ ).

Le monitoring continu du glucose permet d'identifier plus d'épisodes d'hypo- et d'hyperglycémie par rapport à la mesure intermittente. La surveillance glycémique de certains patients à risque doit être intensifiée au profit d'un dispositif de mesure en continu.

**Composition du Jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE**

**Monsieur le Professeur Pascal ODOU**

**Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Sabine ETHGEN**