



HAL
open science

Optimisation du contrôle glycémique en chirurgie cardiaque : variabilité glycémique, compliance aux protocoles de soins, et place des incrétino-mimétiques

Guillaume Besch

► **To cite this version:**

Guillaume Besch. Optimisation du contrôle glycémique en chirurgie cardiaque : variabilité glycémique, compliance aux protocoles de soins, et place des incrétino-mimétiques. Cardiologie et système cardiovasculaire. Université Bourgogne Franche-Comté, 2017. Français. NNT : 2017UBFCE016 . tel-01877077

HAL Id: tel-01877077

<https://theses.hal.science/tel-01877077>

Submitted on 19 Sep 2018

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

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

UNIVERSITÉ BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ
ÉCOLE DOCTORALE « ENVIRONNEMENTS - SANTÉ »
Année 2017

THÈSE

pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Bourgogne Franche-Comté
Spécialité : Science de la Vie et de la Santé

présentée et soutenue publiquement

le 15 décembre 2017

par

Guillaume BESCH

né le 15 octobre 1979 à Belfort (90)

**Optimisation du contrôle glycémique en chirurgie
cardiaque : variabilité glycémique, compliance aux
protocoles de soins, et place des incrétino-mimétiques**

Membres du jury :

Président du jury : Professeur Emmanuel Samain, Université de Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France

Directeur de thèse : Professeur Sébastien Pili-Floury, Université de Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France

Rapporteur : Professeur Lucas Liaudet, Faculty of Biology and Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse

Rapporteur : Docteur Nicolas Vodovar, INSERM UMR-S 942, Direction Régionale Paris VII, Paris, France

Examineur : Professeur Nicolas Meneveau, Université de Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France

SOMMAIRE

1.	LA GLYCEMIE : UNE VARIABLE PHYSIOLOGIQUE HAUTEMENT REGULEE	5
1.1.	Importance de la régulation de la glycémie	5
1.2.	Régulation de la glycémie chez le sujet sain	5
1.3.	Régulation de la glycémie : la répartition des rôles.....	10
2.	PERTURBATIONS DE LA REGULATION DE LA GLYCEMIE CHEZ LES PATIENTS EN ETAT CRITIQUE.....	11
2.1.	L'hyperglycémie de stress.....	11
2.1.1.	Mécanismes physiopathologiques de l'hyperglycémie de stress	11
2.1.2.	Effets délétères de l'hyperglycémie de stress : les données expérimentales	12
2.1.3.	Effets délétères de l'hyperglycémie de stress : les données cliniques	13
2.2.	Insulinothérapie intraveineuse et hyperglycémie de stress.....	14
2.2.1.	Mécanismes d'action de l'insulinothérapie intraveineuse dans l'hyperglycémie de stress	14
2.2.2.	Intérêt clinique du contrôle glycémique des patients en état critique	15
2.2.3.	Le concept de contrôle glycémique strict (<i>tight glycemic control</i>)	15
2.2.4.	Insulinothérapie ou contrôle glycémique : quel objectif thérapeutique ?	16
2.2.5.	Contrôle glycémique péri-opératoire : limites et controverses.....	17
2.2.6.	Bonnes pratiques cliniques du contrôle glycémique en chirurgie cardiaque : état actuel des recommandations.....	17
2.3.	Premier travail de recherche effectué dans le cadre de la thèse : Long-term compliance with a validated intravenous insulin therapy protocol in cardiac surgery patients: a quality improvement project.....	18
2.3.1.	Présentation de l'étude et des résultats principaux	19
2.3.2.	Communication des résultats de l'étude.....	19
2.4.	Concept de variabilité glycémique et pronostic en chirurgie cardiaque	41
2.5.	Deuxième travail de recherche effectué dans le cadre de la thèse: Impact of post-procedural glycemic variability on cardiovascular morbidity and mortality after transcatheter aortic valve implantation	41
2.5.1.	Présentation de l'étude et des résultats principaux	41
2.5.2.	Communication des résultats de l'étude.....	42
2.6.	Variabilité glycémique et chirurgie cardiaque : discussion et perspectives.....	71

2.6.1. Jeûne préopératoire et variabilité glycémique	71
2.6.2. Analyse des déterminants de la variabilité glycémique des patients en état critique	71
2.6.3. Variabilité glycémique et modalités du contrôle glycémique	71
3. ALTERNATIVE A L'INSULINOTHERAPIE INTRAVEINEUSE : LES INCRETINES ET INCRETINO-MIMETIQUES	74
3.1. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et analogues de GLP-1	74
3.1.1. Physiologie de glucagon-like-peptide 1 (GLP-1)	74
3.1.2. Pharmacologie de l'exenatide.....	76
3.2. GLP-1, analogues du GLP-1, hyperglycémie de stress et variabilité glycémique des patients en état critique	77
3.2.1. GLP-1, hyperglycémie de stress et variabilité glycémique des patients en état critique	77
3.2.2. Exenatide, hyperglycémie de stress, et variabilité glycémique des patients en état critique	78
3.3. Troisième travail de recherche effectué dans le cadre de la thèse : Clinical effectiveness of intravenous exenatide infusion in perioperative glycemic control after coronary artery bypass graft surgery: a phase II/III randomized trial	78
3.3.1. Présentation de l'étude et des résultats principaux	78
3.3.2. Communication des résultats de l'étude.....	80
3.4. Effets cardioprotecteurs de GLP-1 et des analogues de GLP-1	95
3.4.1. Ischémie reperfusion myocardique en chirurgie cardiaque – Pré et post conditionnement ischémique	95
3.4.2. GLP-1, analogues du GLP-1 et ischémie-reperfusion myocardique	101
3.5. Quatrième travail de recherche effectué dans le cadre de la thèse : Does intravenous exenatide infusion in perioperative blood glucose control provide a cardioprotective effect and improve the quality of life in coronary artery bypass graft surgery: ancillary analysis of a phase II/III randomized trial.....	103
3.5.1. Rationnel de l'étude	104
3.5.2. Matériel et méthodes	106
3.5.3. Résultats.....	111
2.3.4. Discussion	119

2.3.5. Conclusion	121
3.6. Incrétino-mimétiques et chirurgie cardiaque : discussion et perspectives	123
3.6.1. Incrétino-mimétiques et contrôle glycémique en chirurgie cardiaque.....	123
3.6.2. Incrétino-mimétiques et neuro protection en chirurgie cardiaque.....	123
3.6.3. Incrétino-mimétiques et réduction des lésions d'ischémie-reperfusion myocardique	124
3.6.4. Jeûne préopératoire, effet incrétines et variabilité glycémique.....	124
4. CONCLUSION	125
5. BIBLIOGRAPHIE	127
6. REMERCIEMENTS	143

1. La glycémie : une variable physiologique hautement régulée

1.1. Importance de la régulation de la glycémie

À l'instar de la température corporelle et de la pression artérielle, la glycémie, définie par la concentration de sucre dans le sang, est une grandeur physiologique hautement régulée. L'importance du maintien de la glycémie dans une fourchette étroite est justifiée par le fait que le glucose est le seul nutriment susceptible d'être utilisé par le cerveau, mais aussi la rétine et l'épithélium germinale des gonades, pour couvrir les besoins énergétiques nécessaires au fonctionnement normal de ces organes.

Il est ainsi vital que la glycémie soit maintenue à un niveau suffisant pour que la nutrition de ces tissus soit assurée. Il est également primordial que la glycémie n'augmente pas de manière excessive pour 4 raisons : (1) une augmentation excessive de la glycémie peut être responsable d'une déshydratation intracellulaire, le glucose contribuant de façon importante à la pression osmotique des liquides extracellulaires ; (2) une glycémie excessive est responsable d'une glycosurie ; (3) la glycosurie peut provoquer une diurèse osmotique, à l'origine d'une perte d'eau et d'électrolytes par l'organisme ; et (4) une hyperglycémie chronique peut provoquer des lésions tissulaires, en particulier vasculaires.

1.2. Régulation de la glycémie chez le sujet sain

La glycémie est un paramètre étroitement régulé chez les sujets sains, maintenue dans une fourchette étroite entre 80 et 90 mg.dl⁻¹ à jeun. Dans l'heure suivant les repas, la glycémie augmente jusqu'à 120 à 140 mg.dl⁻¹. Les mécanismes de régulation de la glycémie permettent une correction rapide de l'hyperglycémie, restaurant une concentration de glucose dans le sang à un niveau normal dans les 2 heures suivant le repas.

La régulation de la glycémie fait intervenir des mécanismes de régulation hormonaux, nerveux, et hépatiques :

- régulation hormonale reposant sur la balance entre l'action de l'insuline, hormone hypoglycémisante, et les hormones de contre-régulation (glucagon, adrénaline, cortisol)
- régulation neurologique par l'intermédiaire de l'activation de messages provenant de capteurs du glucose présents sur différents organes
- et autorégulation hépatique.

L'insuline est sécrétée par les cellules β pancréatiques, en réponse à une augmentation de la glycémie. L'insuline augmente l'absorption cellulaire de glucose, stimule la glycogénogénèse via l'activation de la *glycogen synthase* (enzyme de synthèse du glycogène) et l'inactivation de la *glycogen phosphorylase* (enzyme glycogénolytique), et inhibe la néoglucogénèse via la réduction de l'expression du gène codant pour la *phosphoenolpyruvate carboxykinase* (PEPCK)¹. Les hormones de

contre-régulation (glucagon, catécholamines, cortisol et *growth hormone* (GH)) sont sécrétées en réponse à une hypoglycémie ou à une agression aiguë de l'organisme. Glucagon et adrénaline exercent un effet inverse de celui de l'insuline, réduisant la glycogénogénèse via l'activation de la *glycogen phosphorylase* et l'inhibition de la *glycogen synthase* et majorant la néoglucogénèse via l'expression du gène codant pour la PEPCK¹. Par ailleurs, le système nerveux central participe à la régulation de la glycémie en fonction de la glycémie mesurée dans la veine porte. Une baisse de la glycémie dans la veine porte aboutit à une diminution du tonus parasympathique et une augmentation du tonus sympathique, réduisant la libération pancréatique d'insuline et stimulant la glycogénolyse¹. Une augmentation de la glycémie dans la veine porte provoque une réduction du tonus sympathique et de la libération de catécholamines, et une augmentation du tonus parasympathique, majorant ainsi la sécrétion pancréatique d'insuline¹. Enfin, le foie exerce une autorégulation directe et autonome de la libération hépatique de glucose, via les enzymes glucokinase et glucose-6-phosphatase (cycle glucose-glucose-6-phosphate). La survenue d'une hyperglycémie provoque un afflux de glucose à l'intérieur des hépatocytes et une activation du cycle glucose-glucose-6-phosphate, stimulant la *glycogen synthase* et inhibant la *glycogen phosphorylase* (activation de la glycogénogénèse)¹. En cas de jeûne prolongé, et de stocks de glycogène réduit, l'autorégulation hépatique réduit la libération de glucose en réponse à l'hyperglycémie, en inhibant la néoglucogénèse et l'absorption des substrats de la néoglucogénèse (lactates et glycérol) par les hépatocytes (Figure 1)¹.

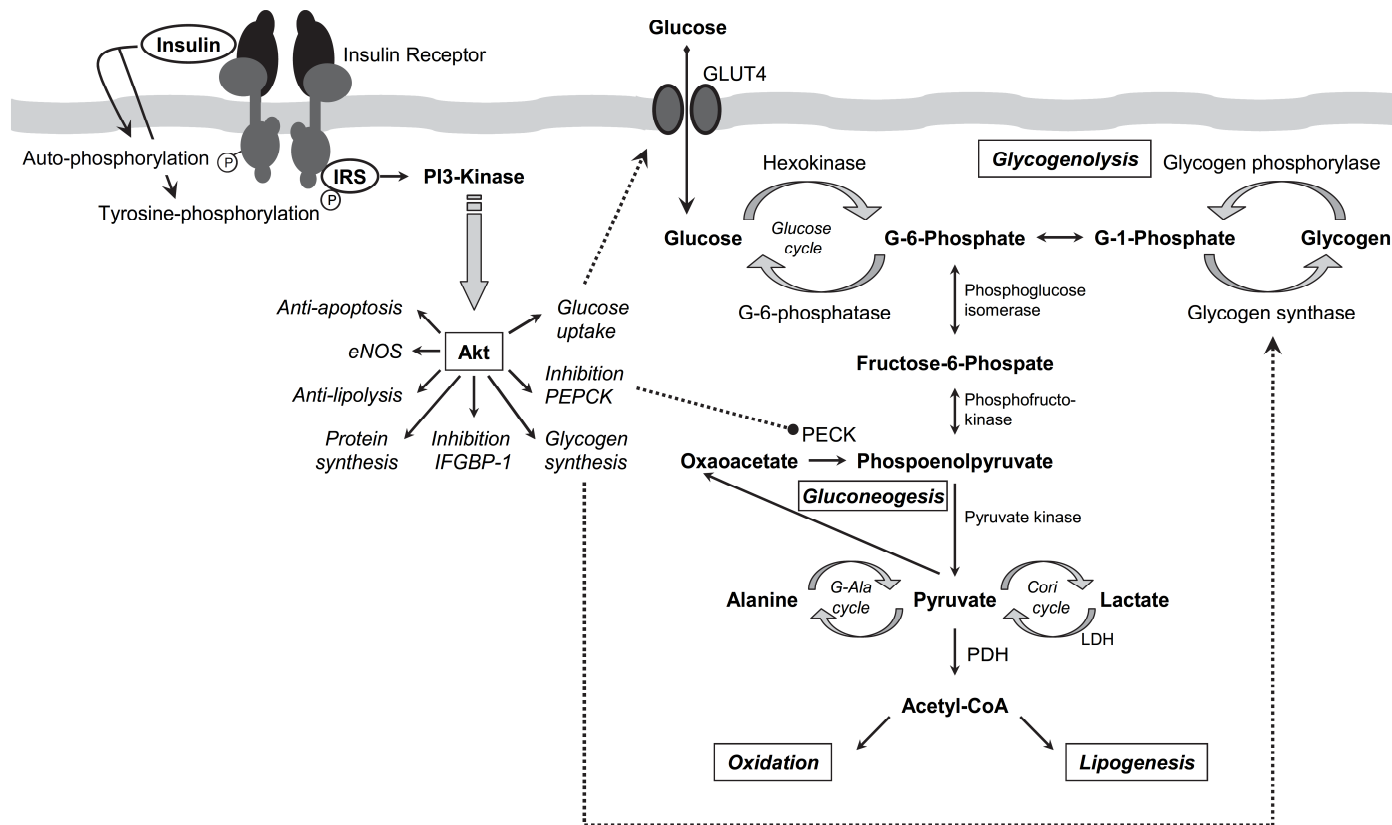


Figure 1. Représentation schématique du métabolisme du glucose et de la cascade de réactions intracellulaires provoquée par la fixation de l'insuline sur le récepteur membranaire¹.

L'activation de la cascade IRS (*Insulin Receptor Substrate*) par la fixation de l'insuline sur le récepteur membranaire à l'insuline aboutit à la production de *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K) et l'enzyme *serine/threonine-protein kinase* (Akt), permettant l'activation du *glucose transporter* GLUT-4 et l'entrée de glucose dans la cellule. La partie droite du schéma illustre les différentes voies du métabolisme intracellulaire du glucose.

LDH : lactate déshydrogénase ; PDH : pyruvate déshydrogénase ; PEPCK : *phosphoenolpyruvate carboxykinase*.

Deux types de tissus peuvent être distingués : les tissus dont l'absorption de glucose est médiée par l'insuline (tissus insulino-médiés : tissu musculaire squelettique, cellules myocardiques, tissu adipeux), et les tissus dont l'absorption de glucose est indépendante de l'insuline (tissus non insulino-médiés : système nerveux, hépatocytes, muqueuse gastro-intestinale, cellules β pancréatiques, cellules tubulaires rénales, cellules endothéliales, cellules du système immunitaire). L'absence de sécrétion d'insuline par le pancréas entre les périodes de digestion permet que l'essentiel du glucose produit par la néoglucogenèse soit utilisé pour le métabolisme du cerveau. La persistance d'une sécrétion d'insuline en dehors des périodes de digestion priverait le cerveau de glucose, le peu de glucose disponible étant absorbé par les muscles et les tissus périphériques.

L'absorption de glucose par les cellules dépend de l'action de récepteurs membranaires (*glucose transporter*, GLUT), dont les 3 plus importants sont : GLUT-1, GLUT-2 et GLUT-4. GLUT-1 assure l'absorption basale de glucose, persistante en cas d'hypoglycémie, et représente le mécanisme principal de captation de glucose par les tissus non insulino-médiés. GLUT-2 participe à la régulation de l'absorption et de la production de glucose par les hépatocytes, et à la régulation de la sécrétion pancréatique d'insuline. GLUT-4 est le facteur limitant de l'absorption de glucose dans les tissus insulino-médiés. En effet, l'action de l'insuline s'exerce par le biais de la fixation à un récepteur membranaire, déclenchant une cascade de réaction de phosphorylation intracellulaire (tyrosine kinase, *phosphatidyl-inositol (PI) 3-kinase*, *serine/threonine kinase (Akt)*), aboutissant à une augmentation de l'expression membranaire et de l'activité de GLUT-4¹. Par ailleurs, la phosphorylation de PI3-kinase permet de stimuler la glycogénogénèse via l'activation de la *glycogen synthase*, et de réduire la néoglucogenèse via l'inhibition de la PEPCK (Figure 2)¹.

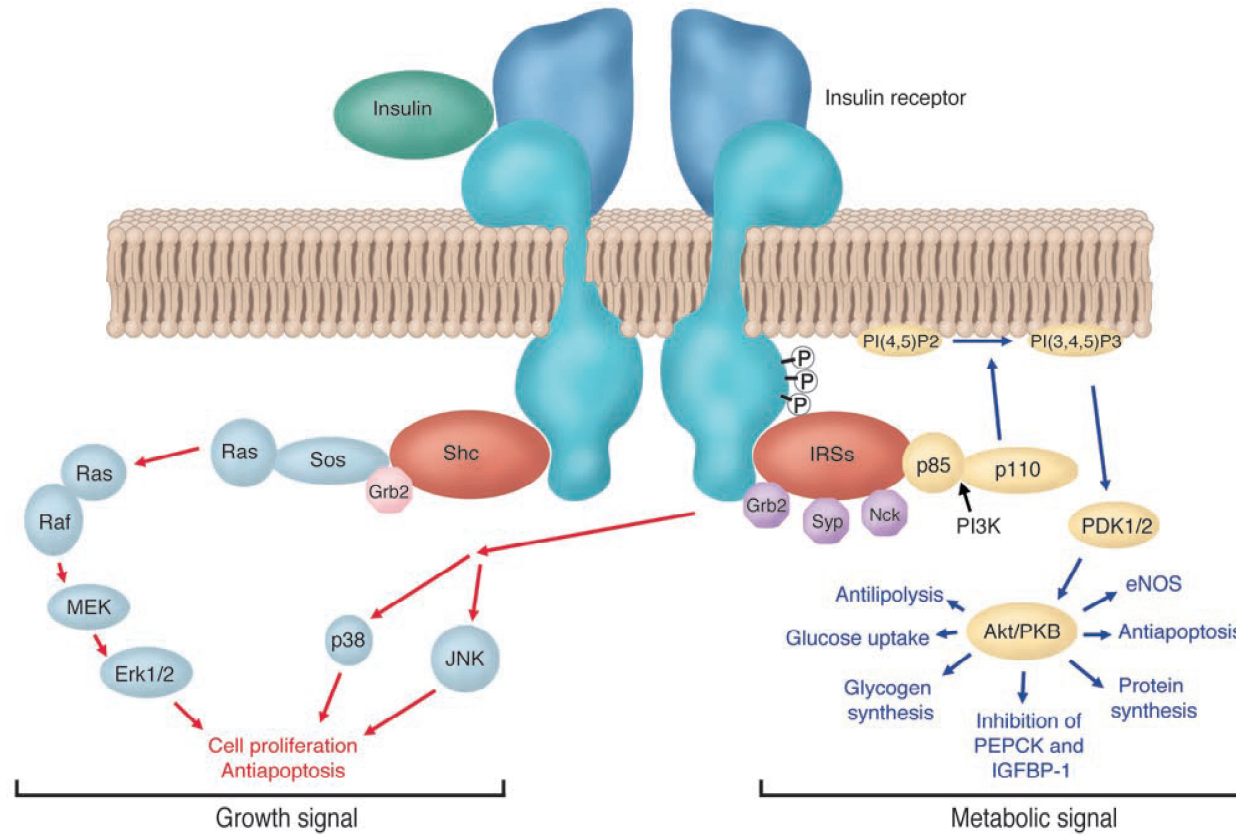


Figure 1. Représentation simplifiée des voies de signalisation intracellulaires activées par la fixation de l'insuline sur le récepteur membranaire².

La liaison de l'insuline au récepteur membranaire de l'insuline provoque un changement de conformation, aboutissant à l'activation de 2 voies de signalisation intracellulaire : (1) voie MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*), provoquant une cascade de phosphorylations intracellulaires impliquées dans la prolifération cellulaire et l'apoptose (signal de croissance) ; et (2) cascade IRS (*Insulin Receptor Substrates*), modulant les activités enzymatiques impliquées dans le métabolisme du glucose, des lipides et des protéines, via *phosphatidyl-inositol kinase-3* (PI3K) et Akt/PKB.

1.3. Régulation de la glycémie : la répartition des rôles

Le foie joue le rôle, à l'état physiologique, de réservoir de glucose. Après un repas, lorsque la glycémie est au plus haut et que la sécrétion d'insuline par le pancréas est activée, près des 2 tiers du glucose absorbé par l'intestin peut être stocké sous forme de glycogène au niveau hépatique. Pendant les heures suivantes, alors que glycémie et sécrétion d'insuline diminuent, le foie libère du glucose dans le sang par glycogénolyse. Le foie joue ainsi en quelque sorte un rôle de tampon, permettant d'amortir les variations extrêmes de la glycémie, et représente un acteur fondamental du maintien de la glycémie dans une fourchette étroite.

L'insuline et le glucagon sont les 2 hormones qui assurent la régulation rapide de la glycémie. L'insuline est sécrétée en réponse à une augmentation de la glycémie alors que la baisse de la glycémie entraîne la sécrétion de glucagon. En situation physiologique, le rôle de l'insuline est prépondérant. En cas de jeûne, ou de consommation excessive de glucose pendant l'activité physique ou les situations de stress, le rôle du glucagon prend toute son importance.

En cas d'hypoglycémie sévère, la sécrétion de glucagon stimule le système nerveux central via l'hypothalamus. La stimulation du système nerveux central active la sécrétion d'adrénaline par les glandes médullo-surrénales. La sécrétion d'adrénaline accroît la production de glucose par le foie, permettant de corriger l'hypoglycémie.

En cas d'hypoglycémie prolongée pendant plusieurs heures ou journées, l'activation de la sécrétion du cortisol et de la somathormone réduit la consommation de glucose par les cellules de l'organisme, et privilégie la production d'énergie par le métabolisme lipidique. L'épargne de glucose ainsi obtenue participe à la correction de l'hypoglycémie.

2. Perturbations de la régulation de la glycémie chez les patients en état critique

2.1. L'hyperglycémie de stress

2.1.1. Mécanismes physiopathologiques de l'hyperglycémie de stress

La survenue d'une pathologie sévère et aiguë, ou la réalisation d'un acte chirurgical majeur, provoquent une situation de stress physiologique à l'origine de nombreuses perturbations endocriniennes et métaboliques³⁻⁶. La réponse systémique observée en cas d'agression aiguë (chirurgie majeure ou pathologie sévère) associant hyper métabolisme, état cardio-vasculaire hyper dynamique et inflammation systémique est habituellement qualifiée de situation de « stress » pour l'organisme⁷. La situation de stress est caractérisée par une libération de catécholamines via l'activation du système nerveux sympathique, et par la production de cytokines (TNF- α , interféron IFN- α , interleukine IL-1, IL-2, IL-6 et IL-10), de *growth hormone* (GH), de cortisol et de glucagon¹. Glucagon et adrénaline stimulent respectivement la néoglucogénèse hépatique et rénale à partir du lactate, du glycérol, de l'alanine et de la glutamine, et majorent la glycogénolyse hépatique^{1,8}. Le cortisol potentialise les effets du glucagon et de l'adrénaline¹. GH stimule la néoglucogénèse hépatique¹. Les cytokines exercent un effet hyperglycémiant direct, réduisant de manière concentration-dépendante la sécrétion pancréatique d'insuline, et indirect par l'augmentation de la libération des hormones de contre-régulation (glucagon, catécholamines, cortisol, GH)¹. Par ailleurs, la situation de stress est marquée par la constitution d'une insulino résistance centrale et périphérique, par l'inhibition de la cascade de phosphorylations intracellulaires induite par la fixation de l'insuline sur le récepteur membranaire, et aboutissant à une réduction de l'expression membranaire de l'activité de GLUT-4¹. Les cytokines, et notamment TNF- α , semblent jouer un rôle central dans l'apparition de l'insulino résistance¹. Les catécholamines, le cortisol et GH participent également à une altération de l'expression de GLUT-4 et de la liaison insuline-récepteur membranaire, réduisant la cascade de phosphorylations intracellulaires¹. L'insulino résistance périphérique réduit l'absorption de glucose par les tissus dépendants de l'insuline. Au niveau des tissus non dépendants de l'insuline, l'hyperglycémie provoque un afflux de glucose intracellulaire. L'afflux de glucose intracellulaire s'accompagne d'une augmentation de l'activité glycolytique, dite glycolyse aérobie, aboutissant à la synthèse de quantité accrue de pyruvate et de lactate¹. La glycogénogénèse est par ailleurs réduite par l'inhibition de la *glycogen synthase* par les cytokines et les hormones de contre-régulation¹. L'insulino résistance centrale est marquée par l'incapacité de l'insuline à supprimer l'augmentation de la production hépatique de glucose. Les cytokines, et notamment le TNF- α , et les taux élevés d'*insulin-like growth factor binding protein-1* (IGFBP-1) jouent également un rôle central dans la diminution de la sensibilité des hépatocytes à l'insuline¹. Bien que la concentration plasmatique d'insuline reste normale ou soit augmentée, le taux plasmatique reste néanmoins insuffisant compte tenu de l'intensité du signal hyperglycémiant et de l'insulino résistance¹. Par ailleurs, l'immobilisation prolongée abolit la stimulation par l'exercice physique de l'absorption du glucose par le tissu musculaire squelettique et contribue également à la persistance ou à l'aggravation

de l'hyperglycémie de stress⁶. Enfin, l'élimination rénale du glucose en excès est diminuée (absence de glycosurie), même en l'absence d'altération du débit de filtration glomérulaire, en raison d'une augmentation des capacités de réabsorption du glucose par les cellules tubulaires rénales⁹.

L'ensemble des perturbations métaboliques, nerveuses et hormonales observées dans les situations de stress (pathologies graves nécessitant une hospitalisation en soins intensifs ou en réanimation, chirurgie majeure) aboutit ainsi à la constitution d'une hyperglycémie aiguë, dite hyperglycémie de stress^{1,3,4,5,Rassias, 2006 #96,6,9}.

L'hyperglycémie de stress est observée de manière quasi-constante chez les patients diabétiques et non diabétiques, et persiste pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines, en fonction de l'évolution de la pathologie aiguë et de l'état de stress sous-jacent^{1,3,4,5,Rassias, 2006 #96,6,9}.

La chirurgie cardiaque est une chirurgie lourde induisant une réponse de stress physique chez les patients. L'hyperglycémie de stress peut apparaître dès l'incision chirurgicale chez les patients diabétiques et non diabétiques, quel que soit le type de chirurgie cardiaque entreprise¹⁰. L'utilisation d'une circulation extracorporelle aggrave la réponse hyperglycémique¹¹. L'hyperglycémie de stress péri-opératoire est observée essentiellement au cours des 48 premières heures post-opératoires. Le métabolisme glucidique se stabilise le plus souvent au-delà de cette période, avec un retour à la normale chez les sujets non diabétiques et un retour à un état proche de l'état antérieur chez les sujets diabétiques¹².

S'il n'existe actuellement pas de définition claire de l'hyperglycémie de stress, l'*American Diabetes Association* propose actuellement le seuil de 140 mg.dl⁻¹ (7,7 mmol.l⁻¹) pour définir l'hyperglycémie péri-opératoire¹³.

2.1.2. Effets délétères de l'hyperglycémie de stress : les données expérimentales

Chez les patients non diabétiques, et en l'absence d'ischémie du myocarde, l'énergie nécessaire au fonctionnement des cellules myocardiques provient à la fois de la lipolyse et de la β -oxydation des acides gras libres (60% de l'adénosine triphosphate (ATP) produit), et de la glycolyse cytosolique (35% de l'ATP produit). La glycolyse anaérobie cytosolique permet la production de pyruvate et d'ATP à partir du glucose absorbé par la cellule. L'ATP issu de la glycolyse cytosolique joue un rôle primordial dans le maintien de l'intégrité de la membrane cellulaire et dans l'absorption cellulaire du glucose plasmatique. Glycolyse et β -oxydation des acides gras libres aboutissent à la production d'acétylcoenzyme A, substrat des phosphorylations oxydatives mitochondriales. La pyruvate déshydrogénase mitochondriale est l'enzyme clé de la décarboxylation du pyruvate en acétylcoenzyme A. La concentration mitochondriale d'acétylcoenzyme A exerce un rétrocontrôle régulant l'intensité de la glycolyse cytosolique et de la β -oxydation des acides gras¹².

Les perturbations endocriniennes observées dans les situations de stress génèrent une diminution de la concentration intracellulaire en insuline et une diminution de l'action de l'insuline sur les récepteurs membranaires (insulino résistance). La diminution de la concentration intracellulaire en insuline participe à une réduction de l'activité de la pyruvate déshydrogénase. Le pyruvate s'accumule

dans le cytosol et est converti en lactate. L'augmentation de la concentration cytosolique de lactate participe à l'apparition d'une acidose cellulaire. L'insulino résistance réduit l'absorption cellulaire de glucose et augmente les concentrations sériques et l'absorption cellulaire d'acides gras libres. 90% du métabolisme énergétique des cellules myocardiques dépend alors de la β -oxydation des acides gras libres. En cas d'ischémie myocardique, le métabolisme des acides gras libres est incomplet, et aboutit à la formation et à l'accumulation de déchets β -oxydés. Les déchets β -oxydés participent à une diminution de la contractilité myocardique et à une augmentation du risque d'arythmies ventriculaires^{9,12,14}.

Par ailleurs, l'augmentation de la concentration d'acétylcoenzyme A par β -oxydation des acides gras libres et la réduction de l'absorption cellulaire de glucose inhibent la glycolyse cytosolique, réduisant les stocks d'ATP intra-cytosolique, menaçant l'intégrité de la membrane cellulaire. L'inhibition de la glycolyse cytosolique augmente ainsi le risque d'œdème cellulaire et de troubles du rythme cardiaque, par atteinte de la membrane des cellules myocardiques¹². L'œdème cellulaire participe à une altération de la microcirculation myocardique par compression micro vasculaire, contribuant à l'entretien et à l'aggravation de l'ischémie cellulaire.

Ainsi, la glycémie est le reflet inverse de la capacité du myocarde à utiliser le glucose pour le métabolisme cellulaire. L'inhibition de la glycolyse aboutit à un métabolisme prédominant sur les acides gras libres, aboutissant à l'accumulation de déchets du métabolisme, exerçant un effet toxique sur la cellule myocardique.

Les perturbations du métabolisme des cellules myocardiques augmentent la consommation d'oxygène per- et post-opératoire des cellules myocardiques, dépriment la fonction myocardique, et favorisent la survenue d'arythmies, en particulier ventriculaires^{9,14}.

Par ailleurs, l'hyperglycémie est responsable d'une dépression de la fonction leucocytaire et de la lyse bactérienne favorisant la survenue d'infections bactériennes post-opératoires¹⁵. Enfin, l'hyperglycémie accentue le syndrome inflammatoire péri-opératoire et génère une hyper agrégabilité plaquettaire^{9,15}.

2.1.3. Effets délétères de l'hyperglycémie de stress : les données cliniques

L'hyperglycémie de stress a longtemps été considérée comme une réponse adaptative et bénéfique, permettant de maintenir un apport de glucose adéquat aux tissus non insulino-médiés d'une part, et aux tissus dont le métabolisme dépend exclusivement du glucose (cerveau) d'autre part.

Cependant, à partir de la fin des années 90, plusieurs études observationnelles ont rapportées une association entre des niveaux de glycémie élevés et un risque accru de décès et de complications post-opératoires, chez les patients diabétiques et non diabétiques bénéficiant d'une chirurgie de pontage coronaire¹⁶⁻²¹.

Ainsi, la survenue d'une hyperglycémie peropératoire $> 200 \text{ mg.dl}^{-1}$ augmente la morbidité respiratoire, cardiovasculaire, neurologique et rénale post-opératoire^{18,21} et la mortalité intra-hospitalière toute cause confondue^{18,21}. Un épisode unique d'hyperglycémie $> 20 \text{ mmol.l}^{-1}$ suffit à

tripler le risque de mortalité hospitalière²². L'hyperglycémie péri-opératoire est associée à une surmortalité intra-hospitalière, en particulier d'origine cardio-vasculaire, à une prolongation de la durée de séjour aux soins intensifs, à une augmentation de la durée d'hospitalisation, et à incidence accrue des complications post-opératoires infectieuses, respiratoires, cardiovasculaires, rénales et gastro-intestinales^{12,16-18,20,22,23}. Le risque de décès augmente de 30 % pour chaque augmentation de 20 mg.dl⁻¹ de la glycémie moyenne post-opératoire²⁴.

L'impact délétère de l'hyperglycémie semble être maximal lorsqu'elle survient au cours des 48 premières heures après l'incision¹².

2.2. Insulinothérapie intraveineuse et hyperglycémie de stress

2.2.1. Mécanismes d'action de l'insulinothérapie intraveineuse dans l'hyperglycémie de stress

Grâce à la compréhension des mécanismes expliquant les effets de l'hyperglycémie de stress, plusieurs auteurs ont cherché à évaluer si la normalisation de la glycémie par l'administration d'insuline était en mesure de corriger les perturbations du métabolisme énergétique de la cellule agressée.

En augmentant la concentration intra- et extracellulaire d'insuline, l'administration intraveineuse d'insuline permet d'inverser la cascade de réactions intracellulaires induite par l'hyperglycémie de stress et aboutissant à l'altération du métabolisme et au dysfonctionnement des cellules myocardiques¹². Par ailleurs, l'augmentation de la concentration extracellulaire d'insuline majore l'entrée de glucose dans les cellules myocardiques¹².

L'augmentation de la concentration intracellulaire d'insuline active la pyruvate déshydrogénase. L'activation de la pyruvate déshydrogénase diminue le contenu intra mitochondrial en pyruvate, stimulant ainsi la glycolyse anaérobie cytosolique afin d'assurer le réapprovisionnement de la mitochondrie en pyruvate.

L'augmentation de l'activité de glycolyse cytosolique permet d'augmenter la concentration cytosolique d'ATP, stabilisant la membrane cellulaire et favorisant l'entrée de glucose dans la cellule. La stabilisation de la membrane cellulaire réduit la perméabilité membranaire et l'œdème cellulaire, améliorant ainsi la microcirculation myocardique¹².

Enfin, l'augmentation de l'activité de glycolyse cytosolique permet de majorer le contenu intra mitochondrial en acétylcoenzyme-A issu de la glycolyse, inhibant ainsi le transfert d'acides gras libres dans la mitochondrie. La diminution de la β -oxydation des acides gras libres permet de réduire la consommation d'oxygène des cellules myocardiques. Par ailleurs, la production de métabolites toxiques provenant de la β -oxydation incomplète des acides gras libres en période d'ischémie myocardique cesse, participant à l'amélioration de la fonction cellulaire et à la réduction de l'œdème cellulaire¹².

2.2.2. Intérêt clinique du contrôle glycémique des patients en état critique

À partir de la fin des années 90, de nombreux auteurs ont étudié l'effet de l'administration intraveineuse continue d'insuline dans le but de maintenir la glycémie dans une cible thérapeutique inférieure aux seuils d'hyperglycémie délétère.

L'effet de l'administration d'insuline intraveineuse a tout d'abord été testé chez les patients diabétiques opérés d'un pontage coronaire¹⁷. Dans une étude observationnelle avant-après, un contrôle glycémique visant à maintenir une glycémie < 200 mg.dl⁻¹ par l'administration intraveineuse d'insuline était associé à une réduction des complications infectieuses post-opératoires¹⁷. Des résultats analogues ont été rapportés dans la même population, l'utilisation d'un protocole d'administration intraveineuse d'insuline permettant d'obtenir une glycémie entre 150 et 200 mg.dl⁻¹ diminuant l'incidence des médiastinites post-opératoires (protocole de Portland)¹⁶. Sur la base de ces premières observations, l'utilisation d'un protocole visant à lutter activement contre l'hyperglycémie de stress par l'administration intraveineuse d'insuline s'est généralisée à l'ensemble des patients de chirurgie cardiaque, qu'ils soient diabétiques ou non.

Plusieurs études observationnelles ont ainsi rapporté un bénéfice du contrôle glycémique sur la morbidité et la mortalité post-opératoires en chirurgie cardiaque^{14,23,25}. Le maintien d'une glycémie < 200 mg.dl⁻¹, puis < 150 mg.dl⁻¹, par l'administration intraveineuse d'insuline permettait d'observer une réduction de près de 50% de la mortalité, et une diminution significative de la morbidité post-opératoire: médiastinite post-opératoire, durée d'hospitalisation, transfusion de produits sanguins, fibrillation atriale ou syndrome de bas débit cardiaque (*low cardiac output syndrome*)^{12,14,16,17}. La réduction de la mortalité était obtenue par une diminution du nombre de décès de cause cardiaque (défaillance cardiaque précoce, troubles du rythme cardiaque graves), mais l'incidence des autres causes de décès n'était pas modifiée¹². La glycémie seuil, en dessous de laquelle une réduction significative de la mortalité des patients en situation d'agression aiguë sévère est obtenue, est de 145 mg.dl⁻¹²⁶.

Enfin, le traitement de l'hyperglycémie de stress per- et post-opératoire par l'administration intraveineuse d'insuline permet d'améliorer le pronostic à long terme des patients diabétiques bénéficiant d'une chirurgie cardiaque programmée, par une réduction du taux de récurrence d'ischémie myocardique, par une réduction de l'incidence des infections tardives de cicatrices, l'ensemble concourant à une diminution globale de la mortalité¹⁴.

2.2.3. Le concept de contrôle glycémique strict (*tight glycemic control*)

En 2001, la publication des résultats du 1^{er} essai randomisé amorce le débat concernant la glycémie cible à atteindre pour améliorer le pronostic des patients présentant une hyperglycémie de stress. Dans cet essai monocentrique, Van den Berghe et al. comparent l'effet d'un contrôle glycémique strict (glycémie cible : 80-110 mg.dl⁻¹) à une stratégie conventionnelle visant à maintenir la glycémie entre 180 et 200 mg.dl⁻¹, dans une cohorte de 1500 patients de réanimation, dont plus de 60% était admis en post-opératoire d'une chirurgie cardiaque programmée²⁴. Le contrôle glycémique strict permettait une réduction significative de la mortalité et de la morbidité (réduction de 40% des

septicémies, des besoins transfusionnels et du recours à l'épuration extra-rénale ; diminution de l'incidence de la neuromyopathie de réanimation, de la durée de ventilation mécanique et de la durée de séjour aux soins intensifs)²⁴. Le bénéfice en terme de survie dans le sous-groupe des patients admis après chirurgie cardiaque était maintenu jusqu'à 4 ans après la chirurgie²⁷.

Sur la base des résultats de ce 1^{er} essai randomisé, Gandhi et al. ont cherché à évaluer l'intérêt de l'application d'une stratégie de contrôle glycémique strict peropératoire en chirurgie cardiaque²⁸. Dans un essai randomisé monocentrique, l'application d'un contrôle glycémique strict (glycémie cible : 80-100 mg.dl⁻¹) per- et post-opératoire ne permettait pas d'améliorer le pronostic après chirurgie cardiaque, par rapport à une stratégie de contrôle glycémique strict limitée à la période post-opératoire²⁸. Cependant, l'extrapolation des résultats de cette étude est limitée par le manque de puissance lié à un effectif de petite taille ne permettant pas de mettre en évidence un effet bénéfique minime d'un contrôle glycémique strict peropératoire²⁹.

2.2.4. Insulinothérapie ou contrôle glycémique : quel objectif thérapeutique ?

L'amélioration du pronostic obtenu grâce au traitement de l'hyperglycémie de stress par l'administration intraveineuse d'insuline interroge sur l'effet propre de la correction de l'hyperglycémie d'une part, et de l'administration d'insuline d'autre part.

Les données expérimentales sur modèle animal suggèrent que les effets bénéfiques du contrôle glycémique strict par l'administration d'insuline sont essentiellement liés, ou du moins indissociables, de la normo glycémie¹⁵. Ainsi, la normo glycémie est associée à une réduction de la mortalité et du stress oxydatif et à une amélioration des fonctions rénale, hépatique, et endothéliale indépendamment des niveaux d'insulinémie observés¹⁵. Par ailleurs, l'amélioration de la fonction myocardique par l'administration d'insuline disparaît en l'absence de normo glycémie¹⁵. Cependant, la réduction de l'inflammation et l'amélioration de la fonction leucocytaire nécessitent l'effet combiné du contrôle glycémique et de l'insuline¹⁵.

L'analyse des données des essais randomisés réalisés chez les patients de chirurgie cardiaque et de réanimation suggère également une réduction de la morbidité en rapport avec la normalisation de la glycémie plutôt que par un effet propre de l'administration intraveineuse d'insuline^{26,30}. Administration d'insuline et normalisation de la glycémie apparaissent comme facteurs indépendants associés à une réduction du risque de décès en analyse multivariée³⁰. L'effet bénéfique de l'administration d'insuline était expliqué par la qualité du contrôle glycémique plutôt que par la dose d'insuline administrée^{30,31}. Une dose d'insuline plus élevée pour une glycémie donnée a ainsi été associée à une surmortalité intra-hospitalière³¹. Cette association était susceptible d'être expliquée soit par une insulino résistance accrue témoignant d'un état clinique plus sévère du patient, soit par un effet délétère propre à l'hyper insulinémie. Cependant, la concentration sérique totale en insuline ne différait que peu entre les groupes insulinothérapie intensive et insulinothérapie conventionnelle, malgré des niveaux de glycémie plus élevés^{32,33}. Les patients dans le groupe insulinothérapie conventionnelle présentaient un taux sanguin de peptide C plus élevé, suggérant une augmentation de la production endogène d'insuline, qui pourrait être inhibée par l'insulinothérapie intensive^{32,33}.

2.2.5. Contrôle glycémique péri-opératoire : limites et controverses

La publication en 2001 du 1^{er} essai randomisé évaluant l'impact d'un contrôle glycémique strict sur le pronostic des patients admis en soins intensifs a initié un débat, loin d'être clos²⁴. Les résultats de cette étude suggérant qu'un contrôle glycémique strict était susceptible d'améliorer la morbidité et la mortalité des patients en état critique ont largement été débattus²⁴. D'une part, la cible de glycémie utilisée dans le groupe conventionnel était particulièrement élevée. D'autre part, les résultats observés n'ont pu être confirmés par les mêmes auteurs dans une population de réanimation médicale³⁴. Sur la base de cette 2^{ème} étude, la sécurité d'une stratégie de contrôle glycémique strict a largement été contestée en raison d'une incidence particulièrement élevée des épisodes d'hypoglycémie sévère dans le groupe de patients recevant une insulinothérapie intensive, atteignant plus de 18%³⁴. Depuis, plusieurs études ont rapporté une morbidité et une mortalité accrues en chirurgie cardiaque et en soins intensifs chez les patients présentant un ou plusieurs épisodes d'hypoglycémie^{35,36,37-40}. Si pour certains auteurs, seuls les épisodes d'hypoglycémie spontanés survenant en dehors de toute administration d'insuline impactent le pronostic⁴¹, l'effet néfaste du risque accru d'hypoglycémie en cas de contrôle glycémique strict a été considéré comme un problème suffisamment sérieux pour justifier l'interruption précoce de l'étude VISEP (*Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis*)⁴². En effet, dans cet essai randomisé conduit chez des patients septiques admis en réanimation, la mise en évidence lors de l'analyse intermédiaire d'un risque d'hypoglycémie multiplié par 6 dans le groupe de patients traités par contrôle glycémique strict a justifié l'arrêt de l'étude avant son terme⁴².

En 2009, la publication des résultats de l'essai randomisé multicentrique international NICE-SUGAR (*Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Surviving Using Glucose Algorithm Evaluation*) a largement remis en cause le bénéfice supposé du contrôle glycémique strict⁴³. Dans cette étude, une mortalité accrue était observée lorsque la glycémie était maintenue entre 80 et 110 mg.dl⁻¹ versus entre 144 et 180 mg.dl⁻¹⁴³. Un impact délétère du contrôle glycémique strict par le biais d'une majoration de l'incidence des épisodes d'hypoglycémie sévère était l'hypothèse avancée par les auteurs^{35,43}.

Ainsi, l'effet bénéfique potentiel du contrôle glycémique est actuellement contesté, car susceptible d'être contrebalancé par l'impact délétère de la survenue d'épisodes d'hypoglycémie induits par l'administration d'insuline. La controverse alimentée par la publication successive de données contradictoires a conduit à l'abandon du contrôle glycémique strict dans la plupart des services de soins intensifs, et favorisé l'installation d'une grande hétérogénéité des pratiques, le plus souvent proches de celles décrites dans le groupe conventionnel de l'étude NICE-SUGAR⁴⁴⁻⁵³.

2.2.6. Bonnes pratiques cliniques du contrôle glycémique en chirurgie cardiaque : état actuel des recommandations

Si le débat concernant l'intérêt d'un contrôle glycémique strict est toujours d'actualité, l'importance du traitement de l'hyperglycémie de stress pour permettre d'améliorer le pronostic des patients admis en soins intensifs est un consensus partagé par tous.

Les modalités du contrôle glycémique des patients de soins intensifs présentant une hyperglycémie de stress ont été précisées par les recommandations internationales publiées en 2012⁵⁴ :

-à la phase aiguë de la prise en charge des patients en état critique, la prise en charge de l'hyperglycémie de stress est basée sur l'administration intraveineuse continue d'insuline de courte durée d'action

-l'administration intraveineuse d'insuline doit être débutée lorsque la glycémie est $> 150 \text{ mg.dl}^{-1}$, afin de maintenir la glycémie $< 150 \text{ mg.dl}^{-1}$, d'éviter tout épisode d'hyperglycémie $\geq 180 \text{ mg.dl}^{-1}$, en utilisant un protocole permettant de garantir un risque faible d'hypoglycémie (glycémie $\leq 70 \text{ mg.dl}^{-1}$)

-le protocole utilisé pour l'administration intraveineuse d'insuline doit inclure les modalités de prise en charge des épisodes d'hypoglycémie $\leq 70 \text{ mg.dl}^{-1}$

-la valeur de la glycémie doit être mesurée toutes les 1 à 2 heures chez les patients recevant une administration intraveineuse d'insuline

-l'adaptation de la posologie d'insuline intraveineuse doit être basée sur 3 paramètres : la valeur de la glycémie mesurée au moment de l'adaptation de la posologie d'insuline, la valeur précédente de la glycémie, et la posologie d'insuline en cours d'administration.

Le protocole de prise en charge de l'hyperglycémie de stress mis en place en 2006 dans l'Unité de Soins Intensif de Chirurgie Cardiaque du CHU de Besançon respecte ainsi les bonnes pratiques mentionnées dans les recommandations internationales⁵⁵.

2.3. Premier travail de recherche effectué dans le cadre de la thèse : Long-term compliance with a validated intravenous insulin therapy protocol in cardiac surgery patients: a quality improvement project

Indépendamment de la polémique portant sur la cible glycémique, la pratique du contrôle glycémique par l'administration intraveineuse d'insuline est complexe, impliquant une charge en soins pour l'équipe infirmière susceptible de compromettre l'observance des consignes d'adaptation de la posologie d'insuline et du rythme de mesure de la glycémie. Dans l'essai randomisé GLUCONTROL, moins de 30% des valeurs de glycémie mesurées dans le groupe traité par contrôle glycémique strict et moins 55% des valeurs de glycémie mesurées dans le groupe contrôle étaient dans la fourchette cible visée par le protocole d'administration intraveineuse d'insuline⁵⁶. L'importance de cette violation du protocole a justifié l'interruption précoce de l'étude.

Quelles que soient les modalités de contrôle glycémique utilisées, l'observance du protocole d'administration intraveineuse d'insuline varie de 30 à 50% de respect du rythme de mesure de la glycémie, et de 50 à 70% de respect de l'adaptation de la posologie d'insuline⁵⁷⁻⁶¹. Ces données sont issues de l'analyse de pratiques de soins au moment, ou dans l'année suivant, la mise en place d'un

protocole d'administration intraveineuse d'insuline. L'évolution de l'observance après plusieurs années d'utilisation d'un protocole n'est actuellement pas connue.

La mesure de la qualité de l'observance de l'équipe infirmière a fait partie de la procédure de validation du protocole d'insulinothérapie mis en place dans l'unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque du CHU de Besançon en 2006⁵⁵. Nous avons voulu, dans ce 1^{er} travail, évaluer si la compliance au protocole 7 ans après son implantation était conforme à l'observance mesurée lors de sa mise en place.

2.3.1. Présentation de l'étude et des résultats principaux

La qualité de l'observance de l'équipe infirmière est un élément déterminant de la sécurité et de l'efficacité d'un protocole de contrôle de la glycémie par l'administration intraveineuse d'insuline.

Le respect des modifications de posologie d'insuline et du rythme de mesure de la glycémie préconisés par le protocole utilisé aux Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque du CHU de Besançon⁵⁵ a été évalué dans le cadre d'une évaluation des pratiques professionnelles. La qualité de l'observance de l'équipe infirmière a été mesurée avant et après la mise en place de mesures correctrices visant à améliorer leur adhésion aux mesures thérapeutiques proposées par le protocole.

Les dossiers de 224 (avant mise en place des mesures correctrices) puis de 104 (après mise en place des mesures correctrices) patients ont été analysés.

Les résultats principaux de cette étude sont :

- 7 ans après la mise en place du protocole de contrôle de la glycémie, une dérive importante des pratiques de l'équipe infirmière a été observée.
- le rythme de mesure de la glycémie et l'adaptation de la posologie d'insuline avant la mise en place des mesures correctrices étaient conformes au protocole respectivement dans 35% et 53% des cas.
- l'analyse systémique des facteurs contribuant au non-respect du protocole a permis la mise en place de mesures correctrices simples et efficaces.
- après la mise en place des mesures correctrices, le rythme de mesure de la glycémie et l'adaptation de la posologie d'insuline étaient conformes au protocole respectivement dans 83% ($p < 0,001$) et 76% ($p < 0,001$) des cas, permettant d'observer une réduction du nombre d'épisodes d'hyperglycémie $\geq 200 \text{ mg.dl}^{-1}$ au cours des 48 premières heures post-opératoires (4% versus 9%, $p < 0,001$).

2.3.2. Communication des résultats de l'étude

Long-term compliance with a validated intravenous insulin therapy protocol in cardiac surgery patients: a quality improvement project.

*Besch G., Perrotti A., Salomon du Mont L., Tuccella R., Flicoteaux G., Samain E.,
Chocron S., Pili-Floury S.*

Submitted.

Long-term compliance with a validated intravenous insulin therapy protocol in cardiac surgery patients: a quality improvement project

Journal:	<i>International Journal for Quality in Health Care</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Quality in Practice
Further Keywords (not found in above list):	
Keywords:	Quality improvement < Quality management, Endocrine disorders, incl. diabetes < Disease categories, Intensive care < Setting of care, Nursing < Professions, Teamwork < Human resources, Practice variations < Appropriate health care

1
2
3 **Title:** Long-term compliance with a validated intravenous insulin therapy protocol in cardiac surgery
4 patients: a quality improvement project
5
6
7

8
9 **Abstract:**

10
11 *Quality problem*

12
13
14 Safe and efficient blood glucose level control after cardiac surgery relies on an intensive care unit
15 team-based approach, including implementation of a dynamic insulin therapy protocol. Long-term
16 compliance with such a complex protocol is poorly address in the literature. The aim of this study
17 was to assess the long-term compliance of nurses with the insulin therapy protocol, 7 years after its
18 implementation in the intensive care unit.
19
20
21
22
23

24
25 *Initial assessment*

26
27 A professional practice evaluation, integrated in a process of quality improvement program was
28 retrospectively conducted on 224 consecutive cardiac surgery patients over a 6-month period (PHASE
29 1). The timing of blood glucose measurements and the insulin infusion rate adjustments (primary
30 endpoints) were correctly performed according to protocol requirements in 35 and 53% of the cases,
31 respectively.
32
33
34
35
36
37

38
39 *Choice of solution*

40
41 After systemic analysis of the causes of protocol deviations, 4 correctives measures aiming at
42 improving both physician and nurse adherence to the protocol were implemented in the intensive
43 care unit.
44
45
46
47

48
49 *Evaluation*

50
51 Evaluation of 104 patients in the PHASE 2 showed a significant improvement in both the timing of
52 blood glucose measurements (83 %, ($p < 0.001$ vs PHASE 1), and insulin infusion rate adjustments
53 (76%, $p < 0.001$)
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 *Lessons learned*
4

5 Seven years after the implementation of a dynamic insulin infusion protocol, major protocol
6 deviations were observed. The identification of several causes after a professional practice
7 evaluation and the implementation of simple corrective measures restored a high level of nurse
8 compliance.
9
10
11
12

13
14
15
16
17 **Running title:** Compliance with therapy protocol
18

19 **Word count for the abstract:** 240
20

21 **Word count for the text of the manuscript:** 3000
22

23
24 **Key words:** Quality management, Quality improvement; Appropriate health care, Practice variations;
25

26 Disease categories, Endocrine disorders; Setting of care, Intensive care; Professions, Nursing;
27

28 Human resources, Teamwork
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Introduction

Perioperative hyperglycemia is a common condition that increases the morbidity and the mortality after cardiac surgery [1,2]. In the early 2000's, tight blood glucose (BG) control by using an intravenous insulin infusion was reported to improve the prognosis of these patients [3] [4]. Since then, serious safety concerns have been raised as intravenous insulin therapy was shown to produce a risk for severe iatrogenic hypoglycemia [5-7]. For meeting the recently recommended perioperative BG level target of 8.2 mmol.l^{-1} while avoiding severe hypoglycemia, a collaborative, team-based approach is required [8]. Such an approach is complex as it relies on the implementation of an insulin therapy protocol (ITP) that includes: 1) close monitoring of BG; 2) use of continuous intravenous insulin infusion; 3) dynamic adaptation of the insulin infusion rate [8].

Compliance with the protocol by both medical and nurse staffs is one of the main determinants to consider aiming at ensuring the same conditions of safety and efficacy for each patient [9]. Several factors were reported to be a hindrance to the maintenance of a high level of protocol adherence, including caregiver turnover, institutional restructuring, loss of awareness or heavy workload [10,11]. As a consequence, the lack of compliance to ITP in ICU was identified as the most frequent medical error in the ICU [12]. Although some standardised tools have been developed to assess compliance with quality management strategies in hospitals [13], the long-term compliance of both medical and nurse teams with complex therapy protocols is not described.

A dynamic ITP based on that of Goldberg et al.[14] was implemented in our Cardiac Surgery Intensive Care Unit (ICU) in 2006 [15]. This protocol respects all the criteria mentioned in the international guidelines for the management of hyperglycemia in critically ill patients [8]. An evaluation was performed in the early phase of its implementation, which showed the efficacy of the protocol to control BG levels throughout the ICU stay, and a very low incidence of hypoglycemia [15]. At this time, the nurse adherence to the protocol was 72% in the timeframe of BG measurements and 82% in the change of the rate of insulin infusion performed according to the ITP. In this study, we aimed

1
2
3 at assessing the long term compliance with the ITP used in our Cardiac Surgery ICU, 7 years after its
4
5 implementation, in a 2-phase professional practice evaluation, integrated into the process of quality
6
7 improvement program (QIP).
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Review Only

Methods

Ethics

The study was carried out with the ethical standards outlined in the Helsinki Declaration of 1975. The study was approved by the local ethics committee and by the national authority for the protection of privacy and personal data. In accordance with national bioethics law, all patients received written information upon their admission to the hospital explaining that their medical data could be included in an analysis for research purpose and explained the way to refuse it. As all data collection measurements were part of the routine management of the patients and the confidentiality of the data was preserved, the requirement for informed consent was waived.

Design of the study

In 2006, a dynamic ITP managed by nurses was implemented in the Cardiac Surgery ICU to control early postoperative BG levels after cardiac surgery. A short term evaluation of both its safety and efficacy was conducted, 6 months after its implementation, and was published elsewhere [15]. In 2014, an evaluation of the protocol was decided as a part of the Institutional QIP. This evaluation was conducted in a 3-step approach:

1. The first step (PHASE 1) was built like a professional practice evaluation, consisting of a retrospective charts review of all consecutive cardiac surgery patients from December 2012 to May 2013 to assess the compliance to the ITP. Data collected and endpoints of this evaluation are described below.

2. In the second step, a systemic analysis was conducted according to the process, structure and outcome dimensions of assessment in quality improvement strategies, previously described in the literature [16,17]. Based on this analysis, the hypotheses have been made on factors in each dimension leading to protocol deviations, and corrective measures have been proposed and implemented.

1
2
3 3. The third step (PHASE 2) consisted of a second chart review, planned from January to March
4
5 2015, using the same methods as in PHASE 1.
6

7
8 *Insulin therapy protocol*
9

10 The ITP used in our Cardiac Surgery ICU is based on that of Goldberg et al.[14] and has been
11
12 previously published elsewhere [15]. Briefly, the protocol uses 3 parameters to adjust the rate of
13
14 insulin infusion: the current blood glucose (BG) value, the previous BG value and the current rate of
15
16 insulin infusion. The BG target values are 5.5-7.7 mmol.l⁻¹. All BG values were obtained from glucose
17
18 meter readings (Optium Xceed™, Abbott Diabetes. Care Ltd., Witney, UK). The BG monitoring started
19
20 on arrival at the operating room, and BG was checked hourly until a stable BG level, defined as 3
21
22 consecutive BG values within the target range, was obtained. Hourly BG measurement could be
23
24 resumed if any of the following occur: change in the rate of insulin infusion, change in clinical
25
26 condition, initiation or cessation of vasopressor therapy or renal replacement therapy. The
27
28 intravenous insulin infusion was replaced by subcutaneous insulin as soon as postoperative oral
29
30 feeding was initiated. The application of the ITP was managed by the nurses of the Cardiac Surgery
31
32 ICU. The medical team was consulted in case of severe hypoglycemia or uncontrolled hyperglycemia.
33
34
35

36 *Endpoints and data collected during PHASE 1 and PHASE 2 of the study*
37

38 Demographics data and patient characteristics were extracted from medical files. All BG values and
39
40 all insulin infusion rates were collected from arrival at the operating room to the 48th postoperative
41
42 hour or initiation of oral feeding, whichever occurred first.
43
44

45 Protocol compliance to the ITP was assessed using a standardised form. Each insulin infusion rate
46
47 was considered to be correctly adjusted, decreased inappropriately, unchanged inappropriately or
48
49 increased inappropriately. The timing of each BG measurement was collected to check whether the
50
51 timeframe of the protocol was respected. The ICU nurse sheets included one box per hour to report
52
53 the BG values measured. The timeframe of BG checking was considered to be respected when a BG
54
55 value was mentioned in the corresponding box.
56
57
58
59
60

1
2
3 The primary endpoints were the proportion of correctly adjusted insulin infusion rate and the
4 percentage of correct timing of BG checks. Secondary endpoints were: the number of BG values
5 measured, the mean BG value, the mean total dose of insulin infused, the percentage of BG values
6 within the target range 5.5-7.7 mmol.l⁻¹, the incidence of severe hyperglycemia (defined as a BG ≥
7 11.0 mmol.l⁻¹), and the incidence of moderate (BG = 2.2-3.3 mmol.l⁻¹) and severe hypoglycemia (BG <
8 2.2 mmol.l⁻¹). The glyceimic variability was assessed by the BG standard deviation and the coefficient
9 of variability (CV = (BG standard deviation* 100)/mean BG value, expressed in percentage) of all BG
10 values measured within 48 hours after the incision. Hyperglycemic and hypoglycemic events
11 occurring after an inappropriate adjustment of the insulin infusion rate and/or after the lack of
12 compliance to the timeframe in BG measurement were considered as being related to a deviation
13 with the ITP.
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

27 The occurrence of the following complications within 30 days after surgery was collected from
28 medical records: atrial fibrillation, stroke, acute renal failure requiring dialysis, postoperative pack
29 red cell transfusion, deep sternal wound infection and death. The s of stay in the ICU and in the
30 hospital after surgery were recorded.
31
32
33
34
35

36 *Statistical analysis*

37
38 The Shapiro-Wilk test has been used to check whether the quantitative data recorded in each phase
39 were normally distributed or not. Normally distributed data are presented as mean ± standard
40 deviation, non-normally distributed data as median [interquartile range], and qualitative data as a
41 number of patients (percentage). Comparison of data recorded during the PHASE 1 and PHASE 2 of
42 the study was performed by using the Student's *t*-test and the Mann-Whitney *U*-test for normally
43 and non-normally distributed quantitative variables respectively, and by using the Chi-square test for
44 qualitative variables.
45
46
47
48
49
50
51
52
53

54 Statistical analyses were performed using SAS 9.4 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). All P-
55 values are two-sided and P<0.05 was considered statistically significant.
56
57
58
59
60

Results

PHASE 1 of professional practice evaluation

Two hundred and twenty-four patients' charts were analysed in PHASE 1 of the study. Baseline characteristics of the population are given in Table 1. Sixty-four (29%) patients in PHASE 1 had a past medical history of diabetes mellitus, and 14 (22%) patients were treated with subcutaneous insulin therapy.

The rate of correctly adjusted insulin infusion rate and the percentage of correct timing of BG checks were 53% and 35% respectively. Data on compliance with the ITP are presented in Table 2. Most of the hyperglycemic episodes occurred following deviation to the ITP (Table 2).

Systemic analysis of PHASE 1 and proposals for improvement

The following systemic factors were identified as potential source of the protocol deviations observed during the PHASE 1: 1) process dimension: BG was checked at the same timeframe as the other parameters (such as urine output or surgical drain volume), regardless of the stability of the BG level; 2) structure dimension: a great part of the nurses and the physicians has been renewed since the ITP has been implemented; 3) outcome dimension: nurses and physicians were no longer sufficiently aware of the challenge that represents BG control to improve the outcome of cardiac surgery patients. According to this analysis, the following 4 corrective measures were taken: 1) interest of BG control was reminded, and results of the analysis of the professional practices were presented to the Cardiac Surgery ICU healthcare teams ; 2) both medical staff and attending nurses were asked to check the quality of BG control during the daily medical visit at the bedside of the patients ; 3) in order to attract nurses' attention to the ITP, a coloured poster available in each Cardiac Surgery ICU room replaced the current black and white paper form; 4) definition of a stable BG level was renewed, then considered when 12 consecutive BG values were within the target range. This was decided to favour dissociation between the timing of the BG monitoring from the timing of other clinical parameters.

PHASE 2 of professional practice evaluation

One hundred and four patient charts were analysed in PHASE 2. Baseline characteristics of the patients are given in Table 1. The comparison of the compliance with the ITP between the PHASE 1 and the PHASE 2 is presented in Table 2. The rate of correctly adjusted insulin infusion rate (76%, $p < 0.001$) and the percentage of correct timing of BG checks (83%, $p < 0.001$) were significantly higher during the PHASE 2 (Table 2).

The mean BG value was significantly lower (140 [130-152] vs. 128 [122-135] mmol.l⁻¹, $p < 0.001$) and the mean total dose of insulin infused significantly higher (15 [11-21] vs. 21 [16-29] IU, $p < 0.001$) during the PHASE 2 than during the PHASE 1. The percentage of BG values within the target range was significantly higher during the PHASE 2 (42 [27-54] vs. 52 [42-66] %, $p < 0.001$). Sixty-one (27%) and 57 (55%) patients spent at least 50% of the first 48 postoperative hours within the target range during the PHASE 1 and the PHASE 2, respectively ($p < 0.001$).

A moderate hypoglycemia was observed in 4 (2%) and 1 (1%) during the PHASE 1 and PHASE 2, respectively ($p=1.00$). None of the patients during the PHASE 2 compared to 1 (0.5%) patient during the PHASE 1 underwent a severe hypoglycemic episode. A severe hyperglycemia was observed in 113 (50%) and 35 (34%) patients during the PHASE 1 and the PHASE 2, respectively ($p = 0.004$).

The glycemic variability was significantly lower during the PHASE 2 (coefficient of variability: 20 [17-25] vs 22 [19-26] %, $p = 0.004$; BG standard deviation: 6.6 [4.1-10.7] vs 9.9 [6.5-15.6] mmol.l⁻¹, $p < 0.001$; respectively during the PHASE 2 and the PHASE 1).

Data regarding patient outcome on postoperative day 30 are given in Table 3.

Discussion

Our study showed that 7 years after the implantation of a validated ITP, deviations both in the adjustment of the insulin infusion rate and in the timing of BG checks were observed. The introduction of few simple corrective measures after systemic analysis of the results was efficient to improve the compliance with the protocol and to restore its efficacy.

Sustainability of in-hospital quality improvement interventions, including implementation of complex therapy protocols or evidence-based guidelines, is a challenge highlighted by several authors [18-20]. However, our study is the first to our knowledge to evaluate long term (several years) compliance to an ITP used in routine clinical practice by the nurses. PHASE 1 analysis showed an important deviation as compared to the evaluation done one year after implementation of the ITP in our ICU. Although these results were close to those reported for ITP short term compliance in previous studies [9,21-24], they are unsatisfactory.

Several hypotheses could be raised to explain such deviations to the protocol. First, the implication of the nurse team in the protocol implementation process is a key factor of its efficacy and safety and favourably influences nurse adherence to its constraints. During the following 7 years, the turn-over of both nurses and practitioners have led to the renewal of a great part of the caregivers who initiate the use of the ITP. Second, such a protocol represents a significant workload for nurses, described by many authors as the price to pay for an efficient BG control [10,11]. We observed that both physicians and nurses were no longer sufficiently aware of the challenge that represents BG control to improve the patient's outcome. This point was corrected during medical meetings giving an up-to-date presentation on this topic and during the daily medical visits at the bedside of the patients. This is in accordance with the study of Dubois et al. that showed that team organisation that reflect stronger support for nurses' practice was associated with a better patient safety outcomes [29]. Third, one of the most frequent protocol deviations in the study PHASE 1 was the nonobservance of the BG checks timing, performed by the nurses every 3 hours rather than hourly. This could be

1
2
3 explained by confusion between stable BG levels and stable clinical status of the patient, i.e. a
4
5 patient with no evident sign of health impairment. This has conducted the nurses to measure BG
6
7 level at the same time as recordings of other clinical parameters. To remind of the proper timing of
8
9 BG measurements, the definition of stable BG level was modified, and 12 consecutive BG values
10
11 within the target range were then required to allow an increase in the timeframe of BG checking
12
13 from 1 to 3 hours. At last, the black and white paper form of the ITP was replaced by a coloured
14
15 poster, displayed in each room. This was reported by Kramer et al. to simplify the use of an ITP, and
16
17 at last to increase the nurse acceptance of the constraints of the protocol [25].
18
19

20
21 The introduction of all these measures allowed reaching respectively 83% and 76% of BG
22
23 measurements and insulin infusion rate adjustments correctly performed, similar to the best
24
25 described in the literature. Another way to improve compliance was described by some authors, i.e.
26
27 using simpler [26] or computerised ITP [27] or implementation of multifaceted safety programs to
28
29 prevent insulin errors in ICU [28]. Whatever the method used, our results suggested that special
30
31 attention should be paid to help the teams to make a daily used protocol them again.
32
33

34 A poor perioperative BG control [1] [3,30] was reported to affect patient outcome after cardiac
35
36 surgery. Despite the major deviations to ITP observed in PHASE 1, the rate of complications within
37
38 the first 30 postoperative days has not been significantly modified by the introduction of the
39
40 corrective measures between the PHASE 1 and the PHASE 2, and the real clinical impact of the
41
42 protocol deviations remains difficult to assess.
43
44

45 *Limits of the study*

46
47 Because of the retrospective nature of the study, the difference between the rate of severe
48
49 hyperglycemia between the PHASE 1 and the PHASE 2, mainly due to protocol deviations, could have
50
51 been underestimated as the timeframe of BG checking was deeply altered in PHASE 1, and thus, BG
52
53 values $>11 \text{ mmol.l}^{-1}$ could have been missed. The lack of increase in the risk of hypoglycemia in the
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 PHASE 1 could be explained by the fact that most of the deviations in the adaptation of the insulin
4
5 infusion rate were an insufficient increase or excessive decrease (data not shown).
6

7
8 As this study was only conducted in our Cardiac Surgery ICU, the reason for non-adherence to ITP
9
10 could differ from other ICU, and the efficacy of the correctives measures could not be ascertained in
11
12 other hospitals. Nonetheless, the incidence and the type of protocol deviations observed during the
13
14 PHASE 1 are similar to previously published data [9,21-24]. Even if neither the medical team nor the
15
16 nurses have been informed of the timing of the 2 phases of the study, it could not be excluded that
17
18 part of the improvement in the nurse adherence could be related to their awareness to be observed
19
20 and evaluated after the implementation of the corrective measures. Therefore, the long-term impact
21
22 of the corrective measures on nurse adherence has not been assessed.
23

24 25 **Conclusion**

26
27 This study shows for the first time that 7 years after its implementation, the efficacy of an ITP, well-
28
29 known and daily used by the team of a cardiac surgery ICU, have been jeopardised by several
30
31 protocol deviations. The identification of several causes for these alterations after a professional
32
33 practice evaluation and the implementation of simple corrective measures has enabled a significant
34
35 improvement and restored a high level of nurse compliance. Further investigations are needed to
36
37 specifically address the determinants of nurse compliance to the protocol of care. These results
38
39 suggest that the question of sustainability of compliance should be addressed at the time of therapy
40
41 protocol implementation and additional strategies to improve the sustainability of quality
42
43 interventions are needed.
44
45
46
47
48

49
50 **Acknowledgments:** The authors wish to acknowledge Mrs Fiona Ecarnot for her technical assistance
51
52 in manuscript writing. She gave written permission to be acknowledged in the manuscript.
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Funding: The work was supported by the Department of Anesthesiology and Intensive Care
Medicine, University Hospital of Besancon, F-25000 Besancon, France. It was not supported by
official funding agency, sponsorship or grant.

For Review Only

References

1. Estrada CA, Young JA, Nifong LW *et al.* Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1392-9.
2. Duncan AE, Abd-Elsayed A, Maheshwari A *et al.* Role of intraoperative and postoperative blood glucose concentrations in predicting outcomes after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2010;112:860-71.
3. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL *et al.* Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1007-21.
4. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F *et al.* Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
5. Finfer S, Chittock DR, Su SY *et al.* Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
6. Finfer S, Liu B, Chittock DR *et al.* Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012;367:1108-18.
7. Yamada T, Shojima N, Noma H *et al.* Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2017;43:1-15.
8. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J *et al.* Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012;40:3251-76.
9. Oeyen SG, Hoste EA, Roosens CD *et al.* Adherence to and efficacy and safety of an insulin protocol in the critically ill: a prospective observational study. *Am J Crit Care* 2007;16:599-608.

- 1
- 2
- 3 10. McDonald R. Enhanced recovery clinical education programme improves quality of post-
- 4 operative care. *BMJ quality improvement reports* 2015;4.
- 5
- 6
- 7 11. Aragon D. Evaluation of nursing work effort and perceptions about blood glucose testing in
- 8 tight glycemic control. *Am J Crit Care* 2006;15:370-7.
- 9
- 10
- 11 12. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Vesin A *et al.* Selected medical errors in the intensive care
- 12 unit: results of the IATROREF study: parts I and II. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:134-
- 13 42.
- 14
- 15
- 16
- 17 13. Wagner C, Groene O, Dersarkissian M *et al.* The use of on-site visits to assess compliance and
- 18 implementation of quality management at hospital level. *Int J Qual Health Care* 2014;26
- 19 Suppl 1:27-35.
- 20
- 21
- 22
- 23 14. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS *et al.* Implementation of a safe and effective insulin
- 24 infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004;27:461-7.
- 25
- 26
- 27 15. Studer C, Sankou W, Penfornis A *et al.* Efficacy and safety of an insulin infusion protocol
- 28 during and after cardiac surgery. *Diabetes Metab* 2010;36:71-8.
- 29
- 30
- 31
- 32 16. Birkmeyer JD, Dimick JB, Birkmeyer NJ. Measuring the quality of surgical care: structure,
- 33 process, or outcomes? *J Am Coll Surg* 2004;198:626-32.
- 34
- 35
- 36 17. Barnhorst AB, Martinez M, Gershengorn HB. Quality improvement strategies for critical care
- 37 nursing. *Am J Crit Care* 2015;24:87-92.
- 38
- 39
- 40 18. Olomu AB, Stommel M, Holmes-Rovner MM *et al.* Is quality improvement sustainable?
- 41 Findings of the American College of Cardiology's Guidelines Applied in Practice. *Int J Qual*
- 42 *Health Care* 2014;26:215-22.
- 43
- 44
- 45 19. Rydenfalt C, Johansson G, Odenrick P *et al.* Compliance with the WHO Surgical Safety
- 46 Checklist: deviations and possible improvements. *Int J Qual Health Care* 2013;25:182-7.
- 47
- 48
- 49 20. Norgaard A, Stensballe J, de Lichtenberg TH *et al.* Three-year follow-up of implementation of
- 50 evidence-based transfusion practice in a tertiary hospital. *Vox sanguinis* 2017;112:229-39.
- 51
- 52
- 53
- 54
- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60

- 1
2
3 21. Cyrus RM, Szumita PM, Greenwood BC *et al.* Evaluation of compliance with a paper-based,
4 multiplication-factor, intravenous insulin protocol. *Ann Pharmacother* 2009;43:1413-8.
- 5
6
7 22. Malesker MA, Foral PA, McPhillips AC *et al.* An efficiency evaluation of protocols for tight
8 glycemic control in intensive care units. *Am J Crit Care* 2007;16:589-98.
- 9
10
11 23. Rood E, Bosman RJ, van der Spoel JI *et al.* Use of a computerized guideline for glucose
12 regulation in the intensive care unit improved both guideline adherence and glucose
13 regulation. *J Am Med Inform Assoc* 2005;12:172-80.
- 14
15
16 24. Taylor BE, Schallom ME, Sona CS *et al.* Efficacy and safety of an insulin infusion protocol in a
17 surgical ICU. *J Am Coll Surg* 2006;202:1-9.
- 18
19
20 25. Kramer R, Groom R, Weldner D *et al.* Glycemic control and reduction of deep sternal wound
21 infection rates: a multidisciplinary approach. *Arch Surg* 2008;143:451-6.
- 22
23
24 26. Dickerson RN, Johnson JL, Maish GO, 3rd *et al.* Evaluation of nursing adherence to a paper-
25 based graduated continuous intravenous regular human insulin infusion algorithm. *Nutrition*
26 2012;28:1008-11.
- 27
28
29 27. Dossett LA, Collier B, Donahue R *et al.* Intensive insulin therapy in practice: can we do it?
30 *JPEN* 2009;33:14-20.
- 31
32
33 28. Garrouste-Orgeas M, Soufir L, Tabah A *et al.* A multifaceted program for improving quality of
34 care in intensive care units: IATROREF study. *Crit Care Med* 2012;40:468-76.
- 35
36
37 29. Dubois CA, D'Amour D, Tchouaket E *et al.* Associations of patient safety outcomes with
38 models of nursing care organization at unit level in hospitals. *Int J Qual Health Care*
39 2013;25:110-7.
- 40
41
42 30. Subramaniam B, Lerner A, Novack V *et al.* Increased glycemic variability in patients with
43 elevated preoperative HbA1C predicts adverse outcomes following coronary artery bypass
44 grafting surgery. *Anesth Analg* 2014;118:277-87.
- 45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 1. Baseline characteristics of patients included in PHASE 1 or PHASE 2 of the study

	PHASE 1 (n=224)	PHASE 2 (n=104)	P value
Age (yr)*	71 [63-78]	73 [65-79]	0.23
Male	152 (68)	72 (69)	0.80
ASA physical status > 2	210 (94)	95 (91)	0.43
Euroscore*	6 [4-9]	7 [4-12]	0.24
Medical history			
Obesity (BMI \geq 30 kg.m ⁻²)	52 (23)	29 (28)	0.36
Hypertension	159 (71)	66 (63)	0.17
Dyslipidemia	127 (57)	56 (54)	0.63
Diabetes mellitus	64 (29)	30 (29)	0.96
Smoking	120 (54)	51 (49)	0.44
Preoperative fast blood glucose (mg.dl ⁻¹)*	99 [90-117]	99 [89-117]	0.98
Preoperative HbA1c (%)*	6.0 [5.6-6.4]	6.0 [5.6-6.3]	0.74
Preoperative LVEF (%)*	60 [52-69]	60 [50-70]	0.97
Medication			
Insulin therapy	14 (6)	11 (11)	0.17
Oral anti-diabetic medication	57 (25)	18 (17)	0.10
Characteristics of surgery			
Duration of surgery (min)*	261 [214-327]	249 [212-292]	0.17
On-pump surgery	202 (90)	97 (93)	0.36
Duration of cardiopulmonary bypass (min)*	80 [60-104]	81 [65-105]	0.61
Duration of aortic clamping (min)*	65 [45-83]	67 [53-87]	0.24
CABG	119 (53)	55 (53)	0.71
Thoracic aortic surgery	24 (11)	16 (15)	0.23
Valve replacement	105 (47)	53 (51)	0.75
Emergency surgery	29 (13)	17 (16)	0.42

Data are number of patients (percentage). * Data are median [interquartile range].

ASA is American Society of Anesthesiologists; BMI is Body Mass Index; CABG is coronary artery

bypass graft; HbA1c is glycosylated hemoglobin; LVEF is left ventricular ejection fraction.

Table 2. Comparison of compliance with the insulin therapy protocol between PHASE 1 and PHASE 2.

	PHASE 1	PHASE 2	
	(n=224)	(n=104)	P value
BG measurements			
Number of BG measurements required by the protocol	10752	4992	
Number of BG values measured	3746 (35)	4123 (83)	<0.001
Number of BG values measured per patient*	17 [14-19]	40 [36-43]	<0.001
Number of BG missing values per patient*	31 [29-33]	8 [5-12]	<0.001
Percentage of BG values measured on required by the protocol per patient (%)	41 [37-45]	85 [80-92]	<0.001
Insulin infusion rate calculation			
Number of adjustment required by the protocol	1492	1443	
Number of adjustment made	1388 (93)	1292 (90)	<0.001
Correctly adjusted	737 (53)	973 (76)	<0.001
Decreased inappropriately	374 (27)	161 (12)	<0.001
Increased inappropriately	277 (20)	158 (12)	<0.001
Number of adjustment made per patient*	6 [4-8]	12 [9-15]	<0.001
Infusion rate unchanged inappropriately	104 (7)	151 (10)	<0.001
Hypo- and hyperglycemia and protocol deviation			
Severe hypoglycemia (BG < 40 mg.dl ⁻¹)	1 (0.03)	0 (0)	1.00
Following protocol deviation	1 (100)	0 (0)	
Moderate hypoglycemia (BG = 40-60 mg.dl ⁻¹)	5 (0.13)	1 (0.02)	0.22
Following protocol deviation	2 (40)	1 (100)	1.00
Hyperglycemia (BG ≥ 200 mg.dl ⁻¹)	334 (9)	161 (4)	<0.001
Following protocol deviation	228 (68)	60 (37)	<0.001

Data are number (percentage). *Data are median [interquartile range]. BG is blood glucose.

Table 3. Complications within 30 days after surgery in the PHASE 1 and PHASE 2 of the study.

	PHASE 1 (n=224)	PHASE 2 (n=104)	P value
Atrial fibrillation	66 (29)	39 (37)	0.15
Dialysis	3 (1)	2 (2)	0.65
Postoperative pack red cell transfusion	49 (22)	30 (29)	0.17
Postoperative stroke	3 (1)	0 (0)	0.55
Death	2 (1)	3 (3)	0.33
Deep sternal wound infection	14 (6)	3 (3)	0.29
Intensive care unit length of stay (days)*	3 [2-4]	4 [2-6]	<0.0001
Hospital length of stay (days)*	8 [7-13]	8 [7-11]	0.96

Data are number of patients (percentage). *Data are median [interquartile range].

2.4. Concept de variabilité glycémique et pronostic en chirurgie cardiaque

L'utilisation large de protocole d'insulinothérapie intraveineuse a permis d'éviter la survenue d'épisodes d'hyperglycémie majeure, et probablement réduit l'impact délétère de l'hyperglycémie de stress sur le pronostic des patients opérés d'une chirurgie cardiaque.

À partir du milieu des années 2000, sur la base des données publiées sur le traitement au long cours du diabète, un certain nombre d'auteurs ont décrit un effet délétère de la variabilité glycémique sur la morbidité et la mortalité après chirurgie cardiaque.

Plusieurs indices ont été utilisés pour évaluer l'impact de la variabilité glycémique dans la population de patients admis en soins intensifs ou en réanimation : le coefficient de variabilité glycémique, l'écart-type de la glycémie^{62,63}, le delta moyen de l'amplitude de variation quotidienne de la glycémie (*mean daily d blood glucose*)⁶⁴, ou l'index de labilité glycémique (*glycemic lability index*)⁶⁵. D'autres indicateurs plus complexes ont été décrits plus récemment : l'index hyperglycémique (HGI), l'index hypoglycémique (HoGI), le *glycemic penalty index* (GPI)⁶⁶, et le *jack-knife approximate entropy* (JkApEn)⁶⁴.

Indépendamment de la cible glycémique recherchée, et de la qualité du contrôle glycémique obtenu, la variabilité glycémique semble associée à un risque accru de décès et de complications graves pour les patients de soins intensifs^{63-65,67,68} et de chirurgie cardiaque^{18,69}.

Les mécanismes susceptibles d'expliquer l'impact pronostique délétère de la variabilité glycémique ont été étudiés dans plusieurs modèles expérimentaux^{70,71} et dans des populations de patients non critiques⁷². Les fluctuations importantes de la glycémie pourraient majorer le stress oxydatif^{70,72}, majorer la production de radicaux libres oxygénés⁷³, altérer la fonction endothéliale^{72,73}, et augmenter l'activité apoptotique⁷¹.

2.5. Deuxième travail de recherche effectué dans le cadre de la thèse: Impact of post-procedural glycemic variability on cardiovascular morbidity and mortality after transcatheter aortic valve implantation

2.5.1. Présentation de l'étude et des résultats principaux

L'impact délétère de la variabilité glycémique sur la morbidité et la mortalité des patients en état critique a été rapporté à plusieurs reprises au cours des dernières années dans différentes populations de soins intensifs. Indépendamment de la qualité du contrôle glycémique, la variabilité glycémique a également été associée à une altération du pronostic après chirurgie de pontage coronaire⁶⁹. Des données contradictoires existent cependant, puisque cette association statistique n'a pas été retrouvée par les mêmes auteurs dans une population de patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire exclusif⁷⁴. Cette discordance pourrait être expliquée par la moindre incidence des comorbidités cardiovasculaires d'une part, et par le caractère moins invasif de la procédure chirurgicale d'autre part, dans la population de patients opérés d'un remplacement valvulaire par rapport à ceux bénéficiant d'un pontage coronaire.

La *transcatheter aortic valve implantation* (TAVI) est une procédure mini-invasive de remplacement valvulaire aortique de développement récent, proposée aux patients présentant un risque opératoire élevé, et notamment, de lourdes comorbidités cardiovasculaires. Récemment, Giannini et al. ont rapporté un risque accru d'insuffisance rénale aiguë et de décès après TAVI en cas d'hyperglycémie de stress⁷⁵. Cependant, il n'existe actuellement aucune donnée permettant d'estimer l'impact potentiel de la variabilité glycémique sur le pronostic des patients opérés de TAVI.

À partir des données des patients inclus dans les registres FRANCE et FRANCE-2 au CHU de Besançon, l'hypothèse d'une association statistique entre la variabilité glycémique et le risque de complication cardiovasculaire majeure (*Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE) après TAVI a été testée.

Le paramètre utilisé pour évaluer la variabilité glycémique était la moyenne du delta de différence entre la valeur maximale et la valeur minimale de glycémie mesurée chaque jour (mean daily δ blood glucose, M δ BG). Les MACE considérés étaient : le décès, l'infarctus cérébral, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque aiguë et les troubles du rythme ventriculaires graves. L'incidence des MACE était mesurée au cours des 30 premiers jours suivants la réalisation de la procédure de TAVI.

Les résultats principaux de l'étude sont :

- les données de 160 patients ont été analysées
- 36 (22%) patients ont présenté au moins 1 MACE au cours des 30 premiers jours suivant la réalisation de la procédure de TAVI
- la valeur de M δ BG était significativement plus élevée chez les patients ayant présenté au moins 1 MACE au cours des 30 premiers jours suivant la réalisation de la procédure de TAVI (5,4 [4,1-7,7] versus 4,0 [2,9-5,3] mmol.l⁻¹, p = 0,001)
- en analyse multivariée, M δ BG était associée à un risque accru de MACE (odds ratio [intervalle de confiance à 95%] = 1,83 [1,19 – 2,83], p = 0,006)

2.5.2. Communication des résultats de l'étude

Impact of post-procedural glycemic variability on cardiovascular morbidity and mortality after transcatheter aortic valve implantation

Besch G., Pili-Floury S., Morel C., Meneveau N., Flicoteaux G., Salomon du Mont L., Perrotti A., Schiele F., Gilard M., Samain E., Chopard R.

Submitted

Manuscript Number:

Title: Impact of post-procedural glycemic variability on cardiovascular morbidity and mortality after transcatheter aortic valve implantation.

Article Type: Full Length Article

Keywords: TAVI; blood glucose; adverse event; aortic disease

Corresponding Author: Professor Emmanuel SAMAIN, M.D., PhD

Corresponding Author's Institution: Centre Hospitalier Universitaire de Besançon

First Author: Guillaume Besch, M.D.

Order of Authors: Guillaume Besch, M.D.; Sebastien Pili-Floury, M.D., PhD; Caroline Morel, M.D.; Martine Gilard, M.D., PhD; Guillaume Flicoteaux, M.D.; Lucie Salomon du Mont, M.D.; Andrea Perrotti, M.D., PhD; Nicolas Meneveau, M.D., PhD; Sidney Chocron, M.D., PhD; François Schiele, M.D., PhD; Hervé Le Breton, M.D., PhD; Emmanuel SAMAIN, M.D., PhD; Romain Chopard, M.D., PhD

Abstract: Glycemic variability is associated with worse outcomes after cardiac surgery, but the prognosis value of early glycemic variability after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is not known. This study was therefore designed to analyze the independent prognosis significance of post-procedural glycemic variability within 30 days after TAVI. A post-hoc analysis of patients from our center included in the FRANCE and FRANCE-2 registries was conducted. Post-procedural glycemic variability was assessed by calculating the mean daily \square blood glucose during the first 2 days after TAVI. Major complications within 30 days after TAVI were death, stroke, myocardial infarction, acute heart failure and life-threatening cardiac arrhythmias. We analyzed 160 patients (age (median [interquartile] = 84 [80-88] years; diabetes mellitus (n) = 41 (26%) patients; logistic Euroscore = 20 [12-32]). The median value of mean daily \square blood glucose was 4.3 mmol.l-1. The rate of major complications within 30 days after TAVI among patients with the lowest quartile of glycemic variability was 13 %, increasing from 12%, to 25%, and 39% in the second, third, and fourth quartiles, respectively (p = 0.01). In multivariate analysis, glycemic variability was independently associated with an increased risk of major complications within 30 days after TAVI (odds ratio [95% CI] = 1.83 [1.19 - 2.83]]; p = 0.006). This study showed that post-procedural glycemic variability was associated with an increased risk of major complications within 30 days after TAVI.

Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine



Head of Department

Prof Emmanuel Samain, MD, PhD

Prof. William C. Roberts,
Editor-in-Chief,
American Journal of Cardiology
Baylor University Medical Center,
Dallas, Texas, USA

October the 4th, 2017

Dear Editor-in-Chief,

On behalf of my co-authors, please find enclosed our manuscript entitled: “**Impact of post-procedural glycemic variability on cardiovascular morbidity and mortality after transcatheter aortic valve implantation**”, which we would like to submit for consideration as an original article in the ***American Journal of Cardiology***.

This study assessed for the first time the relationship between early post-procedural glycemic variability and patient outcomes after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). We analyzed data from 160 patients included in the FRANCE and FRANCE-2 registries at our institution. The results showed that glycemic variability observed in the first two days after TAVI was an independent predictor of major adverse events, including death, cardiac and cerebral complications, within the first month after the procedure. This suggested that it could be useful to control glycemic variability as part of post-procedure blood glucose management.

Ethics:

The present study was conducted in accordance with French bioethics law (Art. L. 1121-1 of the law no. 2004-806, August 9th, 2004) and with the ethical standards set forth in the Helsinki Declaration of 1975. It has been approved by the Institutional Review Board of the French Society of Thoracic and Cardio-Vascular Surgery (no. CERC-SFCTCV-2016-2-17-17-18-2-BEGu, Chairperson Prof Jean Louis de Brux, MD, PhD) on March 12th, 2016. It has been registered on www.clinicaltrials.gov (Identifier: NCT02726958) on March 30th, 2016.

Manuscript preparation:

The enclosed manuscript is not part of a larger whole. The material included in this study has not been previously published in whole or in part elsewhere.

All authors listed on the title page attest to the validity and legitimacy of the data and agree with the analysis and the conclusion reached in the manuscript. All authors fulfill the criteria for authorship including substantial participation in the conception and design of the work, execution of the work, analysis of the data, contribution of methodological expertise, and contribution to the writing of the

Prof Emmanuel SAMAIN, Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine,
University Hospital of Besançon, 3 Bvd Alexander Fleming, F-25000 Besançon

Tel: +33 3 81 66 85 79 ; Fax: +33 3 81 66 90 14 ; e-mail: e1samain@chu-besancon.fr ; emmanuel.samain@univ-fcomte.fr

Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine



Head of Department

Prof Emmanuel Samain, MD, PhD

manuscript. All authors approve the final version of the manuscript, and agree to its submission to the *American Journal of Cardiology*.

Hervé Le Breton has received speaker fees from Edward Lifesciences. Nicolas Meneveau receives consultant fees from Edward Lifesciences. Guillaume Besch, Sebastien Pili-Floury, Caroline Morel, Martine Gilard, Guillaume Flicoteaux, Lucie Salomon du Mont, Andrea Perrotti, Sidney Chocron, François Schiele, Emmanuel Samain, and Romain Chopard have any conflict of interest to declare.

None of the authors listed on the title page are NIH employees.

The manuscript was prepared in accordance with the most recent Guide to Authors. . All authors accept that the manuscript under submission becomes the property of the Publisher of the *American Journal of Cardiology*. The authors accept elimination of one or more figures or tables, or deletion of a portion of the text of the manuscript, as suggested by the Editor-in-Chief.

The manuscript was screened for plagiarism against previously published works using www.grammarly.com, on August the 14th, 2017.

Corresponding author:

Please, address correspondence and requests for reprints to:

Prof Emmanuel Samain, MD, PhD

Phone number: (+33) 3 81 668 579; Fax number: (+33) 3 81 669 014

E-mail address: emmanuel.samain@univ-fcomte.fr

Mailing address: Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital of Besancon, 3 Bvd Alexander Fleming, F-25000 Besancon, France

We look forward to hearing from you soon,

Yours sincerely,

Emmanuel Samain, MD, PhD

Prof Emmanuel SAMAIN, Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine,
University Hospital of Besancon, 3 Bvd Alexander Fleming, F-25000 Besancon

Tel: +33 3 81 66 85 79; Fax: +33 3 81 66 90 14; e-mail: e1samain@chu-besancon.fr; emmanuel.samain@univ-fcomte.fr

Title: Impact of post-procedural glycemic variability on cardiovascular morbidity and mortality after transcatheter aortic valve implantation.

Authors: Guillaume Besch, MD ^{a,b}, Sebastien Pili-Floury, MD, PhD ^{a,b}, Caroline Morel, MD ^a, Martine Gilard, MD, PhD ^c, Guillaume Flicoteaux, MD ^a, Lucie Salomon du Mont, MD ^{b,d}, Andrea Perrotti, MD, PhD ^{b,e}, Nicolas Meneveau, MD, PhD ^{b,f}, Sidney Chocron, MD, PhD ^{b,e}, François Schiele, MD, PhD ^{b,f}, Hervé Le Breton, MD, PhD ^{g,h,i}, Emmanuel Samain, MD, PhD ^{a,b}, Romain Chopard, MD, PhD ^{b,c}

Author Affiliations: **a.** Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital of Besancon, 3 Boulevard Alexander Fleming, 25000 Besancon, France; **b.** EA 3920, Univ. Bourgogne Franche-Comte, 19 rue Ambroise Paré, 25000 Besancon, France; **c.** Department of Cardiology, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Brest, Boulevard Tanguy Prigent, 29609 Brest, France; **d.** Department of Vascular Surgery, University Hospital of Besancon, 3 Boulevard Alexander Fleming, 25000 Besancon, France; **e.** Department of Cardiothoracic Surgery, University Hospital of Besancon, 3 Boulevard Alexander Fleming, 25000 Besancon, France; **f.** Department of Cardiology, University Hospital of Besancon, 3 Boulevard Alexander Fleming, 25000 Besancon, France; **g.** CHU Rennes, Service de Cardiologie et Maladies Vasculaires, 35000 Rennes, France; **h.** Université de Rennes 1, LTSI, 35000 Rennes, France; **i.** INSERM U1099, 35000 Rennes, France;

Funding Statement: The work was not supported by any official funding or grant. The financial cost of the study was equally supported by the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine and Department of Cardiology, University Hospital of Besancon, 3 Boulevard Alexander Fleming, 25000 Besancon, France.

Conflict of interest: none

Short Title: Glycemic variability and TAVI

Corresponding Author: Prof Emmanuel Samain, MD, PhD

Phone number: +33 3 81 668 579

Fax number: +33 3 81 669 014

E-mail: emmanuel.samain@univ-fcomte.fr

Mailing address: Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital of
Besancon, 3 bvd Alexander Fleming, F-25000 Besancon, France

Abstract

Glycemic variability is associated with worse outcomes after cardiac surgery, but the prognosis value of early glycemic variability after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is not known. This study was therefore designed to analyze the independent prognosis significance of post-procedural glycemic variability within 30 days after TAVI. A post-hoc analysis of patients from our center included in the FRANCE and FRANCE-2 registries was conducted. Post-procedural glycemic variability was assessed by calculating the mean daily δ blood glucose during the first 2 days after TAVI. Major complications within 30 days after TAVI were death, stroke, myocardial infarction, acute heart failure and life-threatening cardiac arrhythmias. We analyzed 160 patients (age (median [interquartile]) = 84 [80-88] years; diabetes mellitus (n) = 41 (26%) patients; logistic Euroscore = 20 [12-32]). The median value of mean daily δ blood glucose was 4.3 mmol.l⁻¹. The rate of major complications within 30 days after TAVI among patients with the lowest quartile of glycemic variability was 13 %, increasing from 12%, to 25%, and 39% in the second, third, and fourth quartiles, respectively (p = 0.01). In multivariate analysis, glycemic variability was independently associated with an increased risk of major complications within 30 days after TAVI (odds ratio [95% CI] = 1.83 [1.19 – 2.83]); p = 0.006). This study showed that post-procedural glycemic variability was associated with an increased risk of major complications within 30 days after TAVI.

Key words: aortic disease, TAVI, blood glucose, adverse event

Several studies conducted in critically ill patients, both medical and surgical, have reported that glycemic variability, defined as the degree of blood glucose level excursion over time, is associated with an increase in intensive care unit (ICU) and in-hospital mortality.¹⁻³ In cardiac surgery patients, Subramaniam et al. recently reported that glycemic variability was associated with severe postoperative complications, regardless of the quality of blood glucose control obtained during the perioperative period.⁴ Glycemic variability was also reported to be a significant predictor of the length ICU stay, and acute kidney injury after cardiac surgery.⁵ The mechanisms underlying the deleterious effect of glycemic variability include increased oxidative stress and endothelial dysfunction, and cell apoptosis.⁶⁻⁸

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has emerged as a viable alternative to surgical aortic valve repair for patients with severe symptomatic aortic stenosis who are not suitable candidates for surgery.⁹⁻¹² Although TAVI is not considered as a major surgical procedure, high post-procedure morbidity and mortality have been reported, mainly explained by the severe comorbidities presented by these patients.¹³⁻¹⁵ Although patient outcome after TAVI was not found to be different in diabetic and non-diabetic patients,¹⁶⁻¹⁸ Giannini et al.¹⁹ have recently suggested that post-procedural acute hyperglycemia increased the risk of acute kidney injury and was associated with a higher mortality after TAVI. The link between post-procedural glycemic variability and outcome after TAVI has never been investigated. The purpose of this study was therefore to investigate whether glycemic variability is associated with an increased risk of major se events within 30 days after TAVI.

Methods

We conducted a *posthoc* analysis of a subgroup of patients included between February 2009 and June 2012 at our institution in the multicenter FRANCE or the FRANCE-2 registries.^{20,21} Inclusion criteria for the registries were: 1) severe aortic stenosis, defined as an aortic valve area of $< 0.8 \text{ cm}^2$, a mean aortic-valve gradient $\geq 40 \text{ mmHg}$, or a peak aortic jet velocity $\geq 4.0 \text{ m}\cdot\text{sec}^{-1}$; 2) New York Heart Association (NYHA) class II, III, or IV symptoms ; 3) non-eligibility for aortic surgery; and 4) aortic valve repair using TAVI. Eligibility of the patients for TAVI was assessed by a multidisciplinary team on the basis of clinical evaluation, echocardiography, coronary angiographic assessment and thoracic and abdominal CT scanner. Patients admitted after undergoing TAVI who suffered a major complication within the first 48 hours after TAVI were excluded from the analysis.

The registries were approved by the Institutional Review Board of the French Ministry of Health. All patients provided written informed consent to have their data included in the registries. The present study was conducted in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association forth in the Helsinki Declaration of 1975 and with French bioethics law (Art. L. 1121-1 of the law no. 2004-806, August 9th, 2004). It has been approved by the Institutional Review Board of the French Society of Thoracic and Cardio-Vascular Surgery (no. CERC-SFCTCV-2016-2-17-17-18-2-BEGu, Chairperson Prof Jean Louis de Brux, MD, PhD) on March 12th, 2016. It has been registered on www.clinicaltrials.gov (Identifier: NCT02726958) on March 30th, 2016.

Two TAVI devices that were commercially available at the initiation of the registries were used, namely the self-expandable Medtronic CoreValve (Medtronic, Inc., Minneapolis, Minnesota, USA) and the balloon-expandable Edwards SAPIEN (Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA). The choice of the route of implantation and the anesthetic protocol (local or general anesthesia) was left at the discretion of the physicians in charge of the patient. At the end of the procedure, all patients were admitted to the cardiac surgery ICU.

Blood glucose management during and after the procedure was performed in accordance with the insulin therapy protocol used in the Cardiac Surgery ICU. This insulin protocol is based on that of Goldberg et al.,²² and has been previously published elsewhere.²³ Briefly, the protocol used 3 parameters to adjust the rate of insulin infusion: the current blood glucose value, the previous blood glucose value and the current rate of insulin infusion. All blood glucose values were obtained from glucose meter readings (Optium Xceed™, Abbott Diabetes Care Ltd., Witney, UK) measured from an arterial blood sample taken from the indwelling arterial catheter used in for the continuous invasive monitoring of arterial pressure. The blood glucose monitoring started on arrival in the operating room and blood glucose was checked hourly until a stable blood glucose level, defined as 3 consecutive blood glucose values within the target range, was obtained. Hourly blood glucose measurement could be resumed if any of the following occurred: change in the rate of insulin infusion, change in clinical condition, initiation or cessation of vasopressor therapy or renal replacement therapy. The intravenous insulin infusion was replaced by subcutaneous insulin as soon as postoperative oral feeding was initiated. The application of the insulin therapy protocol was managed by the nurses, and the medical team was consulted in case of severe hypoglycemia, uncontrolled hyperglycemia despite infusion of high doses of insulin, and to prescribe the transition to subcutaneous insulin when necessary.

Baseline characteristics of patients and perioperative outcome data within 30 days after TAVI were extracted from the FRANCE and FRANCE-2 registries.^{20,21} Blood glucose values and insulin infusion rates from arrival in the operating room to the first 48 hours after TAVI were extracted from the nurse sheets. For each patient, the number of blood glucose measurements performed, the average blood glucose value, and the percentage of blood glucose value within the range of 4.4-8.2 mmol.l⁻¹ were recorded during the first 48 hours after TAVI. Glycemic variability was assessed using the following parameters: 1) mean daily δ blood glucose, defined as the mean of the daily difference between the maximal and the minimal blood glucose value;³ 2) SD of blood glucose, defined as the SD of all blood glucose readings in a

patient within the first 48 hours after the procedure; and 3) the coefficient of variability of blood glucose level, expressed in percentage, defined as the ratio of the SD of blood glucose to the average of all blood glucose values * 100. The rate of moderate (defined as a blood glucose < 3.8 mmol.l⁻¹) or severe (blood glucose < 2.2 mmol. l⁻¹) hypoglycemia,²⁴ and the rate of hyperglycemia, defined as 2 consecutive blood glucose values ≥ 8.2 mmol.l⁻¹ were also recorded.¹⁹

The primary endpoint was the rate of post-procedural major adverse events (MAEs) occurring between the 3rd and the 30th day after TAVI. This composite endpoint included death from all causes, stroke, myocardial infarction, acute heart failure, and life-threatening ventricular arrhythmias, according to the Valve Academic Research Consortium (VARC) criteria.²⁵ Secondary endpoints were: 1) the rate of each event composing the primary outcome, occurring during the same period; 2) the rate of the following complications: pulmonary embolism, post-procedural atrial fibrillation, pericardial tamponade, respiratory failure requiring mechanical ventilation, and acute renal failure (graded according to the Acute Kidney Injury Network classification²⁶); and 3) the length of stay in the Cardiac Surgery ICU.

The Shapiro-Wilk test was used to check whether quantitative data were normally distributed or not. Normally distributed data are presented as mean ± SD, non-normally distributed data as median [interquartile range], and qualitative data as number of patients (percentage). Comparisons between patients with and without at least one post-procedural MAE were performed using the Student *t*-test and the Mann-Whitney *U*-test for normally and non-normally distributed quantitative variables, respectively, and using the Chi-square test for qualitative variables. Stepwise logistic regression was performed to model the risk of post-procedural MAE and included variables with a p-value of < 0.20 by univariate analysis comparing patients with and without post-procedural MAE. Discrimination and calibration of the model were tested respectively using the c-statistic and the Hosmer-Lemeshow test. Statistical analyses were performed using SAS 9.4 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). All p-values are two-sided and p < 0.05 was considered statistically significant.

Results

During the study period, a total of 180 patients were included in the FRANCE or FRANCE-2 registries in our center, and 160 patients were analyzed in the present study. A flowchart of the study population is given in Figure 1. The demographic characteristics of the study population are detailed in Table 1. TAVI was performed via femoral route in 85 (53%) patients. A balloon-expandable valve was implanted in 148 (92%) patients. The primary endpoint occurred in 36 (22%) patients. Nine (6%) patients had 2 or more post-procedural MAEs. Baseline characteristics did not significantly differ between those who suffered a MAE and those who did not (Table 1). The rates of each event composing the primary outcome and of other complications (secondary outcomes) are given in Table 2. The length of stay in the Cardiac Surgery ICU was significantly higher in patients with post-procedural MAE versus those without (4[2-6] vs 2 [1-3] days, $p < 0.001$).

Parameters related to blood glucose control within the first 48 hours after TAVI are presented in Table 2. The average blood glucose level, the percentage of blood glucose values within the target range of 4.4-8.2 mmol.l⁻¹ and the rate of hyperglycemia or severe hypoglycemia were not different between patients who underwent post-procedural MAE and those who did not (Table 3).

The glycemic variability, as assessed using mean daily δ blood glucose, SD of blood glucose or coefficient of variability, was significantly higher in patients with post-procedural MAE (Table 3). The proportion of major complication within 30 days after TAVI significantly increased for each quartile of the mean daily δ blood glucose (Figure 2). The mean daily δ blood glucose did not significantly differ in patients presenting post-procedural atrial fibrillation (4.2 [3.0-5.7] vs 4.3 [2.9-5.8] mmol.l⁻¹, $p=0.93$) and in patients suffering from acute renal failure (4.1 [2.5-5.8] vs 4.4 [3.2-5.7] mmol.l⁻¹, $p=0.34$) within 30 days after TAVI.

By logistic regression, mean daily δ blood glucose was associated with an increased risk of post-procedural MAE within 30 days after TAVI (odds ratio [95% confidence interval] per quartile: 1.83 [1.19 – 2.83]; $p = 0.006$) (Table 4).

Discussion

Our results suggest that early post-procedural glycemic variability is an independent risk factor for major complications within 30 days after TAVI. In contrast, the average blood glucose value and the rate of hyperglycemic episodes within the first 2 days post-procedure were not found to be related to outcome.

Post-procedural blood glucose dysregulation has previously been reported to be frequent after TAVI.¹⁶ Giannini et al.¹⁹ showed that post-procedural hyperglycemia, defined as 2 consecutive blood glucose levels > 8.2 mmol.l⁻¹ in the 72-hour period following TAVI, was observed in nearly two thirds of patients. In their study, hyperglycemia was associated with higher in-hospital mortality and higher incidence of acute renal failure.¹⁹

The impact of glycemic variability on patient outcome has been studied in various clinical situations. In diabetic patients, epidemiological evidence suggested that wide daily variations in blood glucose levels were associated with poor long term outcome. In critically ill patients, admitted to the ICU for various causes including severe sepsis, both elevated average blood glucose levels and high glycemic variability during the ICU stay were independently associated with ICU- and in-hospital mortality.^{2,3,27,28} After cardiac surgery, some studies reported that glycemic variability was also an important predictor of postoperative mortality and major morbidities.^{1,5} However, cardiac surgery patients are a heterogeneous population, who suffer from different cardiac diseases and co-morbidities and undergo different type of surgeries. Thus, they may be not affected to the same extent by perioperative blood glucose dysregulation. In this regard, Subramanian et al. investigated the relationship between glycemic variability and outcome in two different populations of cardiac surgery patients.^{4,29} First, after CABG, the authors found that higher glycemic variability, assessed using the coefficient of variability, was associated with poor postoperative outcome.⁴ In contrast, no relationship between glycemic variability and mortality or major complications within 30 days was found after isolated aortic valve surgical repair

for aortic stenosis.²⁹ The comparison of these results and ours suggests that several differences may exist between surgical aortic valve repair and TAVI, and warrant further analysis. First, TAVI patients included in the FRANCE and FRANCE-2 registries in our centre were older (84 [80-88] versus 67 [57-76] years), and had more associated co morbidities than patients who underwent cardiac surgery in the study by Bardia et al.^{20,21,29} As a consequence, and despite the less invasive procedure, the rate of MAEs was higher after TAVI than after surgical valve replacement. This is in accordance with previously published data evaluating patient outcome after TAVI.^{15,20,30} Second, postoperative blood glucose showed less variation in the study by Bardia et al. than in ours.²⁹ This may be related to differences in patient case-mix or in the way blood glucose was managed postoperatively. It should be outlined that we observed a lower rate of MAEs among patients in the first quartile of glycemic variability, and increasing rates across the second and third quartiles, up to 44 % in the fourth quartile of glycemic variability. This is in accordance with the results of Krinsley et al. showing a link between the amplitude of blood glucose variations and outcome in ICU patients.²⁷ Lastly, recordings of blood glucose levels were limited to the first postoperative day in the study by Bardia et al., and evolution of glycemic variability on postoperative day 2 was not known.²⁹

Glycemic variability was previously reported to be associated with an increased risk of acute kidney injury after cardiac surgery.^{1,5} After TAVI, post-procedural acute renal failure was found to be more frequent in patients with severe hyperglycemia within the first 72 hours post-procedure.¹⁹ In our study, a trend between the rate of acute kidney injury and glycemic variability was found, but the difference did not reach statistical significance. This may be explained by a lack of power of the study. The link between glycemic variability and renal failure after TAVI deserves further investigation.

Several parameters have been proposed to characterize glycemic variability, but no gold standard has emerged from previous studies.³¹ The hyperglycemic index,³² the hypoglycemic index, the glycemic penalty index,³³ or the jack-knife approximate entropy³ are well-adapted to quantify glycemic variability over a long period of time in diabetic patients, as they require consideration of a time series comprising a

large number of blood glucose measurements. In our study, we used three parameters, namely the standard deviation of blood glucose value,³² the coefficient of variability of blood glucose,³³ and the mean daily δ blood glucose,³ all previously described to assess glycemic variability in the perioperative period or in ICU patients. All 3 parameters were significantly higher in patients who presented a MAE after TAVI. We chose to include the mean daily δ blood glucose in the logistic regression model since the p-value for this parameter in the univariate analysis was the lowest among the different glycemic parameters examined.

The present study has several limitations. First, it was a single center study with a relatively small sample size. However, the baseline characteristics of the patients, the rate of complications and the mortality observed in this cohort were similar to the data reported in the entire cohort of the FRANCE and FRANCE-2 registries.^{20,21} Moreover, the values of the parameters used to assess glycemic variability observed in our cohort were similar to those reported in previously published studies.^{3,5} Second, we used a composite parameter as primary outcome in order to increase the power of the study. The choice of the events defining the primary outcome was based on their common potential impact on the prognosis of these patients.

In summary, post procedural glycemic variability was shown in this study to be associated with an increased risk of major adverse events within 30 days after TAVI. Glycemic variability could be a new dimension in the management of blood glucose after TAVI, but further investigated is warranted to assess whether the risk can be restored to normal by preventing wide variations in early post-procedure glucose levels.

Acknowledgment:

The authors wish to acknowledge Mrs Fiona Ecarnot for her editorial assistance in manuscript preparation. She gave written permission to be acknowledged in the manuscript.

References

1. Duncan AE, Abd-Elseyed A, Maheshwari A, Xu M, Soltesz E, Koch CG. Role of intraoperative and postoperative blood glucose concentrations in predicting outcomes after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2010;112:860-871
2. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006;105:244-252
3. 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;38:1021-1029
4. Subramaniam B, Lerner A, Novack V, Khabbaz K, Paryente-Wiesmann M, Hess P, Talmor D. Increased glycemic variability in patients with elevated preoperative HbA1C predicts adverse outcomes following coronary artery bypass grafting surgery. *Anesth Analg* 2014;118:277-287
5. Bansal B, Carvalho P, Mehta Y, Yadav J, Sharma P, Mithal A, Trehan N. Prognostic significance of glycemic variability after cardiac surgery. *J Diabetes Complications* 2016;30:613-617
6. Ceriello A, Ihnat M. Oxidative stress is, convincingly, the mediator of the dangerous effects of glucose variability. *Diabet Med* 2010;27:968
7. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *Jama* 2006;295:1681-1687
8. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes* 2003;52:2795-2804
9. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J, Jr., Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian

- G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790-1798
10. Codner P, Orvin K, Assali A, Sharony R, Vaknin-Assa H, Shapira Y, Schwartzberg S, Bental T, Sagie A, Kornowski R. Long-Term Outcomes for Patients With Severe Symptomatic Aortic Stenosis Treated With Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 2015;116:1391-1398
 11. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-1607
 12. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-2198
 13. Wenaweser P, Pilgrim T, Roth N, Kadner A, Stortecky S, Kalesan B, Meuli F, Bullesfeld L, Khattab AA, Huber C, Eberle B, Erdos G, Meier B, Juni P, Carrel T, Windecker S. Clinical outcome and predictors for adverse events after transcatheter aortic valve implantation with the use of different devices and access routes. *Am Heart J* 2011;161:1114-1124
 14. Wendler O, Walther T, Nataf P, Rubino P, Schroefel H, Thielmann M, Treede H, Thomas M. Trans-apical aortic valve implantation: univariate and multivariate analyses of the early results from the SOURCE registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:119-127
 15. Muralidharan A, Thiagarajan K, Van Ham R, Gleason TG, Mulukutla S, Schindler JT, Jeevanantham V, Thirumala PD. Meta-Analysis of Perioperative Stroke and Mortality in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 2016;118:1031-1045

16. Sun Y, Liu X, He Y, Tang M, Zhu Q, Xu X, Guo D, Shi K, Hu P, Wang L, Kong H, Jiang J, Lin X, Xu Q, Gao F, Wang J. Meta-Analysis of Impact of Diabetes Mellitus on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 2017;119:623-629
17. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mangat G, Maeno Y, Kazuno Y, Takahashi N, Kawamori H, Cheng W, Makkar RR. Impact of Diabetes Mellitus on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 2016;117:1636-1642
18. Chorin E, Finkelstein A, Banai S, Aviram G, Barkagan M, Barak L, Keren G, Steinvil A. Impact of Diabetes Mellitus and Hemoglobin A1C on Outcome After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 2015;116:1898-1903
19. Giannini F, Latib A, Jabbour RJ, Ruparelia N, Aurelio A, Ancona MB, Figini F, Mangieri A, Regazzoli D, Tanaka A, Montalto C, Azzalini L, Monaco F, Agricola E, Chieffo A, Montorfano M, Alfieri O, Colombo A. Impact of post-procedural hyperglycemia on acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol* 2016;221:892-897
20. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, Iung B, Donzeau-Gouge P, Tribouilloy C, Debrux JL, Pavie A, Gueret P. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J* 2011;32:191-197
21. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, Leguerrier A, Lievre M, Prat A, Teiger E, Lefevre T, Himbert D, Tchetché D, Carrie D, Albat B, Cribier A, Rioufol G, Sudre A, Blanchard D, Collet F, Dos Santos P, Meneveau N, Tirouvanziam A, Caussin C, Guyon P, Boschat J, Le Breton H, Collart F, Houel R, Delpine S, Souteyrand G, Favereau X, Ohlmann P, Doisy V, Grollier G, Gommeaux A, Claudel JP, Bourlon F, Bertrand B, Van Belle E, Laskar M. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med* 2012;366:1705-1715

22. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, Lee SL, Dziura JD, Inzucchi SE. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004;27:461-467
23. Studer C, Sankou W, Penfornis A, Pili-Floury S, Puyraveau M, Cordier A, Etievent JP, Samain E. Efficacy and safety of an insulin infusion protocol during and after cardiac surgery. *Diabetes Metab* 2010;36:71-78
24. Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, Mitchell I, Foster D, Dhingra V, Henderson WR, Ronco JJ, Bellomo R, Cook D, McDonald E, Dodek P, Hebert PC, Heyland DK, Robinson BG. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012;367:1108-1118
25. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodes-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J* 2012;33:2403-2418
26. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J* 2013;6:8-14
27. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36:3008-3013
28. Ali NA, O'Brien JM, Jr., Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, Connors AF, Jr., Preiser JC. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2008;36:2316-2321
29. Bardia A, Khabbaz K, Mueller A, Mathur P, Novack V, Talmor D, Subramaniam B. The Association Between Preoperative Hemoglobin A1C and Postoperative Glycemic Variability on 30-Day Major Adverse Outcomes Following Isolated Cardiac Valvular Surgery. *Anesth Analg* 2017;124:16-22

30. Gaglia MA, Jr., Lipinski MJ, Torguson R, Gai J, Ben-Dor I, Bernardo NL, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Comparison in Men Versus Women of Co-morbidities, Complications, and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation for Severe Aortic Stenosis. *Am J Cardiol* 2016;118:1692-1697
31. Standl E, Schnell O, Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and glycemic variability: should we care? *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 2:S120-127
32. Vogelzang M, van der Horst IC, Nijsten MW. Hyperglycaemic index as a tool to assess glucose control: a retrospective study. *Crit Care* 2004;8:R122-127
33. Van Herpe T, De Brabanter J, Beullens M, De Moor B, Van den Berghe G. Glycemic penalty index for adequately assessing and comparing different blood glucose control algorithms. *Crit Care* 2008;12:R24

Figure legends

Figure 1. Flow chart of study population. *CSICU: cardiac surgery intensive care unit. [§]TAVI: transcatheter aortic valve implantation.

Figure 2. Proportion of major adverse events (MAE) within 30 days after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) by quartile of the mean daily δ blood glucose (M δ BG).

Table 1. Baseline demographics and patient characteristics, and comparison between baseline variables of patients who underwent or not a post-procedural major adverse event

	All patients (n=160)	MAE - (n=124)	MAE + (n=36)	P value
Age (yr) *	84 [80-88]	84 [81-88]	84 [79-87]	0.56
Male	79 (49)	60 (48)	19 (53)	0.64
Comorbidities				
Smoking	21 (13)	15 (12)	6 (17)	0.57
Dyslipidemia	77 (48)	61 (49)	16 (44)	0.62
Diabetes mellitus	41 (26)	32 (26)	9 (25)	1.00
Oral antidiabetic treatment	23	19	4	
Insulin therapy	19	13	6	
Hypertension	119 (74)	89 (72)	30 (83)	0.16
Obesity (BMI \geq 30 kg.m ⁻²)	25 (16)	23 (19)	2 (6)	0.07
COPD	119 (74)	94 (76)	25 (69)	0.44
Chronic respiratory failure	35 (22)	25 (20)	10 (28)	0.36
Stroke	23 (14)	18 (15)	5 (14)	1.00
Peripheral artery disease	22 (14)	16 (13)	6 (17)	0.59
Coronary artery disease	100 (62)	79 (64)	21 (58)	0.56
Previous CABG	38 (24)	30 (24)	8 (22)	1.00
NYHA class III or IV	95 (59)	69 (56)	26 (72)	0.07
History of fainting	25 (16)	22 (19)	3 (8)	0.21
Pacemaker	23 (14)	16 (13)	7 (19)	0.42
Atrial fibrillation	38 (24)	31 (25)	7 (19)	0.66
Logistic Euroscore (%) *	20 [12-32]	20 [12-30]	26 [14-36]	0.09
STS risk score (%) *	7 [4-11]	6 [4-10]	8 [6-13]	0.08

Baseline eGFR (ml.min ⁻¹ .1.72 m ⁻²) *	42 [30-58]	42 [29-60]	40 [30-46]	0.21
Preoperative blood glucose level (mmol.l ⁻¹)*	5.3 [4.7-6.1]	5.3 [4.6-6.1]	5.2 [4.9-5.7]	0.83
Glycosylated hemoglobin (HbA1c) (%)*	6.0 [5.5-6.8]	6.0 [5.5-6.8]	5.8 [5.5-6.5]	0.55
Left ventricular function				0.60
Good (LVEF ≥ 50%)	108 (68)	86 (70)	22 (61)	
Fair (LVEF 30-49%)	47 (29)	34 (27)	13 (36)	
Poor (LVEF < 30%)	5 (3)	4 (3)	1 (3)	
Mean transaortic gradient (mm Hg)*	49 [40-57]	49 [42-57]	46 [35-57]	0.40

Data are number of patients (percentage). *Data are median [interquartile range].

BMI = body mass index; CABG = coronary artery bypass graft; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; LVEF = left ventricular ejection fraction; MAE = major adverse event; NYHA = New York Heart Association; STS = Society of Thoracic Surgery.

Table 1. Rate of post-procedural major adverse event and other complication complications and comparison between patients who underwent or not a post-procedural major adverse event

	All patients (n=160)
Major adverse event	36 (22)
Death	17 (11)
Myocardial infarction	6 (4)
Stroke	7 (4)
Acute heart failure	12 (7)
Life-threatening cardiac arrhythmia	
Other postoperative complication	60 (37)
Atrial fibrillation	45 (28)
Respiratory failure requiring mechanical ventilation	13 (8)
Acute renal failure	50 (31)
AKIN grade 1	31 (19)
AKIN grade 2	4 (2)
AKIN grade 3	15 (9)

Data are number of patients (percentage).

Major adverse event is a composite endpoint including death from all causes, stroke, myocardial infarction, acute heart failure, and life-threatening ventricular arrhythmias.

AKIN = Acute Kidney Injury Network classification, used for acute renal failure grading.

Table 1. Comparison of blood glucose control parameters within the first 48 after TAVI between patients who underwent or not a post-procedural major adverse event

	MAE- (n=124)	MAE+ (n=36)	P value
Blood glucose control parameters			
Number of blood glucose measurements per patient *	16 [12-19]	18 [14-20]	0.03
Average blood glucose value (mmol.l ⁻¹) *	7.1 [6.6 -7.8]	7.2 [6.5-8.1]	0.54
Percentage of blood glucose values within 4.4-8.2 mmol.l ⁻¹	67 [51-79]	58 [41-75]	0.08
Hyperglycemia [†]	77 (62)	26 (72)	0.26
Moderate hypoglycemia [‡]	20 (16)	9 (25)	0.23
Severe hypoglycemia [§]	3 (2)	2 (6)	0.31
Insulin consumption			
Total dose of insulin infused (IU/l) *	12 [4-19]	13 [3-30]	0.40
Glycemic variability			
Mean daily δ blood glucose (mmol.l ⁻¹) *	4.0 [2.9-5.3]	5.4 [4.1-7.7]	0.001
Standard deviation of blood glucose value (mmol.l ⁻¹) *	1.6 [1.1-2.0]	1.8 [1.5-2.4]	0.01
Coefficient of variability of blood glucose (%) *	22 [17-27]	24 [22-34]	0.007

Data are number of patients (percentage). * Data are median [interquartile range].

MAE = major adverse event

[†] Hyperglycemia was defined as 2 consecutive blood glucose values ≥ 8.2 mmol.l⁻¹.

[‡] Moderate hypoglycemia was defined as a blood glucose value < 3.8 mmol.l⁻¹.

[§] Severe hypoglycemia was defined as a blood glucose value < 2.2 mmol.l⁻¹.

Table 4. Multivariate analysis of factors associated with an increased risk for major adverse event within 30 days after TAVI.

	OR [95% CI]	P value
Mean daily δ blood glucose, per quartile*	1.83 [1.19 – 2.83]	0.006
Quartile 1	1	
Quartile 2	0.94 [0.23 – 3.78]	
Quartile 3	2.00 [0.52 – 7.69]	
Quartile 4	4.98 [1.34 – 18.54]	
Hyperglycemia [†]	0.84 [0.31 - 2.27]	0.73
Logistic EuroSCORE (per % increase)	1.03 [0.99 – 1.06]	0.12
NYHA class III or IV	2.00 [0.83 – 4.81]	0.12
Obesity (BMI \geq 30 kg.m ⁻²)	0.22 [0.05 – 1.05]	0.06
Hypertension	1.64 [0.57 – 4.72]	0.36

*Study population divided into 4 equal groups (quartile of mean daily delta blood glucose) = < 3.0, 3.0-4.3, 4.4-5.7, > 5.7 mmol.l⁻¹.

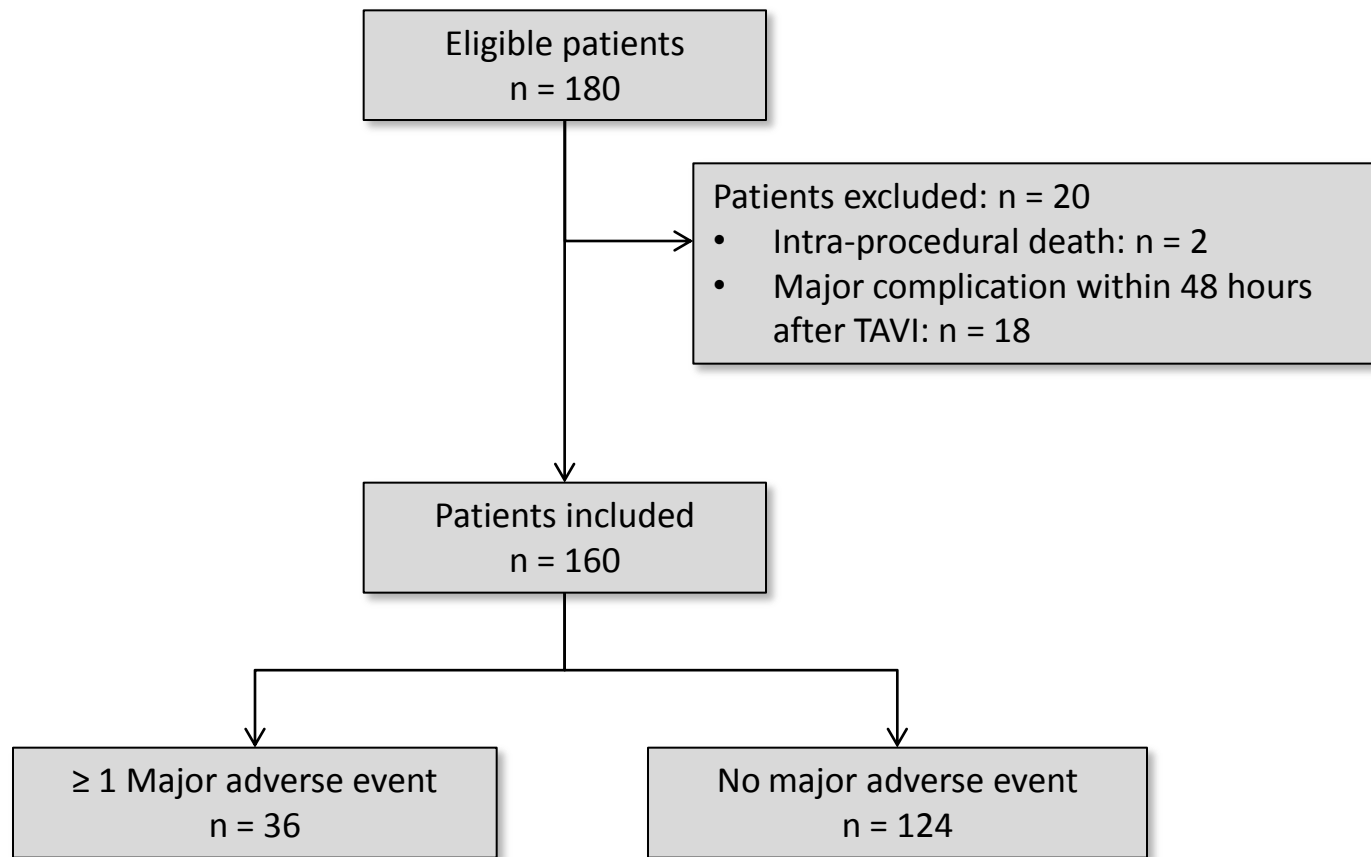
[†] Post-procedural hyperglycemia was defined as 2 consecutive blood glucose values \geq 8.2 mmol.l⁻¹.

BMI = body mass index; NYHA = New York Heart Association; OR [95% CI] = odds ratio [95% confidence interval].

c-statistic: c = 0.749; p = 0.63 for the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test.

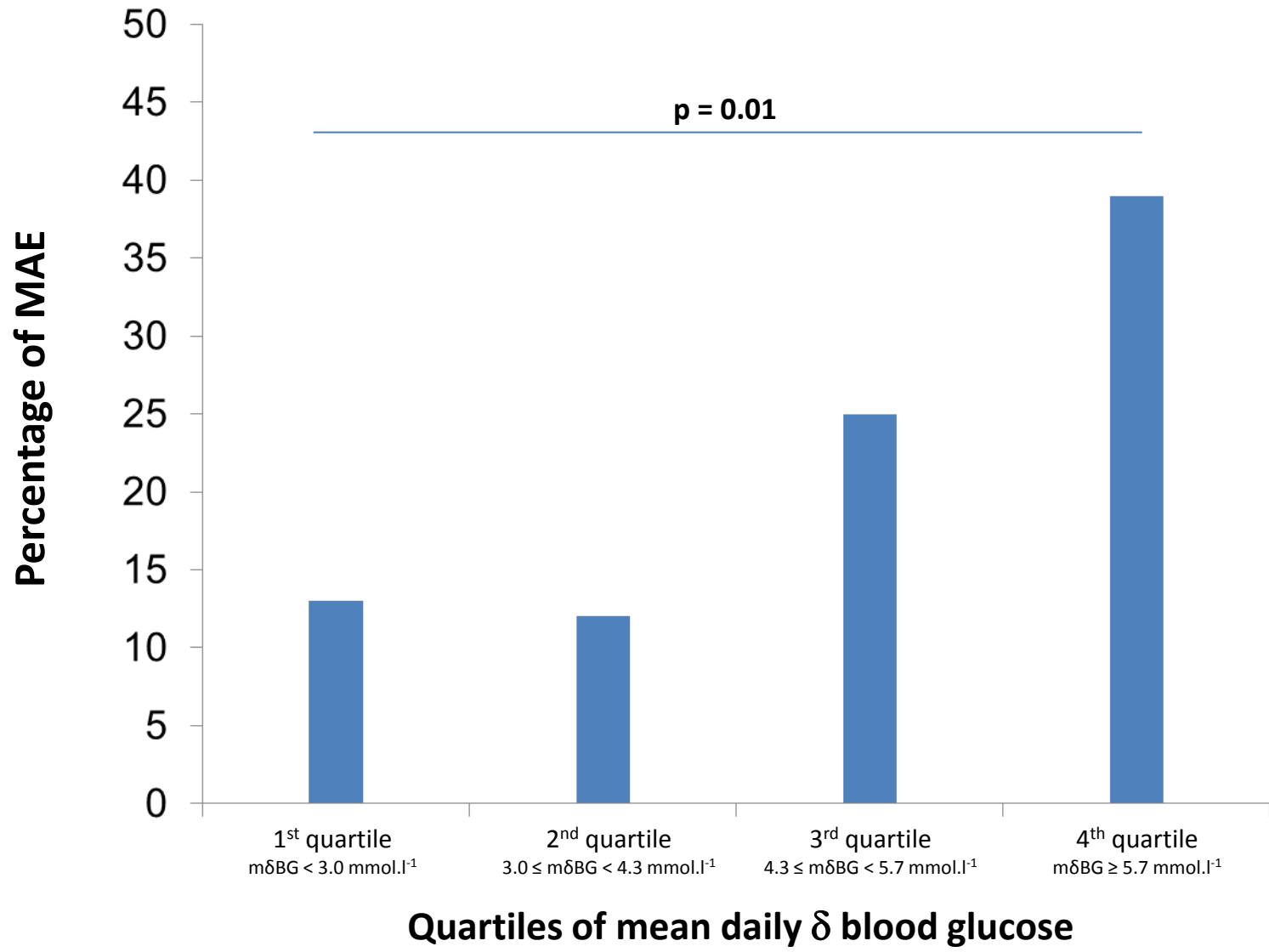
Figure

[Click here to download Figure: Figure 1 PROGLYTAVI 2017 10 03.ppt](#)



Figure

[Click here to download Figure: Figure 2 PROGLYTAVI 2017 10 03.ppt](#)



2.6. Variabilité glycémique et chirurgie cardiaque : discussion et perspectives

2.6.1. Jeûne préopératoire et variabilité glycémique

Alors que le respect d'un jeûne prolongé préopératoire a longtemps été la règle avant une anesthésie générale afin de réduire le risque d'inhalation, la réalisation d'un acte chirurgical dans un contexte métabolique de jeûne majore l'insulino résistance et le catabolisme post-opératoires.

Une modification des pratiques s'est cependant amorcée ces dernières années, préconisant l'ingestion de boissons riches en hydrates de carbone (solutés spécifiques) 2 heures avant une anesthésie générale permettant l'activation préopératoire de la sécrétion d'insuline et une réduction de l'insulino résistance post-opératoire⁷⁶⁻⁸⁰. L'impact de l'ingestion de boissons riches en hydrates de carbone sur la variabilité glycémique post-opératoire n'a cependant pas été étudié. Par ailleurs, la pratique du jeûne préopératoire retardé semble améliorer le métabolisme des cardiomyocytes et exercer un effet cardioprotecteur chez les patients ASA III-IV en chirurgie cardiaque⁸¹.

Le jeûne préopératoire retardé semble ainsi susceptible de réduire l'insulino résistance post-opératoire, et son impact sur la variabilité glycémique mérite d'être évalué dans des études spécifiques.

2.6.2. Analyse des déterminants de la variabilité glycémique des patients en état critique

Si de nombreuses études rapportent l'impact délétère d'une variabilité glycémique importante sur le pronostic de différentes populations de patients en état critique, les déterminants et les mécanismes concourant à un accroissement de la variabilité glycémique n'ont jamais été étudiés.

Il semble que l'importance de la variabilité glycémique soit corrélée à la sévérité du sepsis chez les patients non diabétiques⁸², et que l'amplitude de la variabilité glycémique observée chez les patients diabétiques de type 1 admis en soins intensifs soit supérieure à celle observée chez les patients porteurs d'un diabète de type 2⁸³. Cependant, les mécanismes sous-jacents à ces associations statistiques n'ont pas été élucidés.

À notre connaissance, il n'existe pas de modèle animal reproduisant la variabilité glycémique observée chez les patients en état critique. Le développement et l'analyse d'un tel modèle pourrait permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, afin de réduire la variabilité glycémique et d'améliorer le pronostic des patients pris en charge en soins intensifs et en réanimation.

2.6.3. Variabilité glycémique et modalités du contrôle glycémique

Plusieurs auteurs ont tenté d'identifier quelles modalités de contrôle de la glycémie étaient susceptibles de réduire la variabilité glycémique. Clergeau et al. rapportent que l'utilisation d'un protocole dynamique d'administration intraveineuse d'insuline *versus* un protocole « statique » permet de réduire la variabilité glycémique en soins intensifs⁸⁴. Cependant, l'utilisation d'un protocole dynamique d'insulinothérapie fait partie des standards de soins actuels⁵⁴, et les protocoles statiques devraient être bannis des unités de soins intensifs. Par ailleurs, une réduction de la variabilité

glycémique des patients diabétiques de type 2 admis en réanimation a été observée lors de l'utilisation d'une stratégie libérale (objectif de glycémie : 10-14 mmol.l⁻¹) *versus* standard (objectif de glycémie : 6-10 mmol.l⁻¹) de contrôle de la glycémie⁸⁵. Cependant, la variabilité glycémique dans le groupe stratégie « standard » était particulièrement élevée. De Block et al. suggèrent une variabilité glycémique moindre en utilisant le protocole de d'insulinothérapie de Yale par rapport au protocole de Leuven⁸⁶. Enfin, il semble qu'une stratégie de normoglycémie hyperinsulinémique permette de réduire la variabilité glycémique en chirurgie cardiaque chez les patients non diabétiques⁸⁷.

Cependant, l'ensemble de ces données reste d'un faible niveau de preuve et aucune modalité de contrôle de la glycémie du patient en état critique ne s'est imposée à l'heure actuelle comme référence, permettant d'éviter les conséquences délétères d'une variabilité glycémique excessive.

Sur la base de ce constat, les progrès technologiques effectués dans le monitoring continu de la glycémie offrent la perspective séduisante du développement de systèmes de boucle asservie, permettant une adaptation en temps réel du débit d'insuline aux variations de la glycémie. Deux modalités de mesure continue de la glycémie sont actuellement disponibles au bloc opératoire et pour les patients de soins intensifs et de réanimation : mesure de la glycémie par voie sous-cutanée ou mesure de la glycémie par voie intraveineuse.

L'utilisation de protocole d'insulinothérapie basé sur la mesure continue de la glycémie par voie sous-cutanée permettrait de réduire la charge de soins pour le personnel soignant et les coûts liés aux soins⁸⁸, de diminuer le risque d'hypoglycémie⁸⁹, mais ne semble pas modifier la variabilité glycémique par rapport à un protocole basé sur la mesure discontinue selon les modalités habituelles⁹⁰.

Les moniteurs permettant une mesure continue de la glycémie par voie intraveineuse semblent présenter une précision supérieure à celle des appareils effectuant une mesure par voie sous-cutanée, et présentent l'avantage d'une fréquence de mesure plus élevée (toutes les 1 min versus toutes les 5 min)⁹¹⁻⁹³. Okabayashi et al. ont développé un système de boucle asservie permettant l'adaptation minute par minute du débit d'insuline et des apports en sucre à partir du monitoring continu de la glycémie par voie intraveineuse⁹⁴. L'utilisation du système de boucle asservie chez les patients de soins intensifs permettrait de réduire la charge de travail pour l'équipe soignante⁹⁵, de diminuer le risque d'hypoglycémie et de réduire la variabilité glycémique⁹⁶.

Cependant, si certains appareils permettant le monitoring continu de la glycémie présentent une précision de mesure statistiquement excellente⁹², cette précision reste globalement insuffisante au vu des critères de qualité requis pour la validation des dispositifs par les autorités concernées⁹⁷. La mesure de la glycémie par voie sous-cutanée manque ainsi de précision chez les patients diabétiques⁹⁸. L'imprécision de la mesure de la glycémie par voie sous-cutanée est d'autant plus importante que la variabilité glycémique est marquée et que la glycémie est élevée^{91,99}. Par ailleurs, l'ensemble des appareils permettant le monitoring continu de la glycémie, que ce soit par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse, présente un problème manifeste de fiabilité, conduisant à un taux

d'échecs de mesure élevé⁹¹. Ce manque de précision et de fiabilité pourraient participer à la mauvaise acceptation de ces dispositifs par les équipes infirmières rapportée par certains auteurs⁹⁹.

Il apparaît ainsi indispensable de poursuivre les investigations permettant de garantir la précision et la fiabilité de la mesure continue de la glycémie par voie intraveineuse et sous-cutanée avant d'aller plus avant dans l'élaboration de dispositifs permettant une gestion automatisée et autonome du contrôle glycémique du patient en état critique^{97,100}. Une alternative serait de valider la précision des systèmes de monitoring continu de la glycémie dans la mesure de la tendance temporelle d'évolution de la glycémie, permettant d'envisager des stratégies thérapeutiques mixtes basées à la fois sur la mesure discontinue standard de la glycémie et sur l'utilisation de systèmes de monitoring continu.

3. Alternative à l'insulinothérapie intraveineuse : les incrétines et incrétinomimétiques

3.1. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et analogues de GLP-1

3.1.1. Physiologie de glucagon-like-peptide 1 (GLP-1)

Glucagon-like-peptide 1 (GLP-1) est une hormone sécrétée par les cellules L intestinales entéro endocrines en réponse au passage du bol alimentaire dans le tube digestif. Même si les mécanismes sous-jacents à la sécrétion des incrétines par les cellules L restent mal connus, il semble que la présence de glucose, de produits de la digestion des lipides, et de protéines dans la lumière intestinale provoque une entrée de calcium à l'intérieur des cellules L intestinales via des récepteurs membranaires spécifiques couplés à une protéine G, et une dépolarisation de la membrane cellulaire, aboutissant à la sécrétion de GLP-1¹⁰¹. Outre les éléments issus de l'alimentation, la présence de progestérone ou de sels biliaires dans la lumière intestinale est susceptible de stimuler la sécrétion de GLP-1 par les cellules L intestinales¹⁰¹. Des mécanismes plus complexes neuro-hormonaux pourraient également participer à la régulation de la sécrétion de GLP-1¹⁰¹. Enfin, la sécrétion de GLP-1 est inhibée par la somatostatine¹⁰¹.

GLP-1 agit par le biais d'un récepteur spécifique couplé à une protéine G : le récepteur de GLP-1. Le récepteur de GLP-1 est exprimé de manière ubiquitaire dans les cellules des îlots de Langerhans pancréatiques, les reins, les poumons, le cerveau, le système nerveux périphérique, le tractus gastro-intestinal, et le cœur¹⁰².

Via les récepteurs de GLP-1 localisés sur les cellules a et b des îlots de Langerhans pancréatiques, GLP-1 stimule la sécrétion d'insuline en cas d'hyperglycémie et inhibe la sécrétion de glucagon¹⁰². La particularité de l'action glucorégulatrice de GLP-1 est d'être dépendante du niveau de la glycémie : en cas d'hypoglycémie (glycémie < 70 mg.dl⁻¹), l'action de GLP-1 disparaît, restaurant la sécrétion physiologique de glucagon^{102,103,104}. Par ailleurs, GLP-1 stimule la prolifération et inhibe l'apoptose des cellules b des îlots de Langerhans pancréatiques¹⁰². GLP-1 permet également de ralentir la vidange gastrique, via l'activation du récepteur de GLP-1, par le biais d'une interaction complexe entre système nerveux central et système nerveux périphérique, impliquant le nerf vague¹⁰². Enfin, l'activation des récepteurs de GLP-1 au niveau cérébral pourrait participer à une majoration de la glycogénogénèse hépatique, à une réduction de la production hépatique de glucose et à une réduction de l'insulino résistance périphérique (Figure 3)¹⁰².

Cependant la durée d'action du GLP-1 est extrêmement courte en raison d'une dégradation rapide (< 2 min) par l'enzyme plasmatique dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4), en 2 métabolites : GLP-1(9-36) amide et GLP-1(9-37) amide^{102,105}. Ainsi, l'utilisation thérapeutique de GLP-1 ne peut être envisagée que lors d'une administration intraveineuse continue au pousse-seringue électrique. Cette molécule n'est pas disponible en France, et son utilisation reste réservée d'une manière générale à la recherche. L'élimination de GLP-1 se fait par voie rénale.¹⁰²

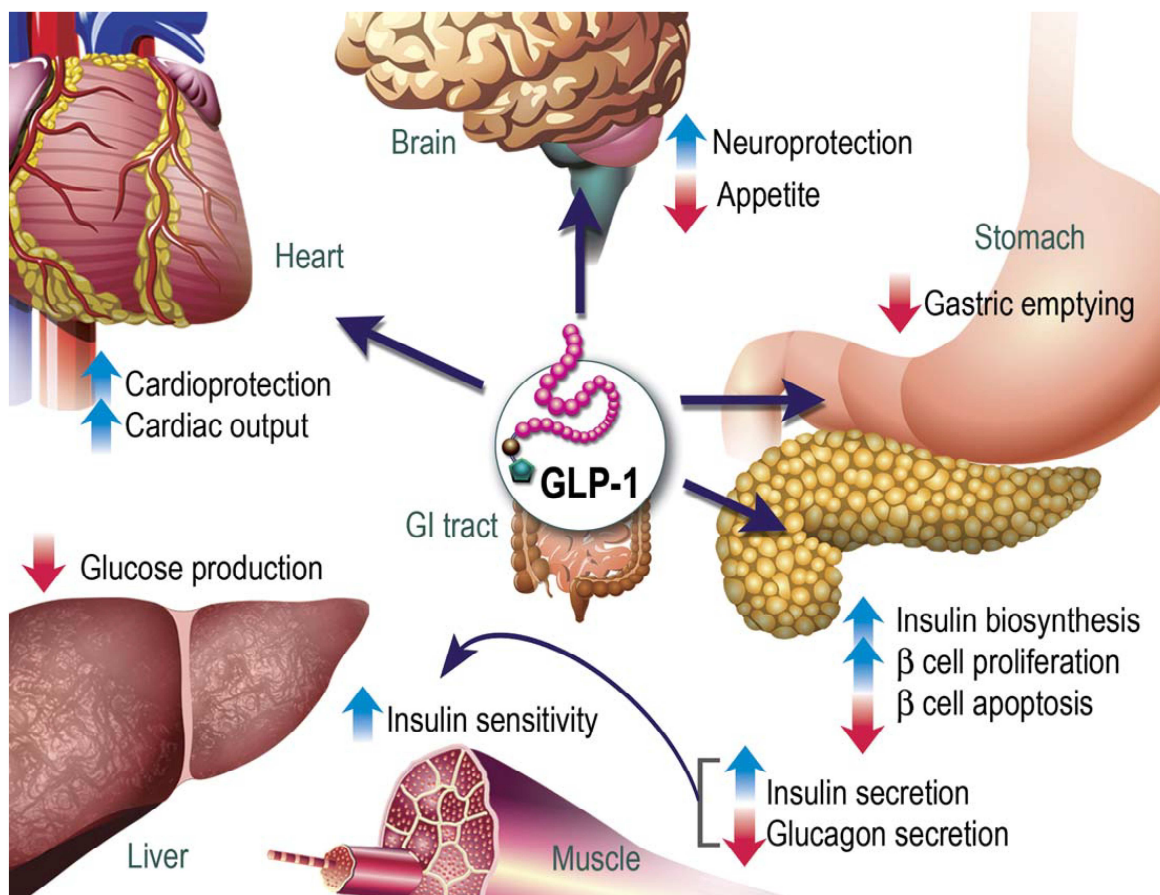


Figure 3. Effets de GLP-1 sur les différents organes cibles¹⁰².

L'action de GLP-1 est directe sur le pancréas, l'estomac, le cœur et le cerveau, et indirecte sur le muscle et le foie.

3.1.2. Pharmacologie de l'exenatide

Exenatide est un incrétino-mimétique, analogue de synthèse des récepteurs du GLP-1, qui possède par conséquent des propriétés pharmacologiques identiques à celles de GLP-1.

Si la durée de vie de GLP-1 est courte (< 2 min) en raison d'une dégradation rapide par l'enzyme dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4), la demi-vie moyenne de exenatide atteint 4 heures, en raison de sa résistance à l'action de la DPP-4. Des taux plasmatiques détectables d'exenatide ont été rapportés jusqu'à 15 heures après une injection unique sous-cutanée¹⁰⁶.

L'élimination d'exenatide est essentiellement rénale : après filtration glomérulaire, exenatide subit une dégradation enzymatique au niveau des tubules rénaux, et une quantité négligeable est éliminée sous forme inchangée dans les urines. La clairance plasmatique d'exenatide dépend de manière linéaire de la clairance de la créatinine. La clairance rénale d'exenatide n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine > 50 ml.min⁻¹). Elle est diminuée de plus de 35 % en cas d'insuffisance rénale modérée (50 ml.min⁻¹ > clairance de la créatinine > 30 ml.min⁻¹) et de plus de 80 % en cas d'insuffisance rénale terminale (au stade de dialyse)¹⁰⁷.

Le pic de concentration plasmatique d'exenatide est atteint 2 heures après une injection sous-cutanée, et la demi-vie est d'environ 4 heures en cas de fonction rénale normale¹⁰⁶. La demi-vie plasmatique est doublée en cas d'insuffisance rénale modérée et quadruplée en cas d'insuffisance rénale terminale. Le pic de concentration plasmatique est plus élevé en cas de fonction rénale normale qu'en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée, mais plus faible qu'en cas d'insuffisance rénale terminale. Cependant, les modifications pharmacocinétiques observées en cas d'insuffisance rénale ne modifient pas l'incidence des effets secondaires les plus fréquents : nausées, vomissements, et céphalées. De même, les épisodes d'hypoglycémies observés en cas d'insuffisance rénale ne sont ni plus fréquents, ni plus sévères qu'en cas de fonction rénale normale¹⁰⁷.

De manière analogue à GLP-1, exenatide possède un effet anti-hyperglycémiant dépendant de la glycémie. L'administration d'exenatide permet de corriger une hyperglycémie par stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques, par inhibition de la sécrétion de glucagon par les cellules α des îlots de Langerhans, et par l'amélioration de la sensibilité tissulaire à l'insuline¹⁰⁸. Par ailleurs, l'administration d'exenatide rétablit un ratio insuline/glucagon proche des valeurs physiologiques dans le sang portal, réduisant ainsi la glycogénolyse hépatique au cours des épisodes d'hyperglycémie¹⁰⁶. L'effet anti-hyperglycémiant de l'exenatide est dose-dépendant. L'augmentation de la dose administrée à chaque injection ou l'augmentation de la fréquence des injections permettent d'obtenir des valeurs de glycémie plus faibles et de raccourcir le délai d'action^{108,109}.

L'administration sous-cutanée d'exenatide est indiquée dans le traitement du diabétique de type 2, en tant qu'alternative à l'insuline, en cas de contrôle glycémique insuffisant par un traitement par antidiabétiques oraux (sulfamides hypoglycémiant et/ou metformine)¹¹⁰. Exenatide permet d'obtenir une réduction significative de la glycémie postprandiale¹⁰⁹, de la glycémie à jeun¹¹¹, et de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c)¹⁰⁹ des patients diabétiques de type 2, traités par mesures hygiéno-

diététiques seules ou associées à un traitement par antidiabétique oral (metformine et/ou sulfamides hypoglycémiants). Seule l'administration sous-cutanée d'exenatide a été autorisée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et par l'*US Food and Drug Administration*. La voie sous-cutanée pourrait cependant empêcher d'atteindre des concentrations plasmatiques suffisantes pour un traitement efficace de l'hyperglycémie de stress des patients en état critique. La pharmacologie d'exenatide administré par voie intraveineuse reste néanmoins peu étudiée.

Chez le volontaire sain, l'administration intraveineuse à débit constant d'exenatide permet d'obtenir des taux plasmatiques stables (phase de plateau) après 1 à 2 heures¹⁰³. La demi-vie est de 30 min, et le délai pour atteindre le pic de concentration est de 2 à 3 heures¹¹². La concentration plasmatique augmente de façon dose-dépendante¹¹². Comme lors de l'administration sous-cutanée, la réponse physiologique à l'hypoglycémie est intégralement conservée malgré la poursuite de l'infusion d'exenatide : lors d'épreuves d'hypoglycémie provoquée chez le volontaire sain, les taux plasmatiques des hormones de contre-régulation glycémique (cortisol, hormone de croissance GH et catécholamines) sont identiques que les patients reçoivent un placebo ou exenatide¹⁰³. Le mécanisme d'action par voie intraveineuse est identique à celui décrit lors de l'injection sous-cutanée, et l'effet anti-hyperglycémiant reste dépendant du niveau de la glycémie¹⁰³. L'administration intraveineuse d'exenatide ne semble pas majorer l'incidence des effets indésirables d'exenatide¹⁰³.

Lors de l'administration intraveineuse, le volume de distribution d'exenatide est identique au volume sanguin total^{112,113}. L'administration intraveineuse d'exenatide nécessite la préparation d'une solution associant albumine et exenatide, afin d'éviter l'adsorption des molécules d'exenatide sur les parois de la tubulure de perfusion utilisée¹¹².

Des données comparables ont été rapportées lors de l'administration intraveineuse d'exenatide chez les patients présentant un diabète de type 2 non insulino-requérant¹¹⁴.

3.2. GLP-1, analogues du GLP-1, hyperglycémie de stress et variabilité glycémique des patients en état critique

3.2.1. GLP-1, hyperglycémie de stress et variabilité glycémique des patients en état critique

Le traitement de l'hyperglycémie de stress par l'administration intraveineuse d'insuline expose à un risque accru d'hypoglycémie, susceptible d'aggraver la morbidité et la mortalité des patients en état critique. L'administration intraveineuse continue de GLP-1 apparaît ainsi comme une alternative séduisante à l'insuline, dans l'optique d'un contrôle glycémique de qualité et d'un risque réduit (voire nul) d'hypoglycémie iatrogène. À partir du milieu des années 2000, plusieurs auteurs ont évalué l'efficacité du GLP-1 pour le traitement de l'hyperglycémie de stress de populations variées de patients¹¹⁵⁻¹²⁰.

Meier et al. ont été les premiers en 2004 à rapporter l'efficacité de l'administration intraveineuse de GLP-1 dans le traitement de l'hyperglycémie de stress de patients diabétiques de type 2 après chirurgie majeure¹¹⁸. L'effet observé était lié à une augmentation de la sécrétion

endogène d'insuline (augmentation des taux sériques d'insuline et de peptide C) et à une inhibition de la sécrétion pancréatique de glucagon (diminution de la concentration sérique de glucagon)¹¹⁸.

Des résultats similaires ont été décrits chez les patients diabétiques et non diabétiques bénéficiant de l'administration intraveineuse de GLP-1 au cours de la période péri opératoire d'une chirurgie de pontage coronaire^{119,120}. Cependant, si une inhibition de la sécrétion pancréatique de glucagon était observée, l'administration de GLP-1 ne modifiait pas les concentrations sériques d'insuline et de peptide C¹²⁰. Le contrôle glycémique obtenu par l'administration du GLP-1 pourrait s'expliquer par une réduction de l'insulino résistance, une concentration sérique identique d'insuline permettant une réduction plus importante de la glycémie chez les patients de réanimation recevant du GLP-1¹¹⁵⁻¹¹⁷. En cas d'alimentation entérale ou orale, l'administration de GLP-1 réduirait également l'absorption de glucose et ralentirait la vidange gastrique¹¹⁵⁻¹¹⁷.

Ainsi, l'efficacité de l'administration intraveineuse continue de GLP-1 dans le traitement de l'hyperglycémie a été suggérée par plusieurs auteurs, au cours de la période péri-opératoire et chez les patients hospitalisés en réanimation^{115,116,117,118,119,120}.

Par ailleurs, Galiatsatos et al. ont décrit que l'administration intraveineuse de GLP-1 chez des patients de réanimation recevant une infusion continue d'insuline permettait de réduire la variabilité glycémique, dont l'impact pronostique délétère a été rapporté à plusieurs reprises¹²¹.

3.2.2. Exenatide, hyperglycémie de stress, et variabilité glycémique des patients en état critique

Seules 2 études ont évaluées l'efficacité de l'exenatide pour le traitement de l'hyperglycémie de stress des patients en état critique^{122,123}.

L'administration sous-cutanée d'exenatide a permis d'observer une réduction, voire de supprimer, les besoins en insuline pour corriger l'hyperglycémie de stress d'enfants sévèrement brûlés, sans modifier la variabilité glycémique¹²³.

L'administration intraveineuse permettait également d'obtenir un contrôle glycémique satisfaisant et de réduire la variabilité glycémique, par rapport à l'administration intraveineuse d'insuline, dans une population de patients adultes, admis dans une Unité de Soins Intensifs de Cardiologie¹²².

3.3. Troisième travail de recherche effectué dans le cadre de la thèse : Clinical effectiveness of intravenous exenatide infusion in perioperative glycemic control after coronary artery bypass graft surgery: a phase II/III randomized trial

3.3.1. Présentation de l'étude et des résultats principaux

L'effet bénéfique du contrôle glycémique par l'administration intraveineuse d'insuline au cours des périodes per- et post-opératoires des chirurgies de pontage coronaire est susceptible d'être compromis par un risque accru d'hypoglycémie. L'exenatide est un agoniste de synthèse des récepteurs du GLP-1, dont l'effet anti-hyperglycémiant est dépendant de la glycémie. Ainsi, l'effet de

l'exenatide disparaît lorsque la glycémie devient $< 80 \text{ mg.dl}^{-1}$. L'exenatide pourrait représenter une alternative séduisante à l'insuline, permettant le traitement efficace de l'hyperglycémie de stress avec un risque réduit d'hypoglycémie.

Un essai randomisé monocentrique de phase II/III incluant des patients diabétiques et non diabétiques admis pour une chirurgie programmée de pontage coronaire a été conduit de Janvier à Décembre 2015. Le contrôle glycémique des patients du groupe Contrôle (n=51) était effectué en utilisant le protocole habituel de l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque, alors que les patients du groupe Exenatide (n=53) recevaient une perfusion intraveineuse d'exenatide. En cas de contrôle glycémique insuffisant dans le groupe Exenatide, un traitement par insuline intraveineuse était associé à la perfusion d'exenatide, selon des modalités identiques au protocole utilisé dans le groupe Contrôle.

Les résultats principaux de l'étude sont :

- l'administration d'exenatide par voie intraveineuse, à la posologie étudiée, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique satisfaisant chez la grande majorité des patients, en l'absence d'une co-administration d'insuline.
- une réduction significative de la dose d'insuline administrée était observée dans le groupe Exenatide par rapport au groupe Contrôle.
- l'introduction d'insuline était significativement retardée dans le groupe Exenatide par rapport au groupe Contrôle.
- l'incidence des épisodes d'hypoglycémie modérée ou sévère était très faible dans les 2 groupes, ne permettant pas de mettre en évidence un effet protecteur éventuel de l'utilisation d'exenatide sur la survenue d'hypoglycémie.
- l'administration intraveineuse d'exenatide ne permettait pas de réduire la variabilité glycémique.
- étant donné le faible effet obtenu par l'administration intraveineuse d'exenatide à la posologie étudiée, l'étude a été interrompue pour futilité à la fin de la phase II.

3.3.2. Communication des résultats de l'étude

Efficacy and safety of intravenous exenatide infusion in perioperative glycemic control after coronary artery bypass graft surgery: a phase II/III randomized trial¹²⁴

Besch G., Perrotti A., Mauny F. Puyraveau M., Baltres M., Flicoteaux G., Salomon du Mont, L., Barrucand B., Samain E., Chocron, S., Pili-Floury S.

***Anesthesiology*. 2017 Aug 18 [Epub ahead of print] PMID 28820780**

Clinical Effectiveness of Intravenous Exenatide Infusion in Perioperative Glycemic Control after Coronary Artery Bypass Graft Surgery

A Phase II/III Randomized Trial

Guillaume Besch, M.D., Andrea Perrotti, M.D., Ph.D., Frederic Mauny, M.D., Ph.D., Marc Puyraveau, M.Sc., Maude Baltres, M.D., Guillaume Flicoteaux, M.D., Lucie Salomon du Mont, M.D., Benoit Barrucand, M.D., Emmanuel Samain, M.D., Ph.D., Sidney Chocron, M.D., Ph.D., Sebastien Pili-Floury, M.D., Ph.D.

ABSTRACT

Background: We aimed to assess the clinical effectiveness of intravenous exenatide compared to insulin in perioperative blood glucose control in coronary artery bypass grafting surgery patients.

Methods: Patients more than 18 yr old admitted for elective coronary artery bypass grafting were included in a phase II/III nonblinded randomized superiority trial. Current insulin use and creatinine clearance of less than 60 ml/min were exclusion criteria. Two groups were compared: the exenatide group, receiving exenatide (1-h bolus of 0.05 µg/min followed by a constant infusion of 0.025 µg/min), and the control group, receiving insulin therapy. The blood glucose target range was 100 to 139 mg/dl. The primary outcome was the proportion of patients who spent at least 50% of the study period within the target range. The consumption of insulin (C_{insulin}) and the time to start insulin (T_{insulin}) were compared between the two groups.

Results: In total, 53 and 51 patients were included and analyzed in the exenatide and control groups, respectively (age: 70 ± 9 vs. 68 ± 11 yr; diabetes mellitus: 12 [23%] vs. 10 [20%]). The primary outcome was observed in 38 (72%) patients in the exenatide group and in 41 (80%) patients in the control group (odds ratio [95% CI] = 0.85 [0.34 to 2.11]; $P = 0.30$). C_{insulin} was significantly lower (60 [40 to 80] vs. 92 [63 to 121] U, $P < 0.001$), and T_{insulin} was significantly longer (12 [7 to 16] vs. 7 [5 to 10] h, $P = 0.02$) in the exenatide group.

Conclusions: Exenatide alone at the dose used was not enough to achieve adequate blood glucose control in coronary artery bypass grafting patients, but it reduces overall consumption of insulin and increases the time to initiation of insulin. (ANESTHESIOLOGY 2017; XXX:00-00)

PERIOPERATIVE hyperglycemia is associated with an increased risk of complications in both diabetic and nondiabetic patients after cardiac surgery.¹⁻⁴ In studies performed in the early 2000s, intravenous (IV) insulin therapy was reported to achieve perioperative blood glucose control and to improve the outcome of critically ill or cardiac surgery patients.^{2,5} These results have been clearly challenged by other, large randomized studies showing that the benefit of tight glycemic control could be strongly counterbalanced by the risk of severe insulin-related hypoglycemic events.⁶⁻⁸ A recent network meta-analysis of 36 randomized trials comparing various insulin therapy protocols showed no mortality benefit of tight glycemic control in critically ill patients but a fivefold increase in hypoglycemia rate as compared to mild or very mild control. After cardiac surgery, both postoperative hyperglycemia and hypoglycemia were reported to be associated

What We Already Know about This Topic

- Exenatide is approved as adjunctive therapy to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus who are taking metformin, a biguanide, or a combination of metformin and a sulfonylurea, but have not achieved adequate glycemic control
- This study determined the clinical effectiveness of intravenous exenatide compared to insulin in perioperative blood glucose control in coronary artery bypass grafting surgery patients

What This Article Tells Us That Is New

- Exenatide alone at the dose used was not enough to achieve adequate blood glucose control in coronary artery bypass grafting patients, but it reduced overall consumption of insulin and increased the time to initiation of insulin

with an increased risk of major morbidity and mortality.⁹ As a consequence, decreasing perioperative blood glucose values

Submitted for publication February 17, 2017. Accepted for publication June 27, 2017. From the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine (G.B., M.B., G.F., B.B., E.S., S.P.-F.), EA 3920 (G.B., A.P., L.S., E.S., S.C., S.P.-F.), Department of Cardiothoracic Surgery (A.P., S.C.), Clinical Methodology Center (F.M., M.P.), and Department of Vascular Surgery (L.S.), University Hospital of Besancon, Chrono-environnement Laboratory, UMR6249 CNRS (F.M.), and SFR-FED 4234 INSERM (E.S., S.P.-F.), University of Franche-Comte, Besancon, France.

Copyright © 2017, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved. Anesthesiology 2017; XXX:00-00

below 150 mg/dl is no longer recommended, but this goal still requires both a close monitoring of blood glucose levels and multiple adaptations of insulin doses.¹⁰ Therefore, the use of adjuvant hypoglycemic therapy able to simplify and improve glycemic control could be of great interest.

The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is an endocrine and paracrine incretin peptide hormone delivered by the enteroendocrine L-cells of the intestine, directly stimulated by the meal.¹¹ GLP-1 has insulinomimetic and insulinotropic effects, enhancing the glucose-dependent induced α -pancreatic secretion of insulin and inhibiting the β -pancreatic secretion of glucagon.^{11–13} The antihyperglycemic effect of GLP-1 decreases when the blood glucose value approaches normal levels and disappears altogether when blood glucose is less than 3.9 mmol/l.¹⁴ GLP-1 infusion could be effective in perioperative glycemic control after cardiac^{15–20} and noncardiac²¹ surgery and to reduce glycemic variability in critically ill patients, without hypoglycemia reported.²² However, GLP-1 is not currently available for clinical use and remains a drug exclusively produced for experimental use.

Exenatide is a GLP-1 analog that shares the same glucose-dependent antihyperglycemic effect by acting as an agonist of the GLP-1 receptor but has a longer duration of action by resisting to degradation by dipeptidyl peptidase.^{11,23} Subcutaneous exenatide, administered either as monotherapy or as a part of combination therapy with other antidiabetic agents, was reported to be effective and safe for patients with type 2 diabetes mellitus.^{24–26} In a before-and-after pilot study, Abuannadi *et al.*²⁷ reported that IV exenatide infusion could be effective to control hyperglycemia in a cardiac intensive care unit, without any iatrogenic hypoglycemia. To date, no study has been specifically conducted to investigate the efficacy and the safety of IV exenatide in glycemic control after cardiac surgery. The ExSTRESS (exenatide for stress hyperglycemia) study was designed to test the hypothesis that IV exenatide had a higher clinical effectiveness than a validated IV insulin protocol for perioperative glycemic control after coronary artery bypass graft surgery (CABG).

Materials and Methods

Study Design

The ExSTRESS study was a single-center, nonblinded, parallel-group, phase II/III, randomized superiority trial conducted between January and December 2015 in the cardiac surgery intensive care unit of the University Hospital of Besancon (Besancon, France). The study protocol was approved by the Institutional Review Board Comité de Protection des Personnes Est-II, University Hospital of Besancon (no. 09/503, Jean-Pierre Kantelip, M.D., Ph.D.) on November 25, 2010, and by the French National Health Products Safety Agency (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, Saint-Denis, France) on July 11, 2013. It was registered in the European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (EudraCT

no. 2009-009254-25 A) on January 6, 2009, and on www.ClinicalTrials.gov (identifier NCT01969149; principal investigator, Guillaume Besch, M.D.) on January 7, 2015. The study was conducted in accordance with the French bioethics law (Art. L. 1121-1 of the law no. 2004–806, August 9, 2004). This trial was overseen by an independent data safety monitoring board. The full trial protocol is available on request to the corresponding author.

Study Population

All consecutive patients undergoing elective CABG were eligible. Exclusion criteria were age less than 18 yr, inability or refusal to provide informed consent, pregnancy and/or breastfeeding, emergency surgery (defined as operation before the next working day after decision to operate), valve replacement, thoracic aortic surgery, type 1 or insulin-requiring type 2 (*e.g.*, current insulin use) diabetes mellitus, preoperative fasting blood glucose more than 300 mg/dl (16.5 mmol/l), glycosylated hemoglobin more than 8%, estimated creatinine clearance using Modification of Diet in Renal Disease formula²⁸ less than 60 ml/min, American Society of Anesthesiologists physical status higher than III, diabetic ketoacidosis, diabetic nonketotic hyperosmolar coma, medical history of pancreatectomy, acute or chronic pancreatitis, contraindication to insulin lispro (Lilly, France), exenatide (AstraZeneca, United Kingdom), or human serum albumin solution (LFB Biomedicaments, France). Current or previous use of an oral antidiabetic drug was not a noninclusion criterion. All oral antidiabetic drugs were discontinued on the day of surgery. The patient was approached by an investigator at the end of the anesthetic consultation performed at least 2 days before surgery to assess eligibility and gave information orally and in writing about the study. The patient was included in the study after providing written informed consent to participate. Patients were also excluded if a valve replacement and/or thoracic aortic surgery was decided during CABG.

Anesthetic Management

Preoperative fasting was started at midnight the day before surgery. Oral premedication with hydroxyzine or alprazolam was prescribed 1 h before surgery. On arrival in the operating room, standard monitoring (General Electric Healthcare, USA) was set up. An 18-gauge catheter was placed in a left forearm vein, allowing perfusion of saline. After preoxygenation with 100% oxygen *via* a face mask (expiratory oxygen fraction more than 90%), anesthesia was induced, and the patient was intubated. The anesthetic protocol used to induce and to maintain anesthesia was left to the discretion of the anesthesiologist in charge of the patient. The depth of anesthesia was adjusted to maintain the bispectral index value (BIS VISTA; Aspect Medical System, Inc., USA) between 40 and 60. A nasogastric tube, a central venous catheter, an arterial line, and a 16- or 14-gauge peripheral venous catheter were inserted after induction of anesthesia and before incision.

Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting, based on the predictive score described by Apfel *et al.*,²⁹ was prescribed according to the recommendations of the French Society of Anesthesia and Intensive Care. No intravenous glucose was administered intraoperatively in the absence of hypoglycemia (defined as less than 75 mg/dl [4.1 mmol/l]). Tranexamic acid (1.5 g before incision and 1.0 g before surgical wound closure) and antibiotic prophylaxis with cefuroxime (1.50 g before incision, reinjection at priming of extracorporeal circulation, and then 0.75 g every 2 h until end of surgery) or vancomycin 15 mg/kg during 1 h in case of allergy to cefuroxime were initiated before incision.

All patients were admitted postoperatively to the cardiac surgical intensive care unit. Sedation was stopped, and the patients were extubated as soon as possible, according to usual clinical criteria (*i.e.*, free of sedation, normothermic, fulfilling specified respiratory criteria). Intravenous glucose infusion was administered at a constant rate of 4.0 to 4.5 g/h, until oral feeding could be resumed. Postoperative analgesia consisted of an association of continuous IV infusion of remifentanyl 0.05 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, continuous IV infusion of nefopam 120 mg/24 h, and IV paracetamol 15 mg/kg four times a day.

Randomization and Study Drug Administration

Patients included in the study were randomly assigned the day before CABG to either the control or exenatide group using an electronic process. A computer-generated permuted-block randomization list with varying block sizes (ratio 1:1, block size of 2 and 4) was implemented on the CleanWeb web-based system (Telemedicine Technologies, France) at the beginning of the study by an independent data manager and was not modified until the end of the inclusion period. The investigator entered data online regarding each patient to allow his inclusion, and the randomized treatment assigned to the patient was immediately provided to the investigator by the CleanWeb web server. Randomization was stratified according to the presence or absence of diabetes mellitus. The investigators were unaware of the randomization block size and could not anticipate the result of the randomization process because of varying block sizes. Randomization was stratified according to the presence or absence of diabetes mellitus. Because the primary outcome was based on an objective parameter, *i.e.*, blood glucose measurement, neither the patient nor the provider was blinded to the treatment allocation. The allocated group was recorded in the patient's medical file and available to all the caregivers in charge of the patient.

In the control group, blood glucose control was managed according to a validated and published dynamic insulin therapy protocol³⁰ (appendix 1), adapted from Goldberg *et al.*³¹ and implemented in our cardiac surgical intensive care unit since December 2005. Hourly blood glucose measurement started with the incision. All blood glucose data were obtained from glucose meter readings (Optium Xceed;

Abbott Diabetes Care, United Kingdom) measured from arterial blood samples taken from the arterial line. Glucose meters were calibrated monthly according to the manufacturer's specifications. The target blood glucose level was 100 to 139 mg/dl (5.5 to 7.7 mmol/l). Insulin (insulin lispro; Lilly,) 1 U/ml in a solution of saline was prepared by the nurse in charge of the patient. The insulin infusion started with the first blood glucose value more than 139 mg/dl (7.7 mmol/l). After an initial bolus of insulin based on the blood glucose value, the infusion rate was then adjusted based on three parameters: (1) the current blood glucose value, (2) the previous blood glucose value, and (3) the current infusion rate. If a stable blood glucose level, defined as 12 consecutive blood glucose values within the blood glucose target range, was obtained, blood glucose was checked every 3 h. However, hourly blood glucose monitoring was resumed if any of the following events occurred: (1) change in infusion rate of insulin, (2) change in clinical condition, or (3) initiation or cessation of vasopressor therapy or renal replacement therapy. When hypoglycemia occurred, the insulin infusion was stopped, and IV dextrose 30% was administered (10 ml if blood glucose was between 50 and 74 mg/dl [2.7 to 4.1 mmol/l] and the patient was asymptomatic; 20 ml if blood glucose was between 50 and 74 mg/dl [2.7 to 4.1 mmol/l] and the patient is symptomatic or if blood glucose was less than 50 mg/dl [less than 2.7 mmol/l]). The blood glucose value was checked every 15 min until blood glucose was more than 100 mg/dl (more than 5.5 mmol/l). The insulin infusion was resumed 1 h after the first blood glucose value more than 100 mg/dl (more than 5.5 mmol/l) at a lower rate (75% of the original rate if blood glucose was between 50 and 74 mg/dl [2.7 to 4.1 mmol/l] and 50% of the original rate if blood glucose was less than 50 mg/dl [less than 2.7 mmol/l]).

In the exenatide group, blood glucose control management was based on continuous IV infusion of exenatide (AstraZeneca, United Kingdom). To allow IV infusion, a mix of exenatide 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and human serum albumin 2 mg/ml in a solution of saline was prepared by the nurse in charge of the patient. A human serum albumin solution was added to the exenatide solution to avoid binding of the compound to the infusion material. The target blood glucose level was the same as in the control group (100 to 139 mg/dl [5.5 to 7.7 mmol/l]), and monitoring of blood glucose values was the same as in the control group. The IV infusion of exenatide started with the first blood glucose value of more than 139 mg/ml (7.7 mmol/l). After an initial bolus of 15 ml during the first hour, continuous infusion of exenatide was kept at a constant rate of 7.5 ml/h. This therapeutic regimen is the same as that used by Abuannadi *et al.*²⁷ in cardiac intensive care unit patients (ClinicalTrials.gov Identifier NCT00736229; Mid America Heart Institute Saint Luke's Health System, Kansas City, Missouri). It was the only IV exenatide infusion protocol published when this study started, and it was authorized by

the French Health Authorities for off-label use in the current ExSTRESS study. If blood glucose remained at more than 139 mg/ml (7.7 mmol/l) 3 h after the beginning of the exenatide infusion (time for onset of maximal action), the infusion of exenatide was maintained at the same rate, and an insulin infusion was added to the exenatide infusion. The insulin therapy was introduced according to the rules used in the control group. Standardized management of hypoglycemia in the exenatide group was detailed in the study protocol (appendix 2). In case of hypoglycemia, the infusion of exenatide was continued, the insulin infusion was stopped, and IV dextrose 30% was administered as in the control group. If hypoglycemia persisted 15 min after IV dextrose injection and insulin infusion discontinuation, the infusion of exenatide was also stopped. Exenatide and insulin infusions were resumed 1 h after the first blood glucose value of more than 100 mg/dl (more than 5.5 mmol/l), at a rate of 7.5 ml/h without any initial bolus and at 75% of the original rate, respectively. The infusion of exenatide was discontinued in case of persistent postoperative nausea or vomiting and/or diarrhea despite a well-conducted antiemetic (intravenous droperidol 0.625 mg every 6 h and intravenous ondansetron 4 mg every 8 h) and/or antidiarrheal (oral loperamide 2 mg every 8 h) treatments.

Depending on the patient's clinical condition, oral intakes were initiated as soon as possible postoperatively. The study period ended when either oral feeding was initiated (IV exenatide and/or IV insulin replaced by subcutaneous insulin), at 48 h after the incision (IV exenatide replaced by IV insulin if necessary), or if the patient was transferred to another unit. Insulin, exenatide, and human serum albumin were specifically labeled, delivered, and recorded by the Central Pharmacy Department of the University Hospital of Besancon (Besancon, France), according to the French regulation on drug delivery for clinical research.

Data Collected and Endpoint Measures

Demographic data, past medical history, American Society of Anesthesiologists physical status, and Euroscore value were recorded at inclusion. The dosing of glycosylated hemoglobin was part of the routine preoperative assessment of patients. Intraoperative data describing the surgical procedure and the anesthetic management were obtained from the computerized anesthesia monitoring sheet.

All blood glucose values measured during the 48 h after incision were collected. If the study period ended less than 48 h after incision, only the blood glucose values measured before insulin and/or exenatide was stopped were considered.

The primary endpoint was the percentage of patients who spent more than 50% of the study period within the blood glucose target range of 100 to 139 mg/dl (5.5 to 7.7 mmol/l). This endpoint was chosen because an association between spending more than 50% of the time within the blood glucose target range and improved survival with less organ failure in intensive care unit patients has previously

been suggested.^{32–34} To calculate the time spent in the target range, we considered only recorded values, without any data extrapolation between two successive measurements. The blood glucose level was considered to be within the target range during the interval of time following each blood glucose measurement between 100 and 139 mg/dl. The proportion of time spent within the blood glucose target range was the ratio of the cumulative duration of time interval spent within the target range on the duration of the study period.

Secondary endpoints were the quality and safety of blood glucose control, glycemic variability, and morbidity and mortality at 30 days. The quality of blood glucose control was assessed by the percentage of time spent in the blood glucose level target range (100 to 139 mg/dl), the average blood glucose value during the study period and under treatment (insulin or exenatide), the total dose of insulin infused during the study period and under treatment, the proportion of blood glucose values within the range of 80 to 139 mg/dl during the study period, the proportion of blood glucose values within the target range of 100 to 139 mg/dl under treatment, and the time from the first measured blood glucose value to introduction of insulin infusion. Evaluation of the safety of blood glucose control was based on the incidence of serious adverse events according to the U.S. Food and Drug Administration and the incidence of moderate (blood glucose less than 60 mg/dl [3.3 mmol/l]) and severe (blood glucose less than 40 mg/dl [2.2 mmol/l]) hypoglycemia. Because exenatide was used off-label, all adverse events occurring in the exenatide group were considered serious adverse events and were specifically declared within 24 h to the Pharmacovigilance Department of the University Hospital of Besancon (Besancon, France) and analyzed by the independent data safety monitoring board. The pancreatic lipase blood level was measured preoperatively and at 7 days after CABG to specifically assess the pancreatic toxicity of intravenous exenatide. Acute pancreatitis was defined as the combination of typical acute abdominal pain with an increase in pancreatic lipase blood level greater than three times the upper normal value. Glycemic variability was evaluated by the following: the SD of blood glucose during the study period and under treatment, the mean difference between each blood glucose value and 120 mg/dl (6.6 mmol/l) under treatment, the coefficient of variability (defined as [SD of blood glucose \times 100]/average value of blood glucose) during the study period and under treatment, the glycemic lability index³⁵ during the study period and under treatment, and the glycemic penalty index³⁶ during the study period and under treatment. Morbidity events considered at 30 days were the duration of invasive mechanical ventilation, new onset atrial fibrillation, ventricular tachycardia or fibrillation, stroke, acute renal failure requiring dialysis, deep wound infection, and duration of hospital stay. The reliability of all data collected was assessed by an independent data manager at the end of the study.

Statistical Analysis

In phase II of the study, a two-step analysis plan including one planned interim analysis in accordance with the procedure described by O'Brien and Fleming³⁷ was performed. This allows starting phase III of the trial early or stopping the study early in case of extreme results while preserving the power of the study. Two groups of patients have been included to check whether the expected rate of the primary endpoint was the same as in the study that validated the insulin therapy protocol.³⁰ In this study, the expected rate of the primary endpoint in the control group was 50%. An absolute difference in the primary outcome of at least 10% was required to consider that IV exenatide could provide a clinically relevant benefit in CABG patients. Considering an α risk of 0.05, a β risk of 0.10, and a loss to follow-up rate of 10%, 55 subjects were required in each group.

The interim analysis was planned after the inclusion of 25 patients in each group. The threshold values of the interim analysis enabling early discontinuation of phase II for inefficiency (p_0) or sufficient clinical effectiveness (p_A) were equal to $p_0 = 40\%$ and $p_A = 60\%$. The investigators were informed by the biostatistician whether the interim analysis could enable early discontinuation of phase II, but the value of the primary endpoint has not been communicated.

Based on the data from phase II, a reestimate of the number of subjects required for phase III was planned. On the basis of the relative values observed in each group, the demonstration of the superiority of the exenatide group compared to the control group in perioperative glycemic control appeared highly unlikely, whatever the number of patients included in a phase III. The decision to stop the study at the end of phase II for futility has been retained.

Qualitative variables are expressed as number (percentage) and continuous variables as mean \pm SD unless otherwise stated. Comparisons between the control and exenatide groups were performed using the chi-square or Fisher exact tests for qualitative variables and the Student's t test for quantitative variables. Insulin-free survival curves were generated using the Kaplan–Meier method. Insulin-free survival was calculated as the time between the incision and the first insulin intake. The log-rank test was used to compare the two groups. According to the protocol, the time to initiation of insulin could not be less than 3 h after first intake of exenatide. Two supplementary sensitivity analyses were conducted. First, after subtracting 3 h for each patient in the exenatide group (the most conservative assumption), the insulin-free survival curves were compared again. Second, the time between the incision and the first blood glucose value above 139 mg/dl was calculated. The abnormal glycemia survival curves were compared between the two groups. The analysis was neither adjusted nor stratified on additional variables. No ancillary analysis was performed. All statistical analyses were performed with SAS software, version 9.4 (SAS Institute, Inc., USA), and the significance level was fixed at 0.05.

Results

Population of the Study

In total, 297 patients were scheduled for CABG between January and December 2015, with 55 patients randomized to each group. In the control and exenatide groups, four and two patients were excluded after randomization, respectively. The reasons for exclusion are given in figure 1. These patients were not included in the analysis. In the control and exenatide groups, 51 and 53 patients, respectively, were analyzed. All these patients achieved the 48-h study period. Baseline demographic data and comorbidities were well balanced between the two groups (table 1). In the exenatide and control groups, 36 (68%) and 33 (65%) patients underwent on-pump CABG, respectively ($P = 0.73$). The mean duration of surgery and extracorporeal circulation was 252 ± 57 versus 239 ± 56 min ($P = 0.25$) and 81 ± 32 versus 72 ± 31 min ($P = 0.27$) in the exenatide and control groups, respectively. The mean daily glucose intake (control *vs.* exenatide: 1.62 ± 0.53 *vs.* 1.66 ± 0.57 g/kg, $P = 0.70$, on day 1; 1.18 ± 0.45 *vs.* 1.18 ± 0.50 g/kg, $P = 0.97$, on day 2) and the proportion of patients requiring the use of vasopressors (control *vs.* exenatide 20 [38%] *vs.* 19 [37%], $P = 0.96$, on day 1; 10 [19%] *vs.* 13 [25%], $P = 0.42$) did not significantly differ between the two groups during the first 48 h postsurgery. All patients requiring exenatide and/or insulin therapy were treated until 48 h after the incision.

Clinical Effectiveness of Intravenous Exenatide

In total, 2,309 and 2,174 blood glucose values were measured in the exenatide and control groups during the 48 h after incision, respectively. The time from incision to the first blood glucose value above 139 mg/dl did not differ significantly between the two groups ($P = 0.24$; fig. 2). In the exenatide and control groups, 38 (72%) and 41 (80%) patients achieved the target blood glucose (100 to 139 mg/dl) for at least half of the first postoperative 48 h (odds ratio [95% CI] = 0.85 [0.34 to 2.11]; $P = 0.30$; table 2). The percentage of time spent in the target range of 100 to 139 mg/dl did not significantly differ between the two groups (control *vs.* exenatide: $62 \pm 14\%$ [95% CI = 58 to 66] *vs.* $61 \pm 14\%$ [57 to 65], $P = 0.75$). Parameters reporting blood glucose control and glycemic variability during the first postoperative 48 h are presented in table 2. The proportion of blood glucose values within the target range of 80 to 139 mg/dl during the first postoperative 2 days, and the number of blood glucose values between 100 and 139 mg/dl under treatment did not significantly differ between the two groups (control *vs.* exenatide: $71 \pm 15\%$ [67 to 75] *vs.* $71 \pm 14\%$ [67 to 75], $P = 0.70$; and $63 \pm 14\%$ [59 to 67] *vs.* $61 \pm 16\%$ [57 to 66], $P = 0.68$). The number of modifications in the insulin infusion rate, reflecting the workload for the nurse, is reported in table 2. Data on insulin use in both groups are also presented in table 2. One (2%) patient in the exenatide group required neither insulin nor exenatide infusion during the study period (*vs.* 0 (0%) in the control group). Insulin-free survival

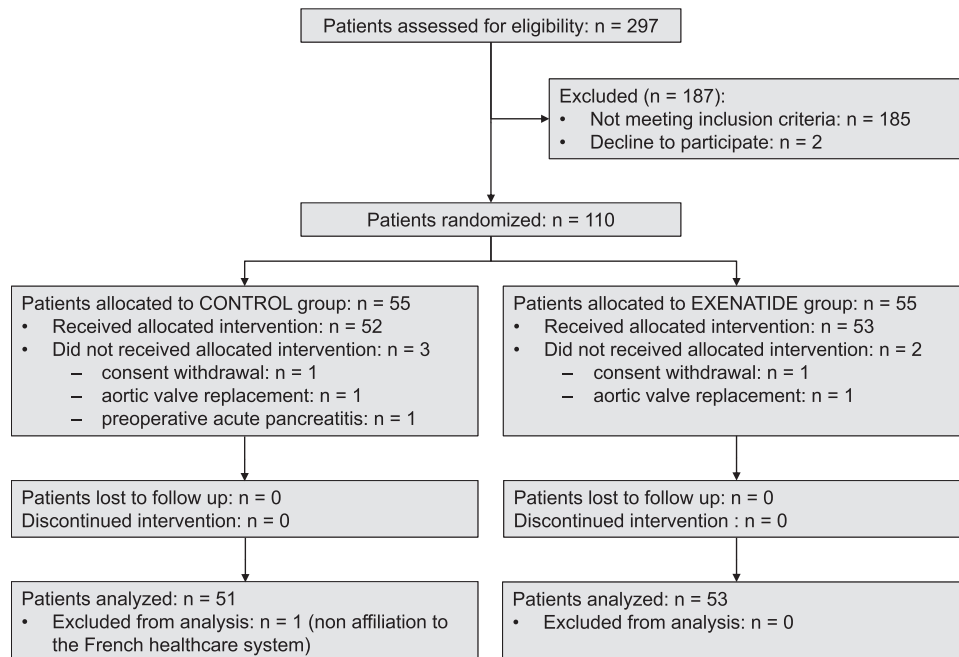


Fig. 1. Flow chart of patients' inclusions in the ExSTRESS (exenatide for stress hyperglycemia) study according to the CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) statement.

Table 1. Baseline Characteristics of Patients in the Control and Exenatide Groups

	Control Group (n = 51 patients)	Exenatide Group (n = 53 patients)	P Value
Age (yr)	68 ± 11	70 ± 9	0.23
Male sex	41 (80)	49 (92)	0.07
ASA physical status III	49 (96)	50 (94)	0.68
Predictive score for PONV > 2*	29 (56)	25 (48)	0.32
Medical history			
Smoking	27 (53)	30 (57)	0.71
Hypertension	36 (71)	33 (62)	0.37
Hypercholesterolemia	31 (61)	34 (64)	0.72
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²)	12 (23)	9 (17)	0.41
Diabetes mellitus	10 (20)	12 (23)	0.70
Creatinine clearance (ml/min)	81 ± 12	83 ± 14	0.44
Fasting blood glucose (mg/dl)	117 ± 60	107 ± 25	0.27
Glycosylated hemoglobin (HbA1c) (%)	5.8 ± 0.6	6.1 ± 0.7	0.04
Euroscore	6.1 ± 2.7	6.4 ± 2.3	0.96
Left ventricular ejection fraction			0.13
< 30%	0 (0)	1 (2)	
30–50%	8 (16)	15 (29)	
> 50%	42 (84)	36 (69)	

Values are number (percentage) or means ± SD.

*The predictive score for postoperative nausea and vomiting is calculated according to Apfel *et al.*²⁹

ASA = American Society of Anesthesiologists; BMI = body mass index (weight/height²); PONV = postoperative nausea and vomiting.

was significantly longer in the exenatide group ($P < 0.0001$; fig. 3). This difference remained statistically different after subtracting 3 h for each patient in the exenatide group (the most conservative scenario).

Safety of Exenatide Infusion

Two (4%) patients in the exenatide group and one (2%) in the control group experienced moderate intraoperative

hypoglycemia ($P = 0.58$), before the start of study drugs. No patient experienced moderate or severe hypoglycemia during IV exenatide or insulin administration (table 2).

Two patients in each group presented postoperative nausea and vomiting that disappeared after the administration of an antiemetic drug and did not require discontinuation of exenatide. Serious adverse events were declared in 5 (9%) and 5 (10%) patients in the exenatide and control groups,

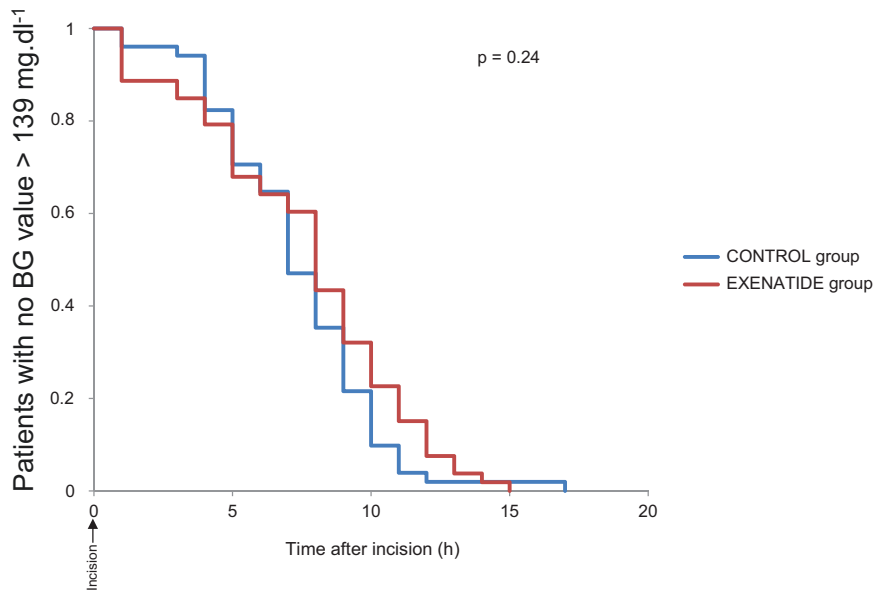


Fig. 2. Kaplan–Meier estimates of the proportion of patients with no episode of blood glucose (BG) of more than 139 mg/dl in the control and exenatide groups during the study period.

Table 2. Blood Glucose Control Parameters in the Control and Exenatide Groups

	Control Group (n = 51 patients)	Exenatide Group (n = 53 patients)	P Value
Primary outcome: At least 50% of study period within target glycemic range (100–139 mg/dl)	41 (80 [69; 91])	38 (72 [59; 84])	0.30
Secondary outcomes			
Quality and safety of BG control			
Mean BG value (mg/dl)*	125 ± 7 [123; 127]	125 ± 9 [123; 128]	0.93
Mean BG value under treatment (mg/dl)*	129 ± 8 [127; 132]	128 ± 9 [125; 130]	0.36
Moderate hypoglycemia†	1 (2)	2 (4)	0.58
Severe hypoglycemia§	0 (0)	0 (0)	
Glycemic variability			
SD of BG values (mg/dl)*	24 ± 7 [22; 26]	25 ± 7 [23; 27]	0.42
SD of BG values under treatment (mg/dl)*	22 ± 7 [20; 24]	24 ± 8 [22; 27]	0.18
Mean difference between each BG value and 120 mg/dl under treatment (mg/dl)*	19 ± 6 [17; 21]	21 ± 7 [19; 23]	0.36
Coefficient of variability of BG (%)*	18 ± 5 [16; 20]	20 ± 5 [18; 21]	0.36
Coefficient of variability of BG under treatment (%)*	17 ± 4 [16; 18]	19 ± 6 [17; 20]	0.08
GPI (%)*	25.6 ± 6.1 [23.9; 27.3]	25.1 ± 7.4 [23.1; 27.2]	0.74
GLI ((mmol/l) ² /h)*	0.028 ± 0.021 [0.023; 0.034]	0.028 ± 0.014 [0.024; 0.031]	0.84
GPI under treatment (%)*	28.2 ± 6.9 [26.3; 30.2]	26.4 ± 7.7 [24.2; 28.5]	0.20
GLI under treatment ((mmol/l) ² /h)*	0.023 ± 0.022 [0.017; 0.030]	0.025 ± 0.015 [0.021; 0.030]	0.62
Insulin consumption			
No insulin infusion during study period	0 (0)	5 (9)	0.06
Time to initiation of IV insulin (h)¶	7 [5–10] [7; 8]	12 [7–16] [9; 15]	0.02
Total dose of insulin infused (U)¶	92 [63–121] [81; 104]	60 [40–80] [49; 72]	< 0.001
Mean number of adjustments to the rate of insulin infusion per patient*	8 ± 4	6 ± 4	0.003

The values are numbers (proportion [95% CI]) unless otherwise indicated.

*The values are means ± SD [95% CI]. †Moderate hypoglycemia was defined as BG < 60 mg/dl. §Severe hypoglycemia was defined as BG < 40 mg/dl. ¶The values are medians [interquartile range] [95% CI].

BG = blood glucose; GLI = glycemic lability index calculated according to Ali *et al.*³⁵; GPI = glycemic penalty index calculated according to Van Herpe *et al.*³⁶; IV = intravenous.

respectively (odds ratio [95% CI] = 0.96 [0.21 to 4.47]; *P* = 0.95). All these events were common complications of CABG and were not related to the allocated treatment. One

(2%) patient in the exenatide group and 3 (6%) in the control group had pancreatic lipase blood levels greater than three times the upper normal value (odds ratio [95% CI] = 0.31

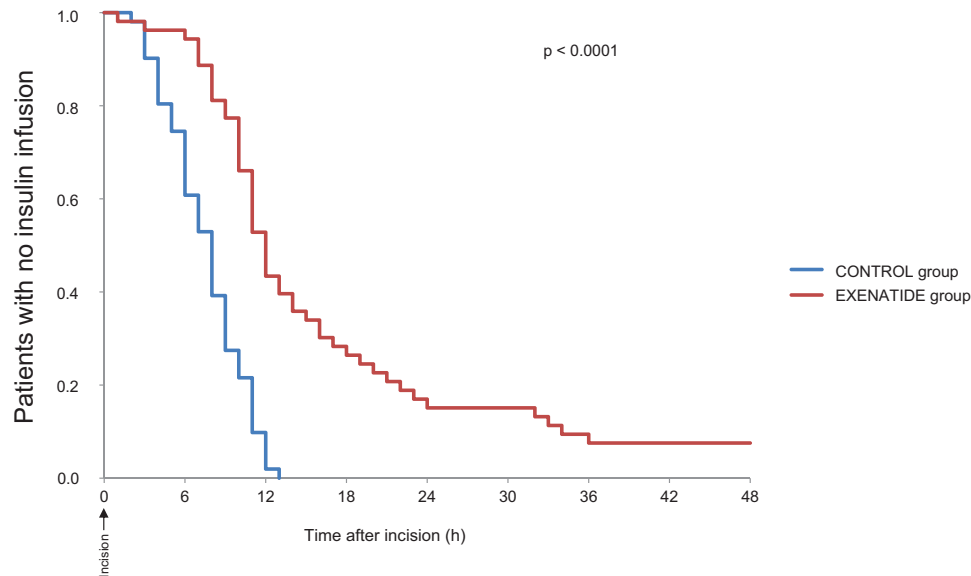


Fig. 3. Kaplan–Meier estimates of the proportion of patients who did not receive intravenous insulin infusion in the control and exenatide groups during the study period.

[0.00 to 4.03]; $P = 0.36$). None of these patients suffered from acute abdominal pain, and no case of acute pancreatitis was diagnosed. No exenatide-related adverse events were reported at 30 days. The postoperative complications and outcome at 30 days are reported in table 3.

Discussion

The results of this phase II, randomized, controlled study showed that IV exenatide provided safe but insufficiently efficient blood glucose control after CABG. Exenatide infusion reduced the total dose of insulin delivered and the number of modifications in the insulin infusion rate and delayed the start of insulin infusion. However, it did not improve the quality of blood glucose control and glycemic variability, and insulin therapy was required in most patients. The phase III study was stopped for futility.

Intravenous exenatide did not increase the percentage of patients who spent more than 50% of the study period within the target blood glucose range. The percentage of patients who spent more than 50% of the study period within the

target range was considered to be the primary outcome of the present study because it has been associated with an improved outcome in intensive care unit patients.^{32,33} Several reasons could explain the lack of clinical effectiveness of IV exenatide on the primary outcome in our study.

First, since blood levels of exenatide were not measured, it could not be ascertained that therapeutic concentrations of exenatide were achieved. However, IV exenatide allowed a reduction in the total dose of insulin used and delayed the initiation of insulin infusion. This suggests that the doses of exenatide we used provided a glucose-lowering effect. Furthermore, similar therapeutic regimens used in other studies resulted in exenatide concentrations efficient in lowering blood glucose levels.^{14,38}

Second, the proportion of time spent within the blood glucose target range during the study period was higher in the two groups than in a previous assessment of this insulin infusion protocol.³⁰ In an audit of daily practices with the insulin therapy protocol in our cardiac surgical intensive care unit, conducted over the same period as the ExSTRESS trial, the proportion of patients spending at least half of the first 48 h

Table 3. Postoperative Outcomes at 30 Days in the Control and Exenatide Groups

	Control Group (n = 51 patients)	Exenatide Group (n = 53 patients)	P Value
Invasive mechanical ventilation (hours)*	9 ± 3 [8; 10]	10 ± 7 [8; 12]	0.26
Atrial fibrillation	10 (20 [10; 33])	12 (22 [12; 36])	0.70
Ventricular tachycardia/fibrillation	1 (2 [0; 10])	1 (2 [0; 10])	0.98
Dialysis	1 (2 [0; 10])	2 (4 [0; 12])	0.58
Stroke	0 (0)	2 (4 [0; 12])	0.16
Deep wound infection	3 (6 [1; 16])	0 (0)	0.11
Intensive care unit stay (hours)*	84 ± 33 [74; 93]	83 ± 40 [72; 94]	0.94
Hospital stay (days)*	9 ± 2 [8; 10]	10 ± 5 [8; 11]	0.56
Death	3 (6 [1; 16])	2 (4 [0; 12])	0.62

Values are numbers (proportion [95% CI]) or means ± SD [95% CI].

within the blood glucose range was 55% (unpublished data), *i.e.*, very close to the anticipated result in the control group. These data suggest a clinical trial effect that may have increased the quality of blood glucose control in the control group, thus minimizing the difference in effect between the two therapeutic strategies compared in the present study. Indeed, analysis of the control group allows stopping the study for futility at the end of phase II, even if the threshold required in the O'Brien and Fleming statistic plan analysis to conduct the phase III of the trial was reached in the exenatide group.

Third, although IV exenatide reduced the total dose of insulin and delayed the start of insulin infusion, most patients in the exenatide group received finally IV insulin as a rescue therapy. This may have decreased the differences in the quality of blood glucose control between the two groups. However, these results are consistent with previously published studies assessing the efficacy of GLP-1 agonists in blood glucose control in intensive care unit patients.^{19,20,22,39} A sufficient antihyperglycemic effect of IV infusion of GLP-1 and exenatide alone was reported in only two studies.^{21,27} In these studies, the relatively small sample size and the limitation of GLP-1 infusion to the first postoperative 8 h²¹ and the inclusion of less severe patients^{21,27} could partially explain the discrepancy with our results. Moreover, a rate of less than 40% of blood glucose values within the target range were reported when patients treated by exenatide were compared to those treated with insulin in the second study.²⁷ Although a reduction in insulin use and later initiation of insulin could have been anticipated in the exenatide group, these criteria were not chosen as primary outcomes in our study because they have not been related to major endpoints, such as morbidity or mortality.

Fourth, the perioperative period in cardiac surgery gives rise to an intense systemic inflammatory response characterized by the production of proinflammatory cytokines and tumor necrosis factor- α and high levels of endogenous cortisol. It has been suggested that hyperglycemia, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , and high levels of endogenous cortisol could impair the function of pancreatic β -cells and alter the antihyperglycemic effect of exenatide and other GLP-1 agonists.⁴⁰⁻⁴⁶ Approximately one third of the glucose-lowering effect of exenatide results from its capacity to delay gastric emptying, decrease splanchnic glucose uptake, and enhance postprandial glucose-stimulated insulin secretion from the pancreatic β -cells (incretin effect).⁴⁷ This mechanism of action is only exerted when patients are orally feeding and is maintained in intensive care unit patients.¹⁷ In our study, most patients were fasting during the study period, and the infusion of exenatide was stopped when patients were orally feeding. This could have lowered the therapeutic effect of exenatide.

Because the glucose-lowering effect of exenatide depends on blood glucose, a reduction in the number and amplitude of rapid excursions in blood glucose values and a decrease in glycemic variability were anticipated in the exenatide group.⁴⁸ Increased morbidity and mortality related to glycemic variability have been reported in cardiac surgery^{1,49} and critically ill patients.^{35,50-53} Although a significant improvement in the coefficient of

variability of blood glucose with the use of intravenous GLP-1 combined with insulin infusion in critically ill surgical patients has previously been reported,²² we failed to confirm this hypothesis in the present study. Nonetheless, the glycemic variability observed in both groups was very close to the lowest values reported in studies assessing the clinical effectiveness of GLP-1 in reducing this parameter in critically ill patients²² or in low-risk cardiac surgery patients.⁴⁹ This could be explained by the small proportion of diabetic patients included and by the low baseline values of glycosylated hemoglobin, since diabetes mellitus and high glycosylated hemoglobin have been reported to be the two main factors associated with an increase in glycemic variability.⁵⁴

Finally, since the ExSTRESS trial is the first study to investigate IV exenatide in cardiac surgery patients, most of our hypotheses are based on extrapolation of the effects provided by IV GLP-1 in intensive care unit patients.^{15-17,19-22} Given that GLP-1 is not available in France and equipotent doses of IV exenatide and IV GLP-1 remain unknown, IV exenatide was used off-label in the present study by following the only published and validated therapeutic regimen, approved by the French Health Authorities for clinical research. However, different results in blood glucose control may have been observed with the use of higher doses of exenatide. In this regard, results of ongoing and further studies on both clinical efficiency and safety will be interesting to consider.⁵⁵

Furthermore, the potential benefit of IV exenatide in cardiac surgery patients could lie beyond its antihyperglycemic effect. First, IV exenatide could be a cost-effective alternative to insulin alone in blood glucose control by decreasing the nursing workload. This is suggested by the significant reduction in the number of changes in insulin infusion rate per patient observed in the exenatide group. This difference may be due in part to the delay in onset of insulin therapy in the exenatide group, but we cannot ascertain that a difference exists between the groups during insulin infusion. The change in nursing workload, if any, could not be quantified in this study, as the time to perform each action of blood glucose control was not measured. Second, postconditioning properties and intrinsic inotropic effects of exenatide have been reported in heart failure⁵⁶ and cardiac intensive care unit patients,⁵⁷⁻⁶⁰ enhancing cardiac function and quality of life after CABG surgery. Third, neuroprotective effects of GLP-1 agonists, including exenatide, have been reported in experimental studies and have to be confirmed in ongoing trials.⁵⁵

Limits of the Study

Because of the wide heterogeneity in the insulin therapy protocols used in cardiac surgical intensive care units, our study was conducted in a single center to ensure a homogeneous control group and in patients with relatively few comorbidities. It cannot be ascertained that different results could be observed in other patients or by using another dose and protocol of exenatide infusion. Furthermore, since measurement of the primary outcome was judged to be objective, the risk of bias was considered to be null, and no placebo was used in the control group.

Conclusions

Exenatide infused intravenously at the dose used in the present study may not spare supplemental insulin administration to efficiently manage postoperative stress hyperglycemia after CABG surgery. Intravenous exenatide reduced neither the incidence of hypoglycemia nor glycemic variability but delayed the start of insulin infusion, reduced the number of modifications in the insulin infusion rate, and could decrease the workload for nurses. Even if neither exenatide-related adverse event nor hypoglycemia have been observed, the safety of IV exenatide needs to be confirmed in larger studies. Based on the results of this randomized trial, IV exenatide cannot be considered as an alternative to insulin therapy for postoperative glycemic control after CABG surgery.

Acknowledgments

The authors thank Fiona Ecartot, M.Sc., University Hospital of Besancon and University of Franche-Comte, Besancon, France, for her assistance in preparing the manuscript.

Research Support

Supported by AstraZeneca (London, United Kingdom) and Center Hospitalier Regional Universitaire de Besancon (Besancon, France), grant No. APICHU 2009. The study drugs (lispro insulin and exenatide) were provided free of charge by Lilly (Neuilly-sur-Seine, France) and AstraZeneca. AstraZeneca and Lilly had no role in the study design, data collection, analysis and interpretation, decision of futility, or writing of the article.

Competing Interests

Dr. Samain had paid consultancies for the following drug companies: Takeda France SAS (Puteaux, France), Baxter (Guyancourt, France), and Leo Pharma (Voisins-le-Bretonneux, France). None of these companies were involved in the funding of the present study. The other authors declare no competing interests.

Reproducible Science

Full protocol available at: gbesch@chu-besancon.fr. Raw data available at: gbesch@chu-besancon.fr.

Correspondence

Address correspondence to Dr. Besch: University Hospital of Besancon, 3 Boulevard Alexander Fleming, F-25000 Besancon, France. gbesch@chu-besancon.fr. Information on purchasing reprints may be found at www.anesthesiology.org or on the masthead page at the beginning of this issue. ANESTHESIOLOGY's articles are made freely accessible to all readers, for personal use only, 6 months from the cover date of the issue.

Appendix 1: Insulin Infusion Protocol

General Statements

- Target blood glucose (BG) levels: 100 to 140 mg/dl (5.5 to 7.7 mmol/l).
- Blood sampling for BG measurement: 2 ml of blood obtained *via* an indwelling arterial catheter, flushed with continuous infusion using glucose-free solution.

- BG measurement: Optium Xceed (Abbott Diabetes Care, United Kingdom).
- Preparation of insulin infusion: 1 unit (U) of regular human insulin in 1 ml of saline.
- Administrations of insulin infusion *via* infusion pump in increments of 0.5 U/h.

Initiating Insulin Infusion

Initial BG rounded to nearest 0.5 U for both bolus and initial infusion rate.

BG Monitoring

Check BG hourly until BG is stable (12 consecutive BG values within target range). Then check BG every 3 h if:

- BG is stable
- No significant change in clinical condition
- No significant change in nutritional intake

Consider temporary resumption of hourly BG monitoring if any of the following events occurs:

- Any change in insulin infusion rate
- Significant change in clinical condition
- Initiation or cessation of pressor or steroid therapy
- Initiation, cessation, or rate change of nutritional support

Changing the Insulin Infusion Rate

If BG is less than 50 mg/dl (2.7 mmol/l):

- Stop insulin infusion, give 10 ml of intravenous (IV) dextrose 30% (D30), and recheck BG within 15 min.
- When BG is more than 100 mg/dl (5.5 mmol/l), wait for 1 h, and then resume insulin infusion at 50% of original rate.

If BG is in 50 to 74 mg/dl (2.7 to 4.1 mmol/l) range:

- Stop insulin infusion.
- If patient is symptomatic: give 10 ml of D30 IV and check BG again within 15 min.
- If patient is asymptomatic: give 5 ml of D30 IV and check BG again within 15 to 30 min.
- When BG is more than 100 mg/dl (5.5 mmol/l), wait for 1 h, and then resume insulin infusion at 75% of original rate.

If BG is more than 75 mg/dl (4.1 mmol/l):

- Step 1: Determine the current BG level. This identifies a column in table A1.1.
- Step 2: Determine the rate of change from the prior BG level. This identifies a cell in table A1.1. Then go to the right for instructions.
- Changes in infusion rate (Δ) are determined by the current rate (table A1.2).

Table A1.1. Changing in Insulin Infusion Rate Based on Current and Prior BG Levels

		BG			
	75–99 mg/dl	100–139 mg/dl	140–199 mg/dl	≥ 200 mg/dl	Instructions
		BG ↑ by > 25 mg · dl · h ⁻¹	BG ↑ by > 50 mg · dl · h ⁻¹ BG ↑ by 1–50 mg · dl · h ⁻¹ or BG unchanged	BG ↑ BG unchanged or BG ↓ by 1–25 mg · dl · h ⁻¹	↑ infusion by 2Δ ↑ infusion by Δ
BG ↑		BG ↑ by 1–25 mg · dl · h ⁻¹ or BG unchanged or BG ↓ by 1–25 mg · dl · h ⁻¹	BG ↓ by 1–50 mg · dl · h ⁻¹	BG ↓ by 26–75 mg · dl · h ⁻¹	No infusion change
BG unchanged or BG ↓ by 1–25 mg · dl · h ⁻¹		BG ↓ by 26–50 mg · dl · h ⁻¹	BG ↓ by 51–75 mg · dl · h ⁻¹	BG ↓ by 76–100 mg · dl · h ⁻¹	↓ infusion by Δ
BG ↓ by > 25 mg · dl · h ⁻¹		BG ↓ by > 50 mg · dl · h ⁻¹	BG ↓ by > 75 mg · dl · h ⁻¹	BG ↓ by > 75 mg · dl · h ⁻¹	Hold x 30 min, then ↓ infusion by 2Δ

BG = blood glucose.

Table A1.2. Instructions in Changes in Infusion Rate

Current Rate (U/h)	Δ = Rate Change (U/h)	2Δ = 2 × Rate Change (U/h)
< 3.0	0.5	1.0
3.0–6.0	1.0	2.0
6.5–9.5	1.5	3.0
10.0–14.5	2.0	4.0
15.0–19.5	3.0	6.0
≥ 20.0	Consult M.D.	Consult M.D.

M.D. = doctor of medicine.

Appendix 2: Management of Hypoglycemia in the Exenatide Group

Definition of Hypoglycemia

Hypoglycemia was defined as blood glucose (BG) value less than 75 mg/dl (4.2 mmol/l). Hypoglycemia was symptomatic if patient presented any clinical symptom of hypoglycemia, or not. All hypoglycemia occurring in sedated patients were considered to be symptomatic.

Management of Hypoglycemia during the Intravenous Infusion of Exenatide

If Patient Did Not Receive a Coinfusion of Insulin

If hypoglycemia is asymptomatic:

- Do not stop exenatide infusion, give 5 ml of intravenous (IV) dextrose 30% (D30), and recheck BG within 15 min.
- If BG is less than 75 mg/dl (4.2 mmol/l) 15 min later, then stop exenatide infusion:
 - If hypoglycemia is asymptomatic: Give 5 ml of D30 IV, and recheck BG within 15 min.
 - If hypoglycemia is symptomatic: Give 10 ml of D30 IV, and recheck BG within 15 min.
 - When BG is more than 100 mg/dl (5.5 mmol/l), wait for 1 h, and then resume exenatide infusion at a rate of 7.5 ml/h.

If hypoglycemia is symptomatic:

- Do not stop the infusion of exenatide, give 10 ml of IV D30, and recheck BG within 15 min.
- If BG is less than 75 mg/dl (4.2 mmol/l) 15 min later, then stop exenatide infusion:
 - If hypoglycemia is asymptomatic: Give 5 ml of D30 IV, and recheck BG within 15 min.
 - If hypoglycemia is symptomatic: Give 10 ml of D30 IV, and recheck BG within 15 min.
 - When BG is more than 100 mg/dl (5.5 mmol/l), wait for 1 h, and then resume exenatide infusion at a rate of 7.5 ml/h.

If Patient Received a Coinfusion of Insulin

If hypoglycemia is asymptomatic:

- Stop insulin infusion, do not stop exenatide infusion, give 5 ml of IV D30, and recheck BG within 15 min.
- If BG is at least 5 mg/dl (4.2 mmol/l) 15 min later, wait for 1 h, and then resume insulin infusion at 25% of original rate.
- If BG is less than 75 mg/dl (4.2 mmol/l) 15 min later, then stop exenatide infusion:
 - If hypoglycemia is asymptomatic: Give 5 ml of D30 IV, and recheck BG within 15 min.
 - If hypoglycemia is symptomatic: Give 10 ml of D30 IV, and recheck BG within 15 min.
 - When BG is more than 100 mg/dl (5.5 mmol/l), wait for 1 h, and then resume exenatide infusion at a rate of 7.5 ml/h.

If hypoglycemia is symptomatic:

- Stop insulin infusion, do not stop exenatide infusion, give 10 ml of IV D30, and recheck BG within 15 min.
- If BG is at least 75 mg/dl (4.2 mmol/l) 15 min later, wait for 1 h, and then resume insulin infusion at 25% of original rate.

- If BG is less than 75 mg/dl (4.2 mmol/l) 15 min later, then stop exenatide infusion:
 - If hypoglycemia is asymptomatic: Give 5 ml of D30 IV, and recheck BG within 15 min.
 - If hypoglycemia is symptomatic: Give 10 ml of D30 IV, and recheck BG within 15 min.
 - When BG is more than 100 mg/dl (5.5 mmol/l), wait for 1 h, and then resume exenatide infusion at a rate of 7.5 ml/h.

References

1. Duncan AE, Abd-Elsayed A, Maheshwari A, Xu M, Soltesz E, Koch CG: Role of intraoperative and postoperative blood glucose concentrations in predicting outcomes after cardiac surgery. *ANESTHESIOLOGY* 2010; 112:860–71
2. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO: Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: The Portland Diabetic Project. *Endocr Pract* 2004; 10(suppl 2):21–33
3. Ouattara A, Lecomte P, Le Manach Y, Landi M, Jacqueminet S, Platonov I, Bonnet N, Riou B, Coriat P: Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *ANESTHESIOLOGY* 2005; 103:687–94
4. Wang TK, Woodhead A, Ramanathan T, Pemberton J: Relationship between diabetic variables and outcomes after coronary artery bypass grafting in diabetic patients. *Heart Lung Circ* 2017; 26:371–5
5. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359–67
6. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283–97
7. Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, Mitchell I, Foster D, Dhingra V, Henderson WR, Ronco JJ, Bellomo R, Cook D, McDonald E, Dodek P, Hebert PC, Heyland DK, Robinson BG: Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012; 367:1108–18
8. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T: Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2017; 43:1–15
9. Johnston LE, Kirby JL, Downs EA, LaPar DJ, Ghanta RK, Ailawadi G, Kozower BD, Kron IL, McCall AL, Isbell JM; Virginia Interdisciplinary Cardiothoracic Outcomes Research (VICTOR) Center: Postoperative hypoglycemia is associated with worse outcomes after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2017; 103:526–32
10. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, Freire AX, Geehan D, Kohl B, Nasraway SA, Rigby M, Sands K, Schallom L, Taylor B, Umpierrez G, Mazuski J, Schunemann H: Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40:3251–76
11. Drucker DJ, Nauck MA: The incretin system: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368:1696–705
12. Egan JM, Meneilly GS, Habener JF, Elahi D: Glucagon-like peptide-1 augments insulin-mediated glucose uptake in the obese state. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3768–73
13. Elahi D, McAloon-Dyke M, Fukagawa NK, Meneilly GS, Sclater AL, Minaker KL, Habener JF, Andersen DK: The insulinotropic actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (7-37) in normal and diabetic subjects. *Regul Pept* 1994; 51:63–74
14. Degn KB, Brock B, Juhl CB, Djurhuus CB, Grubert J, Kim D, Han J, Taylor K, Fineman M, Schmitz O: Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia. *Diabetes* 2004; 53:2397–403
15. Deane AM, Chapman MJ, Fraser RJ, Burgstad CM, Besanko LK, Horowitz M: The effect of exogenous glucagon-like peptide-1 on the glycaemic response to small intestinal nutrient in the critically ill: A randomised double-blind placebo-controlled cross over study. *Crit Care* 2009; 13:R67
16. Deane AM, Chapman MJ, Fraser RJ, Summers MJ, Zaknic AV, Storey JP, Jones KL, Rayner CK, Horowitz M: Effects of exogenous glucagon-like peptide-1 on gastric emptying and glucose absorption in the critically ill: Relationship to glycemia. *Crit Care Med* 2010; 38:1261–9
17. Deane AM, Summers MJ, Zaknic AV, Chapman MJ, Fraser RJ, Di Bartolomeo AE, Wishart JM, Horowitz M: Exogenous glucagon-like peptide-1 attenuates the glycaemic response to postpyloric nutrient infusion in critically ill patients with type-2 diabetes. *Crit Care* 2011; 15:R35
18. Kohl BA, Hammond MS, Cucchiara AJ, Ochroch EA: Intravenous GLP-1 (7-36) amide for prevention of hyperglycemia during cardiac surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28:618–25
19. Müssig K, Oncü A, Lindauer P, Heining A, Aebert H, Unertl K, Ziemer G, Häring HU, Holst JJ, Gallwitz B: Effects of intravenous glucagon-like peptide-1 on glucose control and hemodynamics after coronary artery bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *Am J Cardiol* 2008; 102:646–7
20. Sokos GG, Bolukoglu H, German J, Hentosz T, Magovern GJ Jr, Maher TD, Dean DA, Bailey SH, Marrone G, Benckart DH, Elahi D, Shannon RP: Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007; 100:824–9
21. Meier JJ, Weyhe D, Michaely M, Senkal M, Zumtobel V, Nauck MA, Holst JJ, Schmidt WE, Gallwitz B: Intravenous glucagon-like peptide 1 normalizes blood glucose after major surgery in patients with type 2 diabetes. *Crit Care Med* 2004; 32:848–51
22. Galiatsatos P, Gibson BR, Rabiee A, Carlson O, Egan JM, Shannon RP, Andersen DK, Elahi D: The glucoregulatory benefits of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide infusion during intensive insulin therapy in critically ill surgical patients: A pilot study. *Crit Care Med* 2014; 42:638–45
23. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG: Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): A potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2004; 117:77–88
24. Knop FK, Brønden A, Vilsbøll T: Exenatide: Pharmacokinetics, clinical use, and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18:555–71
25. Li FF, Jiang L, Fu L, Zhu HH, Zhou P, Zhang D, Su XF, Wu JD, Ye L, Ma JH: Exenatide add-on to continuous subcutaneous insulin infusion therapy reduces bolus insulin doses in patients with type 2 diabetes: A randomized, controlled, open-label trial. *Diabetes Ther* 2017; 8:177–87
26. Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, Mannucci E: Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Pancreatitis, pancreatic cancer, and cholelithiasis. Data from randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017; (in press)
27. Abuannadi M, Kosiborod M, Riggs L, House JA, Hamburg MS, Kennedy KF, Marso SP: Management of hyperglycemia with

- the administration of intravenous exenatide to patients in the cardiac intensive care unit. *Endocr Pract* 2013; 19:81–90
28. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D; Modification of Diet in Renal Disease Study Group: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130:461–70
 29. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N: A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: Conclusions from cross-validations between two centers. *ANESTHESIOLOGY* 1999; 91:693–700
 30. Studer C, Sankou W, Penfornis A, Pili-Floury S, Puyraveau M, Cordier A, Etievent JP, Samain E: Efficacy and safety of an insulin infusion protocol during and after cardiac surgery. *Diabetes Metab* 2010; 36:71–8
 31. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JJ, Lee M, Bailey VA, Lee SL, Dziura JD, Inzucchi SE: Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004; 27:461–7
 32. Chase JG, Pretty CG, Pfeifer L, Shaw GM, Preiser JC, Le Compte AJ, Lin J, Hewett D, Moorhead KT, Desaive T: Organ failure and tight glycemic control in the SPRINT study. *Crit Care* 2010; 14:R154
 33. Penning S, Pretty C, Preiser JC, Shaw GM, Desaive T, Chase JG: Glucose control positively influences patient outcome: A retrospective study. *J Crit Care* 2015; 30:455–9
 34. 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; 6:1030–7
 35. Ali NA, O'Brien JM Jr, Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, Connors AF Jr., Preiser JC: Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2008; 36:2316–21
 36. Van Herpe T, De Brabanter J, Beullens M, De Moor B, Van den Berghe G: Glycemic penalty index for adequately assessing and comparing different blood glucose control algorithms. *Crit Care* 2008; 12:R24
 37. Fleming TR: One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. *Biometrics* 1982; 38:143–51
 38. Sonne DP, Engstrøm T, Treiman M: Protective effects of GLP-1 analogues exendin-4 and GLP-1(9-36) amide against ischemia-reperfusion injury in rat heart. *Regul Pept* 2008; 146:243–9
 39. Mecott GA, Herndon DN, Kulp GA, Brooks NC, Al-Mousawi AM, Kraft R, Rivero HG, Williams FN, Branski LK, Jeschke MG: The use of exenatide in severely burned pediatric patients. *Crit Care* 2010; 14:R153
 40. Ibfelt T, Fischer CP, Plomgaard P, van Hall G, Pedersen BK: The acute effects of low-dose TNF- α on glucose metabolism and β -cell function in humans. *Mediators Inflamm* 2014; 2014:295478
 41. Kahles F, Meyer C, Möllmann J, Diebold S, Findeisen HM, Lebherz C, Trautwein C, Koch A, Tacke F, Marx N, Lehrke M: GLP-1 secretion is increased by inflammatory stimuli in an IL-6-dependent manner, leading to hyperinsulinemia and blood glucose lowering. *Diabetes* 2014; 63:3221–9
 42. Lehrskov-Schmidt L, Lehrskov-Schmidt L, Nielsen ST, Holst JJ, Møller K, Solomon TP: The effects of TNF- α on GLP-1-stimulated plasma glucose kinetics. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:E616–22
 43. Nielsen ST, Lehrskov-Schmidt L, Krogh-Madsen R, Solomon TP, Lehrskov-Schmidt L, Holst JJ, Møller K: Tumour necrosis factor- α infusion produced insulin resistance but no change in the incretin effect in healthy volunteers. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29:655–63
 44. Solomon TP, Knudsen SH, Karstoft K, Winding K, Holst JJ, Pedersen BK: Examining the effects of hyperglycemia on pancreatic endocrine function in humans: Evidence for in vivo glucotoxicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:4682–91
 45. Weaver JR, Holman TR, Imai Y, Jadhav A, Kenyon V, Maloney DJ, Nadler JL, Rai G, Simeonov A, Taylor-Fishwick DA: Integration of pro-inflammatory cytokines, 12-lipoxygenase and NOX-1 in pancreatic islet beta cell dysfunction. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 358:88–95
 46. Xu G, Kaneto H, Laybutt DR, Duvivier-Kali VF, Trivedi N, Suzuma K, King GL, Weir GC, Bonner-Weir S: Downregulation of GLP-1 and GIP receptor expression by hyperglycemia: Possible contribution to impaired incretin effects in diabetes. *Diabetes* 2007; 56:1551–8
 47. Cervera A, Wajsborg E, Sriwijitkamol A, Fernandez M, Zuo P, Triplitt C, Musi N, DeFronzo RA, Cersosimo E: Mechanism of action of exenatide to reduce postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294:E846–52
 48. McCall AL, Cox DJ, Brodows R, Crean J, Johns D, Kovatchev B: Reduced daily risk of glycemic variability: Comparison of exenatide with insulin glargine. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11:339–44
 49. Subramaniam B, Lerner A, Novack V, Khabbaz K, Paryente-Wiesmann M, Hess P, Talmor D: Increased glycemic variability in patients with elevated preoperative HbA1C predicts adverse outcomes following coronary artery bypass grafting surgery. *Anesth Analg* 2014; 118:277–87
 50. Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ, Egi M, Hart GK, George C; ANZICS CORE Management Committee: The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. *Crit Care* 2009; 13:R91
 51. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G: Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *ANESTHESIOLOGY* 2006; 105:244–52
 52. Krinsley JS: Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3008–13
 53. 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; 38:1021–9
 54. Masla M, Gottschalk A, Durieux ME, Groves DS: HbA1c and diabetes predict perioperative hyperglycemia and glycemic variability in on-pump coronary artery bypass graft patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25:799–803
 55. McGrath RT, Hocking SL, Priglinger M, Day S, Herkes GK, Krause M, Fulcher GR: Rationale and design of Short-Term Exenatide therapy in Acute ischaemic Stroke (STEXAS): A randomised, open-label, parallel-group study. *BMJ Open* 2016; 6:e008203
 56. Scheen AJ: GLP-1 receptor agonists and heart failure in diabetes. *Diabetes Metab* 2017; 43(suppl 1); 2s13–19
 57. Lønborg J, Kelbæk H, Vejstrup N, Bøtker HE, Kim WY, Holmvang L, Jørgensen E, Helqvist S, Saunamäki K, Terkelsen CJ, Schoos MM, Køber L, Clemmensen P, Treiman M, Engstrøm T: Exenatide reduces final infarct size in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and short-duration of ischemia. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5:288–95
 58. Lønborg J, Vejstrup N, Kelbæk H, Bøtker HE, Kim WY, Mathiasen AB, Jørgensen E, Helqvist S, Saunamäki K, Clemmensen P, Holmvang L, Thuesen L, Krusell LR, Jensen JS, Køber L, Treiman M, Holst JJ, Engstrøm T: Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33:1491–9
 59. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, Shannon RP: Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109:962–5
 60. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP: Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006; 12:694–9

3.4. Effets cardioprotecteurs de GLP-1 et des analogues de GLP-1

3.4.1. Ischémie reperfusion myocardique en chirurgie cardiaque – Pré et post conditionnement ischémique

3.4.1.1. *L'ischémie-reperfusion myocardique*

La chirurgie de pontage coronaire, qu'elle soit effectuée à cœur battant ou sous circulation extracorporelle, induit une interruption de la perfusion coronaire. Les cellules myocardiques sont ainsi exposées à une période d'ischémie de durée variable, directement suivie d'une période de reperfusion. Si l'interruption du flux coronaire génère la constitution de lésions ischémiques caractéristiques, la phase de reperfusion peut paradoxalement être à l'origine d'une majoration de l'atteinte myocardique, se traduisant cliniquement par des épisodes d'arythmies cardiaques, une dysfonction réversible de la contractilité myocardique (*myocardial stunning*), une dysfonction endothéliale, et la destruction irréversible de plages plus ou moins étendues du muscle myocardique^{125,126}. Les mécanismes cellulaires conduisant à la constitution des lésions d'ischémie-reperfusion myocardiques ont été décrits ces dernières années (Figure 4)¹²⁷.

Au cours de la phase d'ischémie, l'absence d'apport d'O₂ aux cellules myocardiques provoquent une chute des stocks intracellulaires d'ATP secondaire à l'abolition des phosphorylations oxydatives mitochondriales. Le métabolisme énergétique des cellules myocardiques repose sur la glycolyse anaérobie. La glycolyse anaérobie génère la production d'acide lactique, participant à la constitution d'une acidose intra- et extracellulaire. Pour tenter de corriger l'acidose intracellulaire, la pompe Na⁺/H⁺ membranaire expurge les ions H⁺ de l'intérieur de la cellule, en faisant entrer du Na⁺. L'augmentation de la concentration intracellulaire de Na⁺ provoque un fonctionnement inverse de la pompe Na⁺/Ca²⁺ membranaire, faisant sortir le Na⁺ de la cellule et majorant la concentration intracellulaire de Ca²⁺ (surcharge calcique).

L'abolition des réactions de phosphorylations oxydatives mitochondriales au cours de l'ischémie aboutit à une perte du gradient de pH et du potentiel de membrane de la membrane mitochondriale. La membrane interne mitochondriale devient alors perméable, autorisant le flux de liquides depuis le cytosol vers la matrice mitochondriale et la constitution d'un œdème mitochondrial. L'œdème mitochondrial provoque l'ouverture du *mitochondrial permeability transition pore* (MPTP), permettant la libération de protéines pro-apoptotiques dans le cytosol et l'activation de l'apoptose (voie des caspases)^{127,128}. Par ailleurs, le maintien de l'ischémie aboutit à l'accumulation intracellulaire de déchets du métabolisme, augmentant l'osmolarité intracellulaire, générant à son tour la constitution d'un œdème cellulaire¹²⁸.

Au cours de la reperfusion, le fonctionnement de la pompe Na⁺/H⁺ se majore afin de rétablir rapidement le pH intracellulaire. L'augmentation de la concentration intracellulaire de Na⁺ stimule l'activité de la pompe Na⁺/Ca²⁺, aggravant la surcharge calcique intracellulaire. La correction rapide du

pH intracellulaire et la surcharge calcique intracellulaire activent l'ouverture du MPTP, provoquant *in fine* l'apoptose cellulaire^{127,129}.

Par ailleurs, le rétablissement brutal de l'apport d'une grande quantité d'O₂ aux cellules myocardiques provoque la synthèse intracellulaire de radicaux libres oxygénés ou espèces radicalaires de l'O₂ (ROS). La synthèse de ROS est stimulée par la persistance de la surcharge calcique intracellulaire et par la dégradation de l'ATP en hydro xanthine. L'accumulation de ROS est responsable de lésions des membranes cellulaire et mitochondriale et d'une activation indirecte de l'inflammation par recrutement des leucocytes et stimulation de la production de cytokines. L'ouverture du MPTP est également activée par les ROS^{127,129}.

Yellon et Hausenloy résument ainsi les mécanismes à l'origine des lésions cellulaires de reperfusion¹²⁷ :

- le paradoxe de l'oxygène : le rétablissement de l'apport d'O₂ génère un stress oxydatif conduisant à la mort cellulaire

- le paradoxe du calcium : la surcharge calcique intracellulaire au cours de l'ischémie et de la reperfusion aboutit à la mort cellulaire par ouverture du MPTP et hyper contracture des cardiomyocytes

- le paradoxe du pH : le rétablissement rapide du pH intracellulaire active l'ouverture du MPTP

- l'inflammation : le recrutement des leucocytes provoque une obstruction micro vasculaire prolongeant l'ischémie ; les leucocytes recrutés libèrent des ROS et des enzymes lytiques participant à la destruction des cellules myocardiques

- le MPTP, dont l'ouverture aboutit à la mort cellulaire.

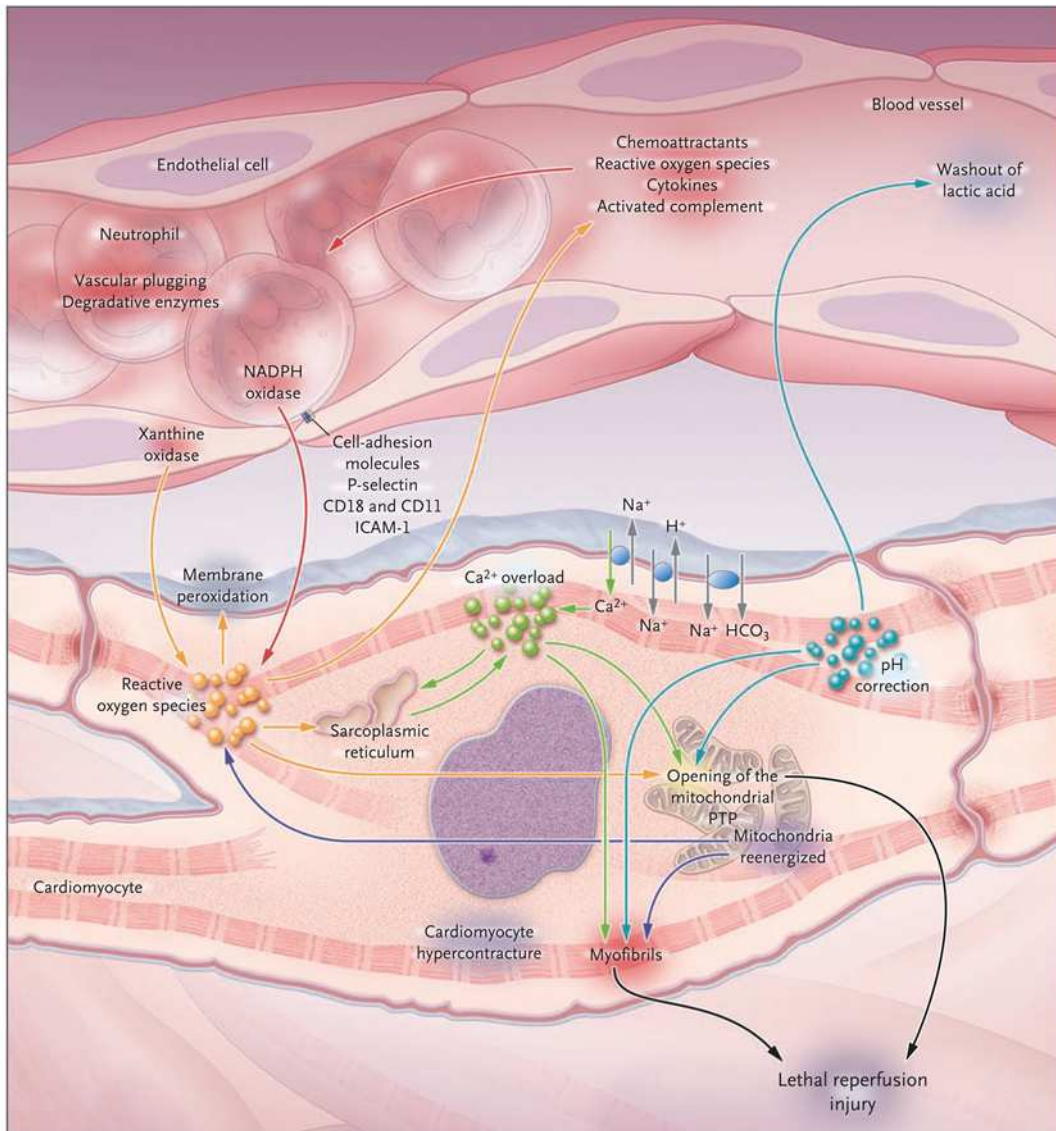


Figure 4. Principaux mécanismes impliqués dans la genèse des lésions cellulaires létales au cours de la reperfusion¹²⁷.

3.4.1.2. Pré-conditionnement ischémique

L'étude des mécanismes à l'origine des lésions d'ischémie-reperfusion a permis de mettre en évidence l'existence d'un mode de défense intrinsèque : le conditionnement.

Murry et al.¹³⁰ ont été les premiers à décrire, dans un modèle animal d'ischémie myocardique, que la réalisation de 4 périodes de 5 minutes d'ischémie coronaire séparées après 5 minutes de reperfusion, avant une période d'ischémie prolongée de 40 minutes, permettait de réduire la taille de la zone infarctée de près de 25%. Ce phénomène a été appelé pré-conditionnement ischémique.

L'élément central de l'effet cardio protecteur du pré-conditionnement ischémique (mais également du post-conditionnement ischémique) est la prévention de l'ouverture du *mitochondrial permeability transition pore* (MPTP). En effet, le degré d'ouverture du MPTP au cours de la reperfusion conditionne le pronostic cellulaire : si le taux d'ouverture du MPTP est minimal, une récupération fonctionnelle complète de la mitochondrie et de la cellule myocardique est possible ; si l'ouverture du MPTP est observée dans 10 à 50% des cellules myocardiques, récupération ou apoptose sont possibles ; si l'ouverture du MPTP atteint >50% des cellules, la nécrose cellulaire avec atteinte irréversible du myocarde est inévitable (Figure 5)¹²⁶.

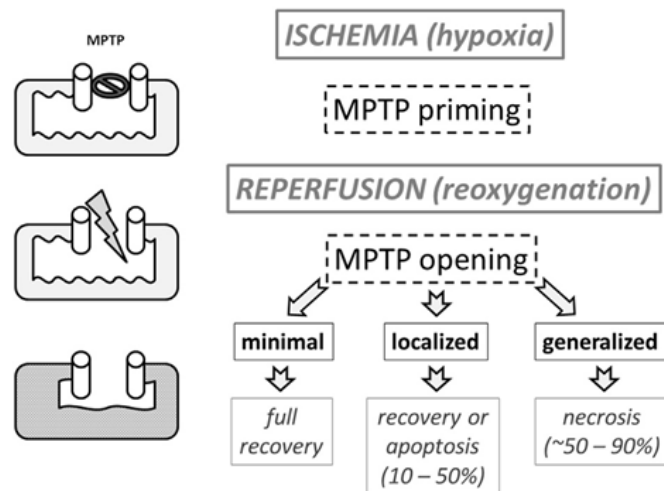


Figure 5. Représentation schématique du rôle du *mitochondrial permeability transition pore* (MPTP) dans la genèse des lésions cellulaires létales au cours de la phase de reperfusion¹²⁶.

Le pré-conditionnement ischémique prévient l'ouverture du MPTP de manière directe et indirecte. L'action indirecte consiste en la modulation des facteurs responsables de l'ouverture de MPTP au cours de l'ischémie et de la reperfusion : ROS, surcharge calcique et correction rapide de l'acidose intracellulaire. La cible principale de l'action indirecte du pré-conditionnement ischémique est la RISK (*reperfusion injury salvage kinase pathway*)¹³¹. L'activation de la RISK *pathway* réduit l'activité des pompes Na^+/H^+ , $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ et $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, afin de ralentir la correction de l'acidose intracellulaire et

de diminuer l'importance de la surcharge calcique. L'effet bénéfique de la *RISK pathway* sur la surcharge calcique s'exerce également par le biais d'une augmentation de l'absorption du Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique via l'activation de la Ca^{2+} ATP_{ase} sarcoplasmique (Figure 6)¹²⁶.

L'action directe du pré-conditionnement ischémique consiste en l'activation de voies de signalisation intracellulaire aboutissant à l'inhibition de l'ouverture du MPTP. La nature exacte des voies de signalisation et la possibilité d'interactions entre elles fait encore l'objet d'une recherche active. La 1^{ère} voie identifiée est l'activation de la protéine kinase C via les phospholipases C et D. L'activation de la protéine kinase C pourrait activer l'ouverture du canal K^+ -ATP mitochondrial, résultant en un effet protecteur contre les lésions d'ischémie reperfusion, en inhibant l'ouverture de MPTP. La 2^{ème} voie de signalisation est la *RISK pathway*. L'activation de la *RISK pathway* permet la synthèse de kinases « pro-survie » : *phosphatidyl inositol 3-kinase* (PI3K), *mitogen-activated protein kinase* (MEK ½), la famille des *serine/threonine-protein kinase* (Akt) et les *signal-regulated kinase 1 et 2* (ERK ½). Par phosphorylation de *glycogen synthase 3b* (GSK3b) et de *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS), et par inactivation de *Bcl-2-associated death promoter* (BAD), la *RISK pathway* prévient l'ouverture de MPTP et agit par un effet anti-apoptotique direct. La 3^{ème} voie de signalisation est la voie de *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS). La voie de eNOS prévient l'ouverture du MPTP via une protéine kinase G activant la voie de la protéine kinase C (1^{ère} voie de signalisation décrite ci-dessus) et aboutissant à l'ouverture du canal K_{ATP} mitochondrial, ou via la production de NO.

L'ensemble des voies de signalisation intracellulaire convergent vers l'ouverture du canal K^+ -ATP mitochondrial et vers la production de ROS. Les ROS activent directement de nombreuses kinases « pro-survie », permettant l'effet cardio protecteur du pré-conditionnement ischémique.

La 4^{ème} voie de signalisation intracellulaire identifiée est la voie SAFE, dont le composant principal est le TNF- α . Le TNF- α active la Janus kinase et la voie de signalisation STAT3, permettant une *upregulation* de la transcription de facteurs cardio protecteurs au niveau nucléaire : *inductible nitric oxide synthase* (iNOS), *cyclo-oxygenase 2* (COX2), *nuclear factor κ B* (NF κ B) et *heat shock proteins* (HSP) (Figure 7)¹²⁶.

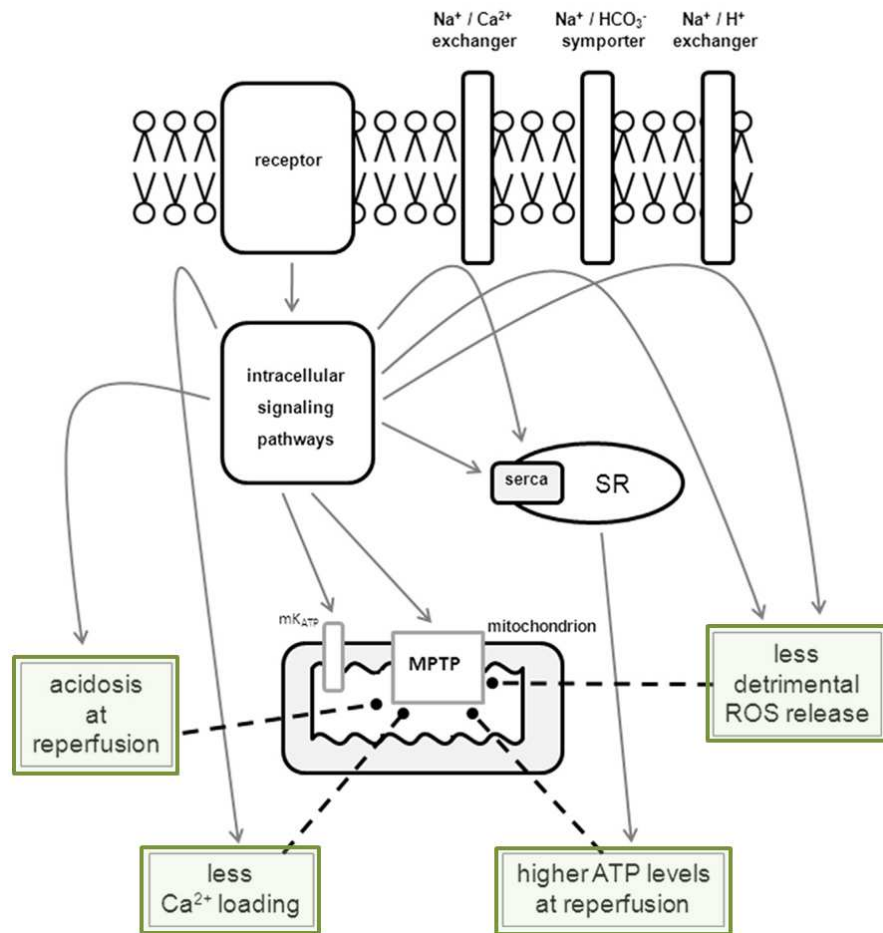


Figure 6. Représentation schématique de l'effet des stimuli de pré- et de post-conditionnement ischémique participant à la prévention de l'ouverture du *mitochondrial permeability transition pore* (MPTP)¹²⁶.

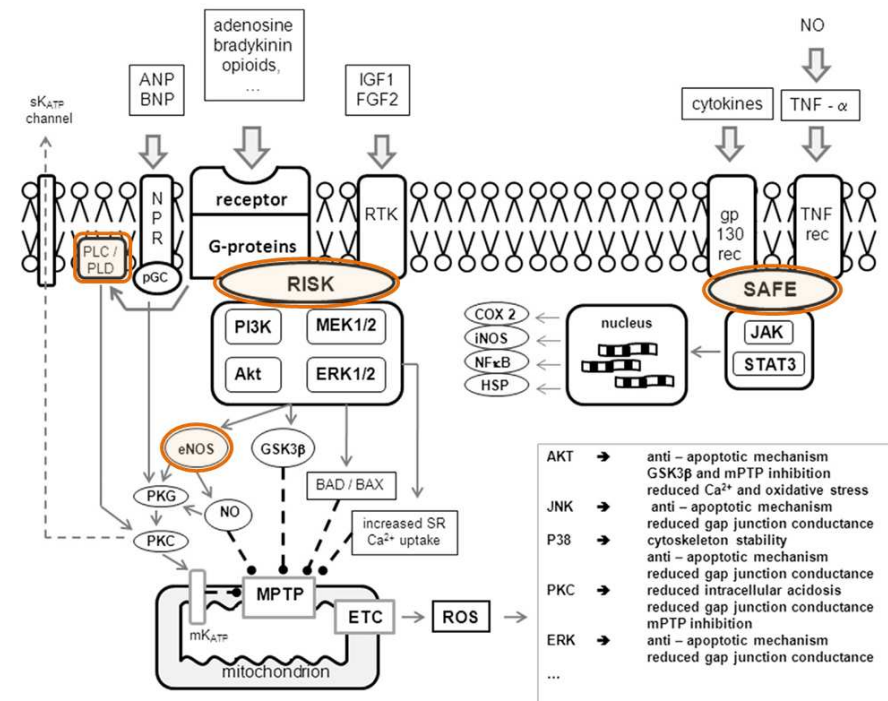


Figure 7. Voies de signalisation intracellulaire impliquée dans les mécanismes de protection cellulaire activés par le pré- et le post-conditionnement ischémique¹²⁶.

3.4.1.3. Post-conditionnement ischémique

Par analogie au pré-conditionnement ischémique, Zhao et al.¹³² ont observé dans un modèle expérimental d'infarctus du myocarde chez le chien que la réalisation de brefs épisodes d'ischémie/reperfusion par clampage/déclampage coronaire juste après une occlusion coronaire prolongée, permettait de réduire la taille de la zone infarctée. Les mêmes auteurs expliquent l'effet bénéfique du post-conditionnement ischémique par une réduction de la production de ROS au cours des premières minutes suivant la reperfusion¹³².

Si les mécanismes permettant l'effet cardio protecteur du post-conditionnement ischémique sont moins bien connus que ceux du pré-conditionnement ischémique, les 2 phénomènes partagent des modalités d'action communes. En particulier, il a été démontré que le post-conditionnement ischémique activait la RISK *pathway*. Le signal protecteur du post-conditionnement ischémique est ainsi véhiculé par PI3K, Akt, et ERK 1 et 2¹³¹. La phosphorylation de *glycogen synthase kinase-3b* (GSK-3b), kinase terminale de la voie RISK, pourrait participer à la réduction des lésions de reperfusion par le post-conditionnement ischémique¹³³. L'activation de la RISK *pathway* par le post-conditionnement ischémique favoriserait la persistance d'une acidose intracellulaire pendant les premières minutes de la reperfusion, maintenant le MPTP en position fermée¹³⁴.

3.4.2. GLP-1, analogues du GLP-1 et ischémie-reperfusion myocardique

3.4.2.1. Effets cardioprotecteurs de GLP-1

Les effets de glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et de ses analogues ne se limitent pas au contrôle de la glycémie. De nombreuses études ont décrit l'effet bénéfique du pré- et du post-conditionnement ischémique sur la réduction des lésions d'ischémie-reperfusion myocardique. Par ailleurs, des effets protecteurs similaires ont été rapportés lors de l'utilisation de stratégies thérapeutiques visant à activer les canaux K⁺-ATP mitochondriaux ou à activer les voies de signalisation intracellulaire impliquées dans les mécanismes protecteurs du pré- et du post-conditionnement ischémique¹²⁸. GLP-1 et les analogues de GLP-1 font partie des agents pharmacologiques proposés pour réduire les conséquences délétères des lésions d'ischémie-reperfusion sur la fonction des cardiomyocytes¹²⁸.

Cette hypothèse est sous-tendue par de nombreuses études portant sur des modèles animaux d'ischémie-reperfusion myocardique et décrivant une altération moindre la contractilité du ventricule gauche lors de l'administration de GLP-1 au cours de la phase d'ischémie et/ou au cours de la reperfusion¹³⁵⁻¹⁴⁰.

L'effet cardioprotecteur de GLP-1 semble s'exercer par différents mécanismes. Tout d'abord, l'activation du récepteur de GLP-1 situé au niveau des cellules myocardiques permettrait d'améliorer le métabolisme cellulaire au cours de l'ischémie et de la reperfusion, en stimulant le métabolisme glucidique au dépend des acides gras libres, permettant la production d'ATP avec une moindre consommation en O₂¹³⁸⁻¹⁴¹. Par ailleurs, GLP-1 est susceptible d'améliorer le flux coronaire par une action vasodilatatrice¹⁴².

Enfin, l'activation du récepteur de GLP-1 couplé à une protéine G est capable d'activer certaines voies de signalisation intracellulaire impliquées dans le pré- et le post-conditionnement ischémique : la protéine kinase A (PKA) via l'augmentation de la concentration intracellulaire d'AMP cyclique (AMPC)¹³⁵, et la RISK *pathway* permettant l'activation des kinases pro-survie (PI3K/Akt, p42/44 PKA et p70s6)¹³⁵ et l'inactivation du peptide pro-apoptotique BAD via l'activation de p70s6K^{135,137}. L'administration de GLP-1 permet par ailleurs d'augmenter la concentration plasmatique d'insuline, exerçant un effet anti-apoptotique direct via le récepteur à l'insuline¹⁴³⁻¹⁴⁵. Cependant, l'effet de réduction des lésions d'ischémie-reperfusion myocardique est observé lors de l'administration in vivo mais aussi in vitro de GLP-1, suggérant un mécanisme indépendant de la stimulation de la production d'insuline par les cellules pancréatiques¹³⁵.

Par ailleurs, l'effet cardioprotecteur de GLP-1 nécessiterait l'intégrité de la molécule de GLP-1¹³⁷. Cependant, si l'effet cardioprotecteur de GLP-1 administré au cours de la phase d'ischémie semble s'exercer via le récepteur de GLP-1 couplé à une protéine G, Ban et al. suggèrent que les effets bénéfiques observés lors de l'administration de GLP-1 au cours de la reperfusion sont liés à l'action de GLP-1(9-36) amide, produits de la dégradation de GLP-1 par la dipeptidyl peptidase-IV plasmatique¹⁴⁶.

L'effet cardioprotecteur de GLP-1 participerait à une amélioration de la fonction ventriculaire gauche, et, par ce biais, à une amélioration de la qualité de vie de certaines populations de malades porteurs d'une cardiopathie.

Dans une étude pilote incluant des patients présentant une dysfonction cardiaque gauche (classification de Killip II-IV, fraction d'éjection du ventricule gauche < 40%), Nikolaidis et al. rapportent que l'administration intraveineuse de GLP-1 pendant les 72 premières heures de la prise en charge permettrait une amélioration de la contractilité et de la fraction d'éjection du ventricule gauche, et de réduire la durée de séjour et la mortalité hospitalière¹⁴⁷. Par ailleurs, les premières études ayant évalué l'efficacité de l'administration intraveineuse de GLP-1 dans le traitement de l'hyperglycémie de stress après pontage coronaire ont suggéré un effet inotrope significatif du GLP-1, permettant une réduction du recours aux catécholamines, et en particulier, à la dobutamine, au cours de la phase post-opératoire^{119,120}.

Un effet similaire avait été décrit précédemment dans une population d'insuffisants cardiaques obèses stables, présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 40% et une dyspnée de stade NYHA III-IV¹⁴⁸. Dans cette étude publiée par Sokos et al. en 2006, l'administration continue de GLP-1 par voie sous-cutanée pendant 5 semaines était associée à une amélioration fonctionnelle (6-minute walk test, VO₂max et qualité de vie), écho cardiographique (augmentation de la FEVG et du débit cardiaque, et réduction de la dilatation du ventricule gauche) et biologique (réduction du taux circulant de BNP)¹⁴⁹. Les patients recevant du GLP-1 avaient par ailleurs pu réduire de manière significative la dose du traitement diurétique associé¹⁴⁹.

Ces données venaient confirmer des données expérimentales publiées antérieurement^{139,141}. Dans un modèle animal de cardiomyopathie dilatée, l'administration intraveineuse continue de GLP-1

pendant 48 heures était associée à une augmentation de la contractilité du ventricule gauche, de la fraction d'éjection du ventricule gauche et du débit cardiaque. Cette amélioration de la fonction cardiaque ne modifiait pas la consommation du myocarde en O₂ et semblait indépendante d'un effet métabolique médié par l'augmentation d'insuline induite par le GLP-1. Par ailleurs, l'administration intraveineuse continue de GLP-1 dans le groupe témoin avec une fonction cardiaque de base normale ne modifiait pas l'inotropisme du ventricule gauche^{139,141}. Cette absence d'effet du GLP-1 sur le myocarde sain était également retrouvée dans un modèle de rats d'ischémie-reperfusion myocardique¹⁴⁰.

3.4.2.2. Effets cardioprotecteurs d'exenatide

Sur la base des nombreux travaux publiés concernant l'utilisation de GLP-1 dans la prévention des lésions myocardiques d'ischémie-reperfusion, plusieurs études chez l'animal puis chez l'homme ont cherché à évaluer l'effet cardioprotecteur d'exenatide, en tant qu'agoniste du récepteur de GLP-1.

Ainsi, plusieurs modèles expérimentaux suggèrent également que l'administration d'exenatide au cours de l'ischémie et/ou à la phase précoce de la reperfusion est susceptible de réduire l'altération de la fonction ventriculaire gauche induite par les lésions d'ischémie-reperfusion^{150,151}, via l'activation du récepteur de GLP-1 couplé à une protéine G et des voies de signalisation intracellulaire communes au pré- et au post-conditionnement ischémique : activation des canaux K⁺-ATP mitochondriaux¹⁵², réduction de l'activité des protéines pro-apoptotiques (caspase-3)¹⁵¹, majoration du ratio protéines anti-apoptotiques/protéines pro-apoptotiques (ratio Bcl2/Bax)¹⁵¹, augmentation de l'expression myocardique de Akt phosphorylée (pAkt)¹⁵¹, et stimulation des enzymes anti-oxydantes superoxide dismutase et catalase¹⁵¹.

Ces résultats ont été confirmés lors d'essai randomisé contrôlé contre placebo chez les patients pris en charge pour angioplastie coronaire en urgence dans le cadre d'un infarctus du myocarde. L'administration intraveineuse d'exenatide débutée avant reperfusion coronaire et poursuivie après rétablissement complet du flux permet de réduire le ratio zone infarctée/zone à risque d'ischémie évaluée par IRM cardiaque, de diminuer l'aire sous la courbe de la cinétique du taux plasmatique de troponine I et de CK-MB au cours des 72 premières heures, et d'améliorer la fonction systolique et diastolique du ventricule gauche 6 mois après l'épisode aigu¹⁵³⁻¹⁵⁵. L'effet bénéfique d'exenatide semble indépendant d'une amélioration du contrôle glycémique¹⁵⁶. Cependant, la dose d'exenatide administrée semble jouer un rôle dans l'effet obtenu, une absence d'effet cardioprotecteur ayant été rapporté lors de l'utilisation de doses plus faibles¹⁵⁷.

Enfin, l'administration intraveineuse d'exenatide débutée dans les 4 premières heures de la prise en charge d'un arrêt cardiorespiratoire extrahospitalier ne permettait pas réduire les lésions cérébrales liées à l'ischémie-reperfusion cérébrale, dans un essai randomisé contrôlé contre placebo¹⁵⁸.

3.5. Quatrième travail de recherche effectué dans le cadre de la thèse : Does intravenous exenatide infusion in perioperative blood glucose control provide a cardioprotective effect and improve the quality of life in coronary artery bypass graft surgery: ancillary analysis of a phase II/III randomized trial

3.5.1. Rationnel de l'étude

L'interruption transitoire du flux coronaire au cours de la chirurgie de pontage coronaire est à l'origine de la constitution de lésions myocardiques au cours de la phase d'ischémie mais aussi au cours de la reperfusion. De brefs épisodes d'ischémie précédant (pré-conditionnement ischémique) et/ou suivant (post-conditionnement ischémique) l'interruption du flux coronaire activeraient des mécanismes protecteurs intracellulaires, évitant l'induction de l'apoptose et la mort des cardiomyocytes¹²⁷. Les mécanismes protecteurs intracellulaires font intervenir plusieurs voies de signalisation intracellulaire, partageant une cible commune : la prévention de l'ouverture du *mitochondrial permeability transition pore* (MPTP)^{159,160}. Un certain nombre d'agents pharmacologiques semblent susceptibles d'activer les voies de signalisation intracellulaire permettant de prévenir les conséquences de l'ischémie et de la reperfusion¹²⁸.

Un effet cardioprotecteur de glucagon-like peptide 1 (GLP-1) a été décrit à plusieurs reprises dans des modèles animaux d'ischémie-reperfusion myocardique^{135-140,146}. Par le biais des récepteurs de GLP-1 couplés à une protéine G présents au niveau des cellules myocardiques, l'administration de GLP-1 au cours de la phase d'ischémie et de la phase de reperfusion permettrait d'activer des mécanismes intracellulaires cardioprotecteurs analogues à ceux du pré- et du post-conditionnement ischémique^{135,137}. Une réduction de la proportion de myocarde infarci par rapport au volume de myocarde soumis à la période d'ischémie a ainsi été rapportée lors de l'administration de GLP-1 au cours de la phase d'ischémie et/ou de la phase de reperfusion^{135-140,146}. Cet effet cardioprotecteur de GLP-1 pourrait expliquer la moindre altération de la fonction systolique et diastolique du ventricule gauche et la réduction du recours aux inotropes rapportées chez les patients opérés d'un pontage coronaire et dans des modèles animaux d'ischémie-reperfusion myocardique^{119,120,135-139,140,146}. Un effet inotrope propre du GLP-1 a également été suggéré^{119,120,147,148}, et pourrait ainsi participer à une amélioration de la qualité de vie¹⁴⁸. GLP-1 n'est cependant pas disponible en pratique clinique quotidienne et son usage reste strictement réservé au domaine de la recherche.

Exenatide est un agoniste de synthèse des récepteurs de GLP-1. L'administration intraveineuse d'exenatide au cours des 6 premières heures de la prise en charge d'un infarctus du myocarde permettrait de réduire l'étendue des lésions myocardiques¹⁵³⁻¹⁵⁵, par un effet cardioprotecteur indépendant de l'amélioration de la qualité du contrôle glycémique¹⁵⁶. L'activation des voies de signalisation impliquées dans le pré- et le post-conditionnement ischémique a été rapportée chez l'homme et chez l'animal lors de l'administration intraveineuse d'exenatide au cours de la phase d'ischémie et/ou de la reperfusion myocardiques¹⁵¹. A ce jour, les effets cardioprotecteurs d'exenatide ont été décrits exclusivement chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde, et n'ont jamais été étudiés dans d'autres populations.

L'objectif de cette étude était d'évaluer si l'administration intraveineuse péri-opératoire d'exenatide permettait d'obtenir un effet cardioprotecteur par réduction des lésions d'ischémie-reperfusion myocardique chez les patients opérés d'un pontage coronarien programmé.

3.5.2. Matériel et méthodes

3.5.2.1. Design de l'étude

Une analyse ancillaire des données des patients inclus dans l'étude ExSTRESS entre Janvier et Décembre 2015 a été conduite. L'étude ExSTRESS était un essai monocentrique randomisé ouvert de phase II/III ayant pour objectif d'évaluer si l'administration intraveineuse péri-opératoire d'exenatide permettait d'améliorer la qualité du contrôle glycémique des patients opérés d'un pontage coronaire programmé¹²⁴. Le protocole de l'étude a obtenu l'accord du Comité d'Éthique (CPP Est-II, Centre Hospitalier Universitaire de Besançon, protocole no.09/503/429, Pr Jean-Pierre Kantelip, M.D., PhD) le 25 Novembre 2010, et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM) le 11 Juillet 2013. Le protocole a été enregistré sur le registre européen European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (EudraCT no. 2009-009254-25 A) le 6 Janvier 2009 et mis en ligne sur le site www.clinicaltrials.gov (identifiant NCT01969149) le 7 Janvier 2015.

3.5.2.2. Population de l'étude

Tous les patients admis pour une chirurgie de pontage coronaire programmée étaient éligibles. Les critères de non-inclusion étaient : âge < 18 ans, incapacité légale à consentir, grossesse ou allaitement, chirurgie en urgence, remplacement valvulaire et/ou chirurgie de l'aorte thoracique associés, diabète de type 1 ou de type 2 traité par insuline, glycémie à jeun préopératoire > 300 mg.dl⁻¹, hémoglobine glycosylée préopératoire > 8%, clairance de la créatinine estimée < 60 ml.min⁻¹ par la formule *Modification of Diet in Renal Disease*¹⁶¹, score ASA (*American Society of Anesthesiologists*) > III, acidocétose diabétique, coma hyperosmolaire d'origine diabétique, antécédent de pancréatite chronique ou de pancréatectomie, et l'existence d'une contre-indication à exenatide (AstraZeneca, United Kingdom), insuline lispro (Lilly, France) ou albumine humaine (LFB Biomedicaments, France). Les patients étaient exclus si un remplacement valvulaire et/ou une chirurgie de l'aorte thoracique était décidée au cours de l'intervention chirurgicale. Tous les traitements antidiabétiques étaient interrompus la veille de la chirurgie.

Les patients éligibles étaient rencontrés, et recevaient une information orale et écrite, à l'issue de la consultation d'anesthésie réalisée au moins 2 jours avant la chirurgie. Les patients étaient inclus la veille de l'intervention chirurgicale, après recueil de leur consentement écrit.

3.5.2.3. Stratégie anesthésique

Le jeune préopératoire était débuté à minuit la veille de l'intervention. Une prémédication anxiolytique orale par hydroxyzine ou alprazolam était prescrite 1 h avant la chirurgie. À l'arrivée au bloc opératoire, un monitoring standard (General Electric Healthcare, USA) était mis en place. Après la pose d'un cathéter veineux 18-gauge sur un avant-bras, une perfusion d'une solution de NaCl 0,9% était débutée. L'induction de l'anesthésie générale était effectuée après pré-oxygénation au masque facial (F_iO₂=100% jusqu'à l'obtention d'une fraction expirée en O₂ ≥ 90%), et le patient était intubé. Les modalités de gestion peropératoire de l'anesthésie étaient laissées à l'appréciation du praticien en

charge du patient. La profondeur de l'anesthésie était ajustée pour maintenir une valeur de l'index bispectral (BIS VISTA, Aspect Medical System Inc., USA) entre 40 et 60. Une sonde nasogastrique, un cathéter veineux central, un cathéter artériel de monitoring invasif de la pression artérielle et un 2^{ème} cathéter veineux périphérique de 16- ou 14-gauge étaient mis en place sous anesthésie générale avant le début de la procédure chirurgicale.

Une prophylaxie des nausées et des vomissements post-opératoires était prescrite conformément aux recommandations formulées par la Société Française d'Anesthésie Réanimation. Aucune perfusion de soluté glucosé n'était effectuée au bloc opératoire en l'absence d'hypoglycémie (glycémie < 75 mg.dl⁻¹). Acide tranexamique (1,5 g avant incision puis 1,0 g avant rapprochement du sternum) et antibioprophylaxie par cefuroxime (1,50 g avant incision puis 0,75 g toutes les 2 heures jusqu'au terme de la chirurgie) ou vancomycine en cas d'allergie (15 mg/kg sur 1 h) étaient administrés avant l'incision chirurgicale.

Tous les patients étaient admis en post-opératoire immédiat dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque. L'arrêt de la sédation et l'extubation étaient effectués le plus précocement possible, selon les critères habituels. Une perfusion intraveineuse de soluté glucosé à la dose de 4,0 à 4,5 g/h était prescrite jusqu'à reprise de l'alimentation orale. L'analgésie postopératoire était basée sur l'association d'une infusion continue de remifentanil 0,05 µg.kg⁻¹.min⁻¹, d'une infusion continue de nefopam 120 mg/24h et de paracétamol 15 mg/kg/6 h par voie intraveineuse.

3.5.2.4. Randomisation et modalités du contrôle glycémique

Les patients inclus ont été répartis en 2 groupes par tirage au sort la veille de l'intervention chirurgicale : le groupe control et le groupe exenatide. La randomisation était effectuée de manière électronique, grâce à une liste de randomisation implantée sur l'interface web CleanWeb (Telemedicine Technologies, France). La liste de randomisation a été générée par un logiciel informatique et intégrée à l'interface CleanWeb par un data manager indépendant avant le début de l'étude. La randomisation a été effectuée selon un ratio 1 :1, par blocs de taille variable (2 et 4), et stratifiée sur l'existence ou non d'un diabète. L'investigateur ayant recueilli le consentement écrit du patient effectuait la saisie en ligne des données permettant l'inclusion (vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion, critère de stratification), et le résultat de la randomisation était immédiatement délivré par l'interface CleanWeb. La taille des blocs de randomisation était inconnue des investigateurs participant à l'étude. Le résultat de la randomisation était reporté dans le dossier médical du patient, et accessible à tous les soignants impliqués dans la prise en charge.

Dans le groupe control, le contrôle glycémique était effectué conformément au protocole d'insulinothérapie intraveineuse utilisé habituellement dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque. La mise en place du protocole d'insulinothérapie intraveineuse en Décembre 2005 a fait l'objet d'une publication⁵⁵. Brièvement, la posologie d'insuline administrée en continu par voie intraveineuse était adaptée de manière dynamique en tenant compte de 3 paramètres : 1) la valeur de la glycémie actuelle, 2) la valeur de la dernière glycémie mesurée, et 3) le débit d'insuline en cours. La glycémie était mesurée toutes les heures à compter de l'incision chirurgicale. L'objectif du protocole

d'insulinothérapie était de maintenir la glycémie entre 100 et 139 mg.dl⁻¹. L'administration d'insuline par voie intraveineuse continue était débutée à la 1^{ère} valeur de glycémie > 139 mg.dl⁻¹. La surveillance de la glycémie pouvait être effectuée toutes les 3 heures après 12 mesures consécutives de glycémie entre 100 et 139 mg.dl⁻¹. Un rythme horaire de surveillance était restauré en cas de : 1) changement du débit d'administration de l'insuline, 2) modification de l'état clinique du patient, 3) introduction ou arrêt d'un traitement par catécholamines ou d'une épuration extra-rénale. L'arrêt de l'administration d'insuline et un apport de sucre par voie orale ou par voie intraveineuse selon une procédure standardisée étaient mentionnés dans le protocole en cas d'hypoglycémie.

Dans le groupe exenatide, le contrôle glycémique était basé sur l'administration intraveineuse d'exenatide. Afin d'éviter l'adsorption de l'exenatide sur la tubulure des perfusions, une solution contenant 0,2 µg/ml d'exenatide et 2 mg/ml d'albumine humaine mélangés dans un soluté de NaCl 0,9% était préparée par l'infirmière en charge du patient. Les modalités de surveillance de la glycémie étaient identiques à celles décrites pour le groupe contrôle. L'administration intraveineuse continue d'exenatide était débutée à la 1^{ère} valeur de glycémie > 139 mg.dl⁻¹. Après un bolus de 15 ml pendant la 1^{ère} heure, un débit constant de 7,5 ml/h était prescrit. En cas de glycémie > 139 mg.dl⁻¹ 3 heures après avoir débuté exenatide, l'administration intraveineuse d'exenatide était poursuivie au même débit et une infusion intraveineuse continue d'insuline selon les mêmes modalités que celles décrites pour le groupe control y était associée. L'adaptation du débit d'exenatide et d'insuline et un apport de sucre par voie orale ou par voie intraveineuse étaient décrits selon une procédure standardisée spécifique au groupe exenatide, en cas d'hypoglycémie.

En fonction de l'évolution du patient, l'alimentation orale était reprise aussi tôt que possible. L'administration intraveineuse d'exenatide et/ou d'insuline était arrêtée dès reprise de l'alimentation orale, et relayée si nécessaire par un traitement par insuline sous-cutanée, conformément au protocole habituel utilisé dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque. L'administration intraveineuse d'exenatide était interrompue au plus tard 48 heures après l'incision chirurgicale, et relayée par une infusion continue d'insuline en cas d'hyperglycémie persistante et en l'absence de reprise de l'alimentation orale. En cas de transfert du patient dans une autre unité de soins avant la 48^{ème} heure, l'administration d'exenatide était également interrompue.

3.5.2.5. Données recueillies et critères de jugement

Les données sociodémographiques, les comorbidités, le score ASA et la valeur de l'Euroscore étaient saisies en ligne au moment de l'inclusion. Le dosage de l'hémoglobine glycosylée était effectué en routine dans le cadre du bilan préopératoire. L'ensemble des données concernant la procédure chirurgicale et les modalités de l'anesthésie a été extrait de la feuille de surveillance informatisée du dossier d'anesthésie.

Toutes les valeurs de glycémie mesurées au cours des 48 heures suivant l'incision chirurgicale ont été collectées. Toutes les valeurs des dosages sanguins de troponine I et de *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) effectués dans le cadre de la prise en charge habituelle au cours du séjour dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque ont été recueillies. Les valeurs de troponine I

ont été réparties en 5 intervalles de temps, déterminés à partir de l'admission dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque : 0-12 h (troponine 1) ; 12-24 h (troponine 2) ; 24-36 h (troponine 3) ; 36-48 h (troponine 4) ; et 48-72 h (troponine 5). Les valeurs de BNP ont été réparties en 3 intervalles de temps, déterminés à partir de l'admission dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque : 0-12 h (BNP 1) ; 12-24 h (BNP 2) ; et 24-48 h (BNP 3). En cas de dosages rapprochés effectués dans le même intervalle de temps, seule la valeur la plus élevée de troponine I ou de BNP dans l'intervalle de temps concerné était conservée. La valeur maximale post-opératoire de troponine I a été définie comme la valeur maximale de troponine 1, troponine 2, troponine 3, troponine 4 et troponine 5. La proportion de patients présentant une valeur de BNP 1 \geq 200 pg/ml, BNP 2 \geq 200 pg/ml ou BNP 3 \geq 200 pg/ml a été calculée.

Dans l'hypothèse d'une amélioration de la récupération myocardique après ischémie et reperfusion dans le groupe exenatide, la fraction d'éjection du ventricule gauche a été estimée par échographie transthoracique lors de la consultation de suivi postopératoire effectuée entre 3 et 6 mois après l'intervention chirurgicale. La proportion de patients présentant une fraction d'éjection du ventricule gauche $<$ 30 %, entre 30 et 50 % et $>$ 50 % lors de la consultation de suivi postopératoire a été calculée, conformément à la stratification de l'atteinte de la fraction d'éjection du ventricule gauche utilisée dans le calcul de l'Euroscore. L'administration de catécholamines (noradrénaline, dobutamine, adrénaline) au cours du séjour dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque a été colligée.

Afin d'évaluer l'impact potentiel de l'administration d'exenatide sur la qualité de vie, un questionnaire SF-36 était remis au patient lors de la visite d'inclusion, puis adressé par courrier, 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois après la chirurgie. Le questionnaire SF-36 est un outil validé en français, dont l'utilisation est recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour l'évaluation de la qualité de vie des patients coronariens. Le questionnaire SF-36 est un auto-questionnaire explorant 8 dimensions : activité physique (*physical function* : PF), limitations dues à l'activité physique (*physical role* : PR), douleurs physiques (*bodily pain* : BP), santé perçue (*global health* : GH), vitalité (*vitality* : VT), vie et relation avec les autres (*social function* : SF), limitations dues à l'état émotionnel (*role emotional* : RE), et santé psychique (*mental health* : MH). Les réponses au questionnaire SF-36 permettent de calculer un score entre 0 et 100 pour chacun des dimensions explorées.

Le critère de jugement principal était la concentration plasmatique de troponine I au cours des 72 premières heures du séjour dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque. Les critères de jugement secondaire étaient : la proportion de patients recevant un traitement par dobutamine au cours du séjour dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque, la proportion de patients présentant une fraction d'éjection du ventricule gauche $<$ 30 %, entre 30 et 50 % et $>$ 50 % lors de la consultation de suivi postopératoire, la valeur maximale post-opératoire de troponine, la concentration plasmatique de BNP au cours des 48 premières heures du séjour dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque, la proportion de patients présentant une valeur de BNP 1, BNP 2, et/ou BNP 3 \geq 200 pg/ml, et la valeur de chacun des dimensions explorées par le questionnaire SF36 lors de l'inclusion et à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois.

3.5.2.6. Analyse statistique

L'étude ExSTRESS était un essai randomisé de phase II/III. La méthodologie de la phase II était un plan d'analyse en 2 étapes selon la méthode décrite par O'Brien et Fleming. Le nombre de sujets nécessaires a été calculé à partir des hypothèses formulées sur le critère de jugement principal de l'étude ExSTRESS. L'inclusion de 55 patients dans chaque groupe (control et exenatide) au cours de la phase II était prévue. Le nombre de sujets nécessaires pour la phase III devaient être calculé à partir des données observées au cours de la phase II. Cependant, l'étude ExSTRESS a été interrompue pour futilité à l'issue de la phase II, en l'absence de bénéfice clinique pertinent de l'utilisation d'exenatide pour le contrôle glycémique péri opératoire des patients opérés d'un pontage coronaire.

L'analyse ancillaire faisant l'objet de cette étude a porté sur les données de l'ensemble des patients inclus dans l'étude ExSTRESS, à l'exception : des patients décédés au cours du séjour dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque, des patients présentant moins de 3 dosages de troponine, et des patients n'ayant reçu ni insuline ni exenatide.

Les variables qualitatives sont présentées en nombre de patients (pourcentage) et les variables quantitatives en moyenne \pm déviation standard, sauf mention contraire. La normalité de la distribution des variables quantitatives a été vérifiée par le test de Shapiro-Wilk. Les comparaisons entre les groupes control et exenatide ont été effectuées en utilisant le test de Chi² ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives, et le test *t* de Student ou le test de *U* de Mann Whitney, selon que la distribution des variables quantitatives était respectivement normale ou non. La concentration plasmatique de troponine, la concentration plasmatique de BNP et la valeur des différentes dimensions explorées par le questionnaire SF-36 ont été comparées entre les groupes control et exenatide par analyse de variance (ANOVA) à mesures répétées.

Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel SAS 9.4 (SAS Institute, Inc., USA). Le seuil de significativité statistique était $p < 0,05$.

3.5.3. Résultats

2.3.3.1. Population de l'étude

Au cours de l'étude ExSTRESS, 297 patients ont été opérés d'un pontage coronarien programmé entre Janvier et Décembre 2015. Cinquante-cinq patients ont été randomisés dans chaque groupe, et respectivement 51 et 53 patients ont été analysés dans les groupes control et exenatide. Respectivement, 8 et 4 patients ont été exclus de l'analyse dans les groupes control et exenatide dans le cadre de la présente étude. Les raisons de l'exclusion de ces patients sont présentées sur la Figure 1. Un patient du groupe exenatide n'a reçu ni exenatide ni insuline. Au final, les données de 43 et 49 patients ont été analysées respectivement dans les groupes control et exenatide respectivement. Les données sociodémographiques, les comorbidités, et les modalités du geste chirurgical ne différaient pas manière significative entre les 2 groupes (Table 1). Le délai moyen entre l'admission dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque et le début du traitement utilisé pour le contrôle glycémique (insuline ou exenatide intraveineux) était respectivement de 3 ± 3 *versus* 3 ± 4 h dans les groupes control et exenatide ($p = 0,64$). Le protocole d'anesthésie incluait l'administration de sevoflurane pour respectivement 29 (67%) *versus* 33 (67%) dans les groupes control et exenatide ($p = 0,99$). Parmi les patients du groupe exenatide analysés, 46 (94%) patients ont reçu également une infusion continue d'insuline en raison d'un contrôle glycémique insuffisant sous exenatide seul.

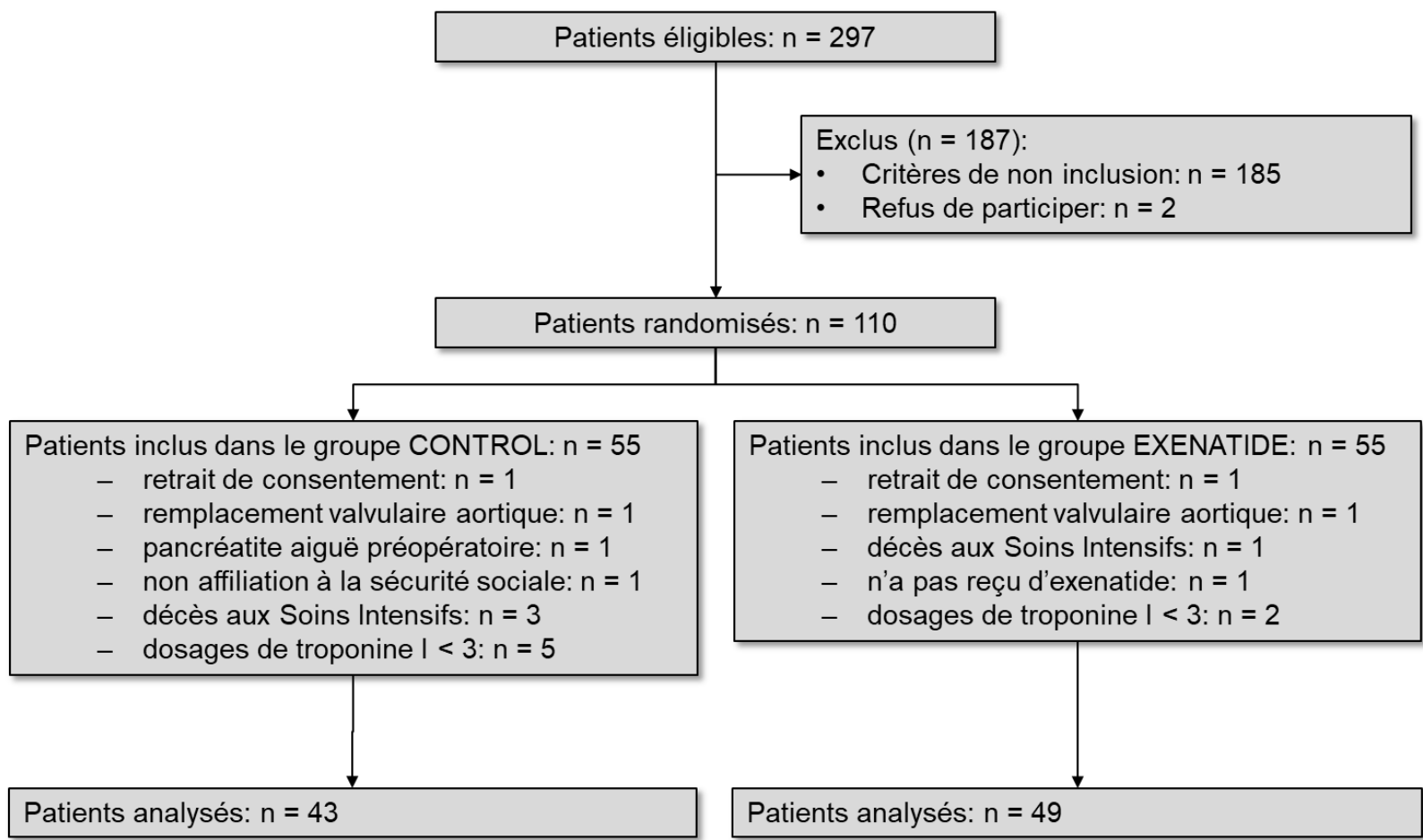


Figure 1. Flow-Chart de l'étude.

Table 1. Données sociodémographiques, comorbidités, et modalités du geste chirurgical dans les groupes CONTROL et EXENATIDE.

	CONTROL (n=43 patients)	EXENATIDE (n=49 patients)	P
Age (ans)*	67 ± 12	70 ± 9	0,42
Sexe masculin	36 (84)	46 (94)	0,18
Score ASA [§] III	41 (95)	46 (94)	1,00
Comorbidités			
Tabagisme	21 (49)	28 (57)	0,43
Hypertension	30 (70)	29 (59)	0,29
Hypercholestérolémie	25 (58)	30 (61)	0,76
Obésité (IMC [‡] ≥ 30 kg·m ⁻²)	10 (23)	7 (14)	0,29
Diabète	9 (21)	10 (20)	0,95
Clairance de la créatinine (ml·min ⁻¹)*	85 ± 15	85 ± 15	0,95
Glycémie à jeun (mg·dl ⁻¹)*	119 ± 66	107 ± 24	0,19
Hémoglobine glycosylée (HbA1c) (%)*	5,8 ± 0,5	6,0 ± 0,7	0,17
Euroscore*	5,1 ± 2,8	5,3 ± 2,4	0,66
Fraction d'éjection du ventricule gauche			0,11
<30%	0 (0)	1 (2)	
30-50%	6 (14)	15 (31)	
>50%	37 (86)	33 (67)	
Modalités du geste chirurgical			
Nombre de pontages*	3 ± 1	3 ± 1	0,18
Durée chirurgie (min)*	237 ± 58	251 ± 58	0,24
Circulation extracorporelle	29 (67)	33 (67)	0,99
Durée de la circulation extracorporelle*	73 ± 32	80 ± 32	0,30
Durée de clampage aortique (min)*	72 ± 39	67 ± 20	0,81

Les données sont présentées en nombre de patients (pourcentage). *Les données sont présentées en moyenne ± déviation standard.

[§]ASA : American Society of Anesthesiologists.

2.3.3.2. Dosages sanguins de troponine I et de BNP

La concentration plasmatique de troponine I au cours des 72 premières heures du séjour dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque ne différait pas de manière significative entre les groupes control et exenatide ($p = 0,87$) (Figure 2A). La valeur des dosages de troponine I et la valeur maximale post-opératoire de troponine I sont présentées dans la Table 2.

Une valeur de troponine 1, de troponine 2, de troponine 3, de troponine 4 et de troponine 5 a été obtenue chez 43 (100%) *versus* 49 (100%), 36 (84%) *versus* 46 (94%), 17 (40%) *versus* 11 (22%), 34 (79%) *versus* 43 (88%), et 22 (51%) *versus* 26 (53%) patients dans les groupes control et exenatide respectivement. Le nombre moyen de dosages sanguins de troponine effectués au cours du séjour dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque était de 5 ± 2 *versus* 5 ± 1 respectivement dans les groupes control et exenatide ($p = 0,49$). Les délais moyens entre l'admission dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque et le dosage de troponine 1 (5 ± 2 *versus* 6 ± 2 h, $p = 0,73$), de troponine 2 (13 ± 1 *versus* 14 ± 2 h, $p = 0,10$), de troponine 3 (33 ± 4 *versus* 30 ± 4 h, $p = 0,39$), de troponine 4 (40 ± 2 *versus* 40 ± 2 , $p = 0,77$) et de troponine 5 (61 ± 5 *versus* 61 ± 4 h, $p = 0,68$) ne différaient pas de manière significative respectivement entre les groupes control et exenatide.

La concentration plasmatique de BNP au cours des 48 premières heures du séjour dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque ne différait pas entre les groupes control et exenatide ($p = 0,07$) (Figure 2B). Une valeur de BNP 1, de BNP 2, et de BNP 3 a été obtenue chez 34 (79%) *versus* 33 (67%), 34 (79%) *versus* 44 (90%), et 38 (88%) *versus* 43 (88%) patients dans les groupes control et exenatide respectivement. La valeur des dosages de BNP et la proportion de patients présentant une valeur de BNP 1, BNP 2 ou BNP3 ≥ 200 pg/ml sont présentées dans la Table 2.

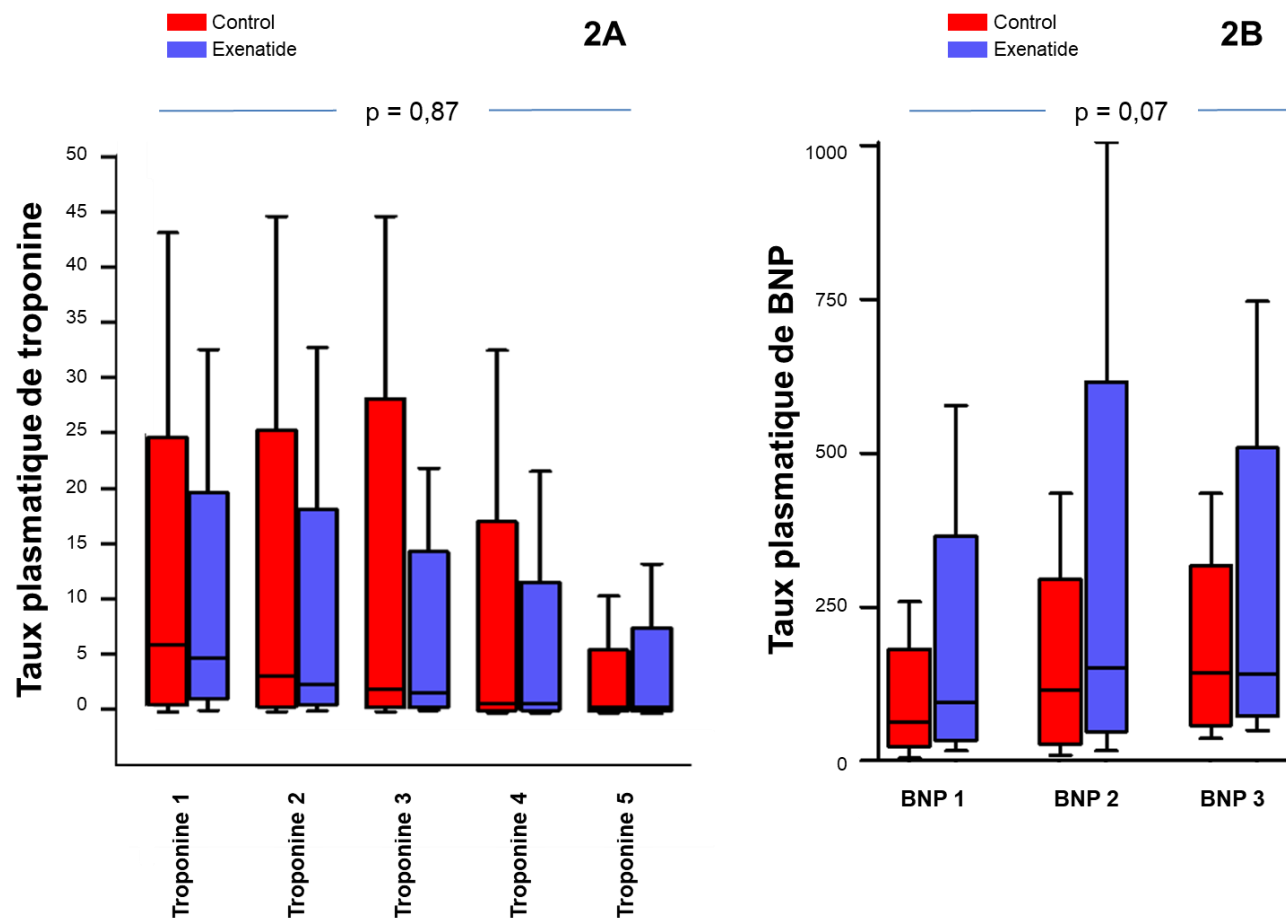


Figure 2. Concentrations plasmatiques de troponine (Figure 2A) et de *Brain Natriuretic Peptide* (Figure 2B) au cours du séjour dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque. Troponine 1, Troponine 2, Troponine 3, Troponine 4 et Troponine 5 sont les valeurs maximales de troponine plasmatique mesurées respectivement entre 0 et 12h, 12 et 24 h, 24 et 36 h, 36 et 48 h, et 48 et 72 h après l'admission dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque. BNP 1, BNP 2 et BNP3 sont les valeurs maximales de BNP plasmatique mesurées respectivement entre 0 et 12h, 12 et 24 h et 24 et 48 h après l'admission dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque.

Table 2. Dosages sanguins de troponine I et de *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) au cours des 72 premières heures du séjour dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque.

	CONTROL (n=43 patients)	EXENATIDE (n=49 patients)	P
Dosage sanguin de troponine I			
Troponine 1 (µg/l)	8,28 ± 8,47	6,23 ± 6,57	0,26
Troponine 2 (µg/l)	5,55 ± 8,42	4,36 ± 6,53	0,54
Troponine 3 (µg/l)	7,67 ± 11,11	4,49 ± 6,61	0,58
Troponine 4 (µg/l)	2,97 ± 6,15	2,27 ± 4,14	0,77
Troponine 5 (µg/l)	1,50 ± 2,56	2,10 ± 3,5	0,52
Troponine I maximale post-opératoire	8,14 ± 8,59	6,60 ± 7,20	0,45
Dosage sanguine de BNP			
BNP 1 (pg/ml)	75 ± 58	128 ± 127	0,06
BNP 1 > 200 pg/ml*	2 (5)	5 (10)	0,44
BNP 2 (pg/ml)	129 ± 100	190 ± 179	0,07
BNP 2 > 200 pg/ml*	6 (14)	16 (33)	0,05
BNP 3 (pg/ml)	152 ± 85	190 ± 145	0,47
BNP 3 > 200 pg/ml*	10 (23)	15 (31)	0,49

Les données sont présentées en moyenne ± déviation standard. * Les données sont présentées en nombre de patients (pourcentage).

2.3.3.3. Fonction ventriculaire gauche et qualité de vie

Seuls 2 (4%) patients du groupe exenatide et 0 (0%) patient du groupe control ont reçu de la dobutamine au cours du séjour à l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque ($p = 0,50$).

La fraction d'éjection du ventricule gauche a été estimée lors de la consultation de suivi pour 29 (67%) et 31 (63%) patients respectivement dans les groupes control et exenatide. Le nombre de patients présentant une fraction d'éjection du ventricule gauche $> 50\%$ était respectivement de 24 (83%) versus 23 (74%) ($p = 0,54$) dans les groupes control et exenatide. Aucun patient ne présentait une fraction d'éjection du ventricule gauche $< 30\%$ lors de la consultation de suivi.

La valeur des différentes dimensions explorées par le questionnaire SF-36 à l'inclusion, à 1 mois, à 3 mois, à 6 mois et à 12 mois ne différait pas de manière significative entre les groupes control et exenatide (Figure 3). Respectivement, 33 (77%) versus 34 (69%) patients à l'inclusion, 23 (53%) versus 26 (53%) patients à 1 mois, 28 (65%) versus 24 (49%) patients à 3 mois, 24 (56%) versus 26 (53%) patients à 6 mois et 27 (63%) versus 26 (53%) patients à 12 mois ont répondu au questionnaire SF-36 dans les groupes control et exenatide.

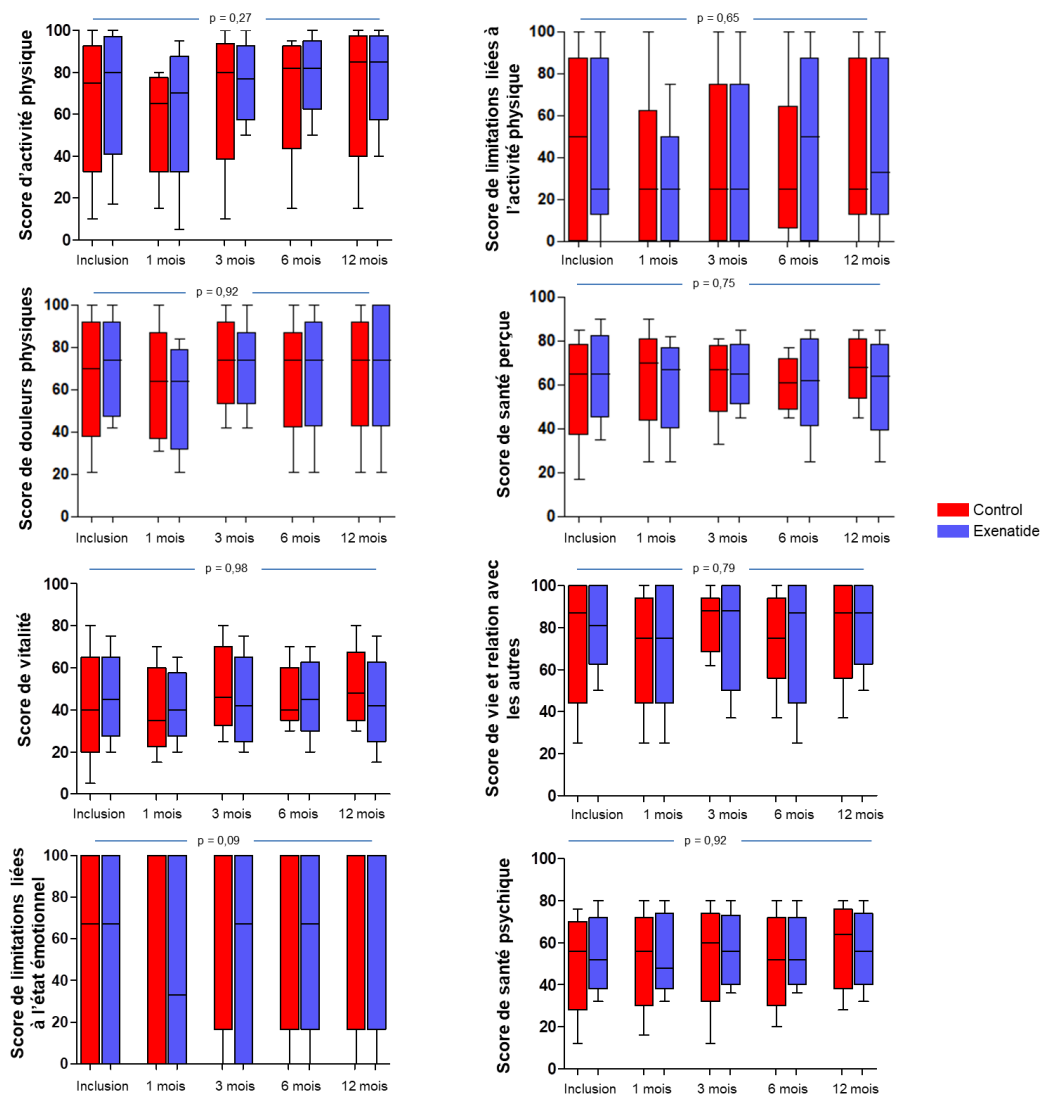


Figure 3. Comparaison de la valeur des scores pour chacune des dimensions explorées par le questionnaire SF-36 entre les groupes control et exenatide au cours des 12 premiers mois suivant le pontage coronaire.

2.3.4. Discussion

L'analyse ancillaire des données d'un essai randomisé de phase II/III suggère que l'administration intraveineuse d'exenatide pour le contrôle glycémique péri opératoire des patients opérés d'un pontage coronaire programmé ne permet ni de procurer un effet cardioprotecteur, ni d'améliorer la fonction cardiaque à court et moyen terme.

L'effet cardioprotecteur des agonistes du récepteur de GLP-1 a été décrit et exploré dans de nombreux travaux portant sur des modèles animaux d'ischémie-reperfusion myocardique¹³⁵⁻¹⁴⁰. L'administration de GLP-1 ou d'analogues de GLP-1 au cours de l'ischémie et/ou de la reperfusion permettrait d'inhiber l'ouverture du *mitochondrial permeability transition pore* (MPTP) et de bloquer le processus conduisant à l'apoptose des cellules myocardiques au cours de la phase de reperfusion^{135,137}. L'effet cardioprotecteur de GLP-1 et des analogues de GLP-1 s'exercerait via le récepteur de GLP-1 couplé à une protéine G, aboutissant à l'activation des voies de signalisation intracellulaires impliquées dans le pré- et le post-conditionnement ischémique, notamment la *RISK pathway*^{135,137,151}, et l'ouverture des canaux K⁺-ATP mitochondriaux¹⁵². Dans un essai randomisé contre placebo, Lonborg et al. ont rapporté un effet cardioprotecteur de l'administration intraveineuse d'exenatide, agoniste de synthèse des récepteurs de GLP-1, au cours de la prise en charge de l'infarctus du myocarde^{153,154}. Les résultats présentés sont ainsi discordants des données publiées par de nombreux auteurs. Plusieurs hypothèses peuvent être formulées pour expliquer cette discordance.

Tout d'abord, il reste toujours difficile de reproduire en pratique clinique quotidienne les résultats expérimentaux observés sur des modèles animaux. Deuxièmement, les modalités d'administration intraveineuse d'exenatide dans notre étude étaient déterminées par la surveillance de la glycémie et le traitement débuté à la 1^{ère} valeur de glycémie ≥ 140 mg.dl⁻¹¹²⁴. L'infusion continue d'exenatide a ainsi été débutée après la période d'ischémie pour tous les patients étudiés, dans un délai moyen de 3 h après admission dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque. Dans l'étude publiée par Lonborg et al., exenatide était débuté au cours de la phase d'ischémie et poursuivi pendant 6 heures après angioplastie coronaire^{153,154}. Les auteurs rapportaient une réduction de la taille de l'infarctus du myocarde pour les patients ayant reçu de l'exenatide^{153,154}. Dans une population similaire, l'administration intraveineuse d'exenatide était associée à une réduction des taux plasmatiques de troponine I et de CK-MB au cours des 72 premières heures et à une moindre altération des fonctions systolique et diastolique du ventricule gauche à 6 mois¹⁵⁵. Cependant, dans un essai randomisé contre placebo récent, Wiberg et al. n'ont pas retrouvé d'effet neuro protecteur d'exenatide administré au cours de la phase de reperfusion après arrêt cardiaque extra hospitalier, alors même que les mécanismes conduisant aux effets neuro protecteur et cardioprotecteur d'exenatide sont identiques¹⁵⁸. Ces résultats contradictoires pourraient être expliqués par un timing différent dans l'introduction du traitement par exenatide. En effet, si l'administration de GLP-1 au cours de la phase d'ischémie semble exercer un effet cardioprotecteur via le récepteur de GLP-1 couplé à une protéine G, les effets bénéfiques de l'administration de GLP-1 au cours de la reperfusion pourraient être indépendants du récepteur de GLP-1 et faire intervenir GLP-1(9-36) amide, produit de la dégradation de GLP-1 par l'enzyme plasmatique dipeptidyl peptidase-IV¹⁴⁶. Ainsi la réduction des

lésions d'ischémie reperfusion par l'administration d'exenatide ne pourrait être obtenue qu'à la condition de débiter le traitement au cours de la phase d'ischémie, exenatide étant un agoniste des récepteurs de GLP-1 résistant à l'action de dipeptidyl peptidase-IV.

Troisièmement, il est possible que la dose d'exenatide prescrite dans notre étude soit insuffisante pour générer un effet cardioprotecteur significatif. Le schéma posologique choisi dans notre étude a été imposé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM), dans la mesure où l'administration intraveineuse d'exenatide est hors-autorisation de mise sur le marché et qu'il s'agissait du seul schéma posologique publié chez l'homme pour le contrôle de l'hyperglycémie de stress¹²². S'il est toujours difficile d'apprécier les équivalences de doses entre GLP-1 et exenatide d'une part, et entre l'homme et l'animal d'autre part, il semble néanmoins que la dose d'exenatide administrée joue un rôle important dans l'obtention d'un effet cardioprotecteur¹⁵⁵. Ainsi, Bernik et al. ne décrivent aucun effet cardioprotecteur d'une dose plus faible d'exenatide dans l'infarctus du myocarde¹⁵⁷, malgré l'utilisation d'un timing d'administration identique à celui utilisé par Lonborg et al.^{153,154}.

Quatrièmement, l'ensemble des études ayant rapporté un effet cardioprotecteur bénéfique de l'administration d'analogues de GLP-1 a effectué une comparaison à un groupe contrôle traité par un placebo. Dans notre étude, tous les patients du groupe control ont reçu de l'insuline. Une réduction des lésions d'ischémie-reperfusion myocardique a été décrite lors de l'administration d'insuline^{162,163,164,165}, et pourrait expliquer que l'effet cardioprotecteur d'exenatide ne soit pas observé dans notre étude.

Par ailleurs, l'administration d'exenatide ne permettait ni d'améliorer la fraction d'éjection du ventricule gauche, ni de réduire le recours aux inotropes au cours du séjour dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque, ni d'améliorer la qualité de vie après pontage coronaire programmé. Un effet inotrope de GLP-1 susceptible d'améliorer la qualité de vie et la symptomatologie fonctionnelle a été rapporté chez l'insuffisance cardiaque obèse¹⁴⁸, à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde compliqué d'insuffisance cardiaque¹⁴⁷, et dans des études incluant de petit effectif après chirurgie de pontage coronaire^{119,120}. Il semble cependant que l'effet inotrope de GLP-1 s'exerce uniquement en cas de dysfonction cardiaque significative¹³⁹⁻¹⁴¹. Dans notre étude, une population sélectionnée de patients présentant peu de comorbidités a été incluse, et les patients ayant présenté de dysfonction cardiaque significative post-opératoire ont été une exception, comme en témoigne le recours exceptionnel à la dobutamine et les taux plasmatiques de *Brain Natriuretic Peptide* relativement faibles au cours des 48 premières heures du séjour dans l'Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque. L'absence d'impact de l'administration intraveineuse d'exenatide sur la qualité de vie après pontage coronaire reste d'interprétation difficile étant donné la taille de l'effectif analysé, suggérant un manque de puissance évident.

Limites de l'étude

Cette étude est une analyse ancillaire des données d'un essai randomisé de phase II/III. Ainsi, les modalités d'administration intraveineuse d'exenatide et le rythme de surveillance de troponine et

BNP n'ont pas été définis dans le but d'évaluer l'effet cardioprotecteur potentiel d'exenatide. Par ailleurs, les critères d'inclusion de l'étude ont sélectionné une population de patients dont le risque de défaillance cardiaque post-opératoire était relativement faible. Il ne peut être exclu que des résultats différents puissent être observés en modifiant le schéma thérapeutique d'exenatide et/ou dans une population différente.

2.3.5. Conclusion

L'analyse ancillaire des données d'un essai randomisé de phase II/III ne permet pas de mettre en évidence un effet cardioprotecteur de l'administration intraveineuse d'exenatide pour le contrôle glycémique péri opératoire après chirurgie de pontage coronaire. L'infusion continue d'exenatide ne semble pas améliorer la fonction cardiaque à court et moyen terme, dans une population de patients à faible risque de défaillance cardiaque post opératoire. En contradiction avec de nombreuses données cliniques et fondamentales, les résultats de cette analyse ancillaire méritent d'être confirmés dans une étude conçue spécifiquement dans le but d'évaluer l'effet cardioprotecteur d'exenatide après pontage coronaire.

3.6. Incrétino-mimétiques et chirurgie cardiaque : discussion et perspectives

3.6.1. Incrétino-mimétiques et contrôle glycémique en chirurgie cardiaque

L'essai thérapeutique conduit dans le cadre du travail de thèse suggère un effet insuffisant d'exenatide administré par voie intraveineuse pour permettre un contrôle glycémique satisfaisant en chirurgie cardiaque¹²⁴. L'une des limites à l'extrapolation de ces résultats est le schéma thérapeutique utilisé pour l'administration d'exenatide. Les modalités d'administration ont été imposées par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), sur la base du peu de données existantes sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'exenatide administré par voie intraveineuse, en particulier chez les patients en état critique.

Cependant, la réduction de la consommation d'insuline observée parmi les patients ayant reçu exenatide est néanmoins en faveur d'un effet hypoglycémiant cliniquement significatif d'exenatide. Les données analysées ne permettent ni d'affirmer ni d'écarter la possibilité d'obtenir une réduction de la glycémie suffisante pour s'affranchir de l'administration concomitante d'insuline en utilisant des doses plus élevées d'exenatide. L'étude de la relation dose-réponse chez les patients de chirurgie cardiaque pourrait permettre d'identifier la posologie optimale d'exenatide et/ou d'établir un schéma thérapeutique adapté à l'évolution de la glycémie, en tenant compte des modifications pharmacocinétiques induites par l'intensité de la réaction inflammatoire péri opératoire après pontage coronaire. Les résultats de cette étude pourraient justifier la réalisation d'un nouvel essai thérapeutique, dont les conclusions pourraient être différentes.

Par ailleurs, près du tiers de l'effet hypoglycémiant d'exenatide provient du ralentissement de la vidange gastrique, de la réduction de l'absorption du glucose et de la stimulation de la réponse des cellules b des îlots de Langerhans pancréatiques à l'augmentation de la glycémie (effet incrétine)¹¹⁴. Ainsi, l'effet hypoglycémiant d'exenatide pourrait être potentialisé par une stratégie de prise en charge intégrant une reprise précoce de l'alimentation orale, et pourrait être évalué dans une population spécifique bénéficiant d'une stratégie de réhabilitation précoce appliquée à la chirurgie cardiaque (*fast-tracking cardiac surgery*).

3.6.2. Incrétino-mimétiques et neuro protection en chirurgie cardiaque

Outre leurs propriétés hypoglycémiantes et cardio protectrices, les analogues du GLP-1 semblent posséder des propriétés neuro protectrices complexes¹⁶⁶, permettant une amélioration des symptômes liés à la maladie d'Alzheimer^{167,168}, à la maladie de Parkinson^{169,170}, et à la sclérose latérale amyotrophique¹⁷¹, dans des modèles animaux. Les agonistes du GLP-1 permettraient également de réduire la taille de l'infarctus cérébral dans des modèles expérimentaux d'infarctus cérébral^{172,173}. L'effet neuro protecteur du GLP-1 s'exerce par la biais de l'activation de voies de signalisation intracellulaire complexes, identiques à celles activées dans les mécanismes cardioprotecteurs^{174,175}.

Le delirium post-opératoire est une complication fréquente après pontage coronaire, dont la physiopathologie n'est pas parfaitement comprise. Néanmoins, l'intensité de la réaction inflammatoire

et la survenue d'épisodes de souffrance cérébrale péri opératoire semble être associé à un risque accru de délirium post-opératoire^{176,177,178,179}. Par ailleurs, une association entre la survenue d'une dysfonction cognitive post-opératoire et l'apparition d'un déclin cognitif¹⁸⁰ ou d'une démence¹⁸¹ a été décrite chez les patients âgés. L'intérêt de l'administration d'agonistes de GLP-1 dans la prévention du délirium post-opératoire et dans la réduction du risque d'évolution vers une démence pourrait être évalué.

3.6.3. Incrétino-mimétiques et réduction des lésions d'ischémie-reperfusion myocardique

Si l'administration intraveineuse d'exenatide pour le contrôle glycémique après pontage coronaire n'a pas permis d'observer d'effet cardioprotecteur majeur, un timing optimal n'a pu être respecté en raison du caractère ancillaire de l'analyse des données. En effet, les études cliniques et expérimentales suggérant une réduction des lésions d'ischémie-reperfusion myocardiques ont débuté l'administration d'exenatide avant le début de la phase de reperfusion. Par ailleurs, la population incluse dans l'étude ExSTRESS¹²⁴ présentait peu de comorbidités et peu de patients ont développé une réelle dysfonction cardiaque post-opératoire. L'effet cardioprotecteur d'exenatide mériterait d'être évalué dans une étude spécifique, utilisant un schéma thérapeutique respectant le timing idéal pour obtenir un effet maximal de la molécule dans une population à risque élevé de dysfonction cardiaque post-opératoire.

Par ailleurs, les effets cardioprotecteurs d'exenatide ont été attribués à une action agoniste sur les récepteurs de GLP-1. Une réduction des lésions d'ischémie-reperfusion myocardiques par l'activation des voies de signalisation intracellulaire impliquées dans le pré- et le post-conditionnement ischémique a été rapportée lors de l'utilisation d'inhibiteurs de dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), agissant en prolongeant la durée de vie de GLP-1¹⁸²⁻¹⁸⁷. L'intérêt de ces molécules chez les patients de chirurgie cardiaque et/ou en état critique mériterait d'être évalué dans des études spécifiques.

3.6.4. Jeûne préopératoire, effet incrétines et variabilité glycémique

Les effets bénéfiques du jeûne préopératoire retardé sur l'insulino résistance post-opératoire ont été décrits dans le paragraphe 2.6.1.

Une partie des effets bénéfiques du jeûne retardé pourrait s'expliquer par un effet incrétine. Sur la base de cette hypothèse, Kohl et al. rapportent que l'administration intraveineuse continue de GLP-1 débutée en peropératoire d'une chirurgie cardiaque avant la survenue d'une hyperglycémie était susceptible de réduire l'amplitude de l'augmentation de la glycémie peropératoire¹⁸⁸. L'administration précoce de GLP-1 ou de ses analogues pourrait participer à la survenue d'une hyperglycémie péri opératoire sévère, en réduisant l'insulino résistance.

Ainsi la conjonction d'une administration anticipée d'analogue de GLP-1 et d'un jeûne retardé apparait comme une stratégie de prévention d'une insulino résistance et d'une variabilité glycémique excessives au cours de la phase post-opératoire, dont l'efficacité reste à démontrer dans cette indication.

4. Conclusion

Au-delà du débat concernant la cible glycémique à obtenir, une meilleure compréhension des mécanismes à l'origine d'une variabilité glycémique excessive chez les patients en état critique pourrait permettre d'améliorer le pronostic de cette population en identifiant de nouvelles cibles thérapeutiques.

Les progrès technologiques permettant un monitoring continu et fiable de la glycémie et la construction de modèle de boucle asservie, déterminant le débit d'insuline en temps réel, constituent des innovations prometteuses pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité du contrôle glycémique des patients en état critique, permettant de réduire la variabilité glycémique et la charge en soins pour les équipes soignantes. Cependant, l'amélioration de la précision et de la fiabilité de ces dispositifs est le prérequis minimum avant d'envisager l'utilisation large de cette technologie.

Si les investigations conduites dans le cadre de ce travail de thèse rapportent l'absence d'effets glucorégulateur et cardioprotecteur majeurs lors de l'utilisation d'exenatide intraveineux après pontage coronaire programmé, le caractère ubiquitaire de l'action des analogues de GLP-1 permet d'envisager d'autres aspects bénéfiques à leur utilisation, et la place des analogues de GLP-1 chez les patients de chirurgie cardiaque et/ou en état critique méritent d'être précisée par de nouvelles études.

5. Bibliographie

1. Van Cromphaut SJ: Hyperglycaemia as part of the stress response: the underlying mechanisms. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009; 23: 375-86
2. Van den Berghe G: How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004; 114: 1187-95
3. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC: Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373: 1798-807
4. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR: Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17: 107-24
5. Montori VM, Bistrian BR, McMahon MM: Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA* 2002; 288: 2167-9
6. Vanhorebeek I, Langouche L: Molecular mechanisms behind clinical benefits of intensive insulin therapy during critical illness: glucose versus insulin. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009; 23: 449-59
7. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ: Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 1992; 20: 724-6
8. Watt MJ, Howlett KF, Febbraio MA, Spriet LL, Hargreaves M: Adrenaline increases skeletal muscle glycogenolysis, pyruvate dehydrogenase activation and carbohydrate oxidation during moderate exercise in humans. *J Physiol* 2001; 534: 269-78
9. Rassias AJ: Intraoperative management of hyperglycemia in the cardiac surgical patient. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18: 330-8
10. Doenst T, Bothe W, Beyersdorf F: Therapy with insulin in cardiac surgery: controversies and possible solutions. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: S721-8
11. Knapik P, Nadziakiewicz P, Urbanska E, Saucha W, Herdynska M, Zembala M: Cardiopulmonary bypass increases postoperative glycemia and insulin consumption after coronary surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1859-65
12. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A: Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1007-21
13. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE: American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32: 1119-31

14. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS: Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 2004; 109: 1497-502
15. Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I, Langouche L, Giulietti A, Van Etten E, Herijgers P, Mathieu C, Van den Berghe G: Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes* 2006; 55: 1096-105
16. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A: Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 352-60; discussion 360-2
17. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A: Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 356-61
18. Duncan AE, Abd-Elseyed A, Maheshwari A, Xu M, Soltesz E, Koch CG: Role of intraoperative and postoperative blood glucose concentrations in predicting outcomes after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2010; 112: 860-71
19. Ouattara A, Grimaldi A, Riou B: Blood glucose variability: a new paradigm in critical care? *Anesthesiology* 2006; 105: 233-4
20. Ascione R, Rogers CA, Rajakaruna C, Angelini GD: Inadequate blood glucose control is associated with in-hospital mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2008; 118: 113-23
21. Ouattara A, Lecomte P, Le Manach Y, Landi M, Jacqueminet S, Platonov I, Bonnet N, Riou B, Coriat P: Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology* 2005; 103: 687-94
22. Doenst T, Wijeyesundera D, Karkouti K, Zechner C, Maganti M, Rao V, Borger MA: Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 1144
23. Furnary AP, Wu Y: Clinical effects of hyperglycemia in the cardiac surgery population: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract* 2006; 12 Suppl 3: 22-6
24. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67
25. Lecomte P, Foubert L, Coddens J, Dewulf B, Nobels F, Casselman F, Cammu G: Management of tight intraoperative glycemic control during off-pump coronary artery bypass surgery in diabetic and nondiabetic patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25: 937-42
26. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW: Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290: 2041-7

27. Ingels C, Debaveye Y, Milants I, Buelens E, Peeraer A, Devriendt Y, Vanhoutte T, Van Damme A, Schetz M, Wouters PJ, Van den Berghe G: Strict blood glucose control with insulin during intensive care after cardiac surgery: impact on 4-years survival, dependency on medical care, and quality-of-life. *Eur Heart J* 2006; 27: 2716-24
28. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'Brien PC, Johnson MG, Williams AR, Cutshall SM, Mundy LM, Rizza RA, McMahon MM: Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 233-43
29. Van den Berghe G: Does tight blood glucose control during cardiac surgery improve patient outcome? *Ann Intern Med* 2007; 146: 307-8
30. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P: Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31: 359-66
31. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, Bouillon R, Schetz M: Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes* 2006; 55: 3151-9
32. Langouche L, Meersseman W, Vander Perre S, Milants I, Wouters PJ, Hermans G, Gjedsted J, Hansen TK, Arnout J, Wilmer A, Schetz M, Van den Berghe G: Effect of insulin therapy on coagulation and fibrinolysis in medical intensive care patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 1475-80
33. Langouche L, Vander Perre S, Wouters PJ, D'Hoore A, Hansen TK, Van den Berghe G: Effect of intensive insulin therapy on insulin sensitivity in the critically ill. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3890-7
34. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-61
35. Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, Mitchell I, Foster D, Dhingra V, Henderson WR, Ronco JJ, Bellomo R, Cook D, McDonald E, Dodek P, Hebert PC, Heyland DK, Robinson BG: Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012; 367: 1108-18
36. Stamou SC, Nussbaum M, Carew JD, Dunn K, Skipper E, Robicsek F, Lobdell KW: Hypoglycemia with intensive insulin therapy after cardiac surgery: predisposing factors and association with mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 166-73
37. Hermanides J, Bosman RJ, Vriesendorp TM, Dotsch R, Rosendaal FR, Zandstra DF, Hoekstra JB, DeVries JH: Hypoglycemia is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2010; 38: 1430-4

38. Krinsley J, Schultz MJ, Spronk PE, van Braam Houckgeest F, van der Sluijs JP, Melot C, Preiser JC: Mild hypoglycemia is strongly associated with increased intensive care unit length of stay. *Ann Intensive Care* 2011; 1: 49
39. Krinsley JS, Schultz MJ, Spronk PE, Harmsen RE, van Braam Houckgeest F, van der Sluijs JP, Melot C, Preiser JC: Mild hypoglycemia is independently associated with increased mortality in the critically ill. *Crit Care* 2011; 15: R173
40. Krinsley JS: Glycemic control, diabetic status, and mortality in a heterogeneous population of critically ill patients before and during the era of intensive glycemic management: six and one-half years experience at a university-affiliated community hospital. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18: 317-25
41. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, Krumholz HM, Masoudi FA, Xiao L, Spertus JA: Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA* 2009; 301: 1556-64
42. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Opper M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K: Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125-39
43. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-97
44. Hirshberg E, Lacroix J, Sward K, Willson D, Morris AH: Blood glucose control in critically ill adults and children: a survey on stated practice. *Chest* 2008; 133: 1328-1335
45. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Orford N, Finfer S, Bellomo R: Glycaemic control in Australia and New Zealand before and after the NICE-SUGAR trial: a translational study. *Crit Care* 2013; 17: R215
46. 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: 1136
47. Mitchell I, Finfer S, Bellomo R, Hignett T: Management of blood glucose in the critically ill in Australia and New Zealand: a practice survey and inception cohort study. *Intensive Care Med* 2006; 32: 867-74
48. Niven DJ, Rubenfeld GD, Kramer AA, Stelfox HT: Effect of published scientific evidence on glycemic control in adult intensive care units. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 801-9
49. Paddle JJ, Eve RL, Sharpe KA: Changing practice with changing research: results of two UK national surveys of intensive insulin therapy in intensive care patients. *Anaesthesia* 2011; 66: 92-6

50. Preissig CM, Rigby MR: A disparity between physician attitudes and practice regarding hyperglycemia in pediatric intensive care units in the United States: a survey on actual practice habits. *Crit Care* 2010; 14: R11
51. Schultz MJ, Binnekade JM, Harmsen RE, de Graaff MJ, Korevaar JC, van Braam Houckgeest F, van der Sluijs JP, Kieft H, Spronk PE: Survey into blood glucose control in critically ill adult patients in the Netherlands. *Neth J Med* 2010; 68: 77-83
52. Schultz MJ, Spronk PE, Moeniralam HS: Tight glycaemic control: a survey of intensive care practice in the Netherlands. *Intensive Care Med* 2006; 32: 618-9; author reply 620-1
53. van Hooijdonk RT, Eslami S, de Keizer NF, Bakhshi-Raiez F, Bosman RJ, Dongelmans DA, van der Voort PH, Streefkerk JO, Engelbrecht WJ, ten Cate J, Huissoon S, van Driel EM, van Dijk I, Cimic N, Beck OF, Snellen FT, Holman ND, Mulder HC, Abu-Hanna A, Schultz MJ: Trends in practice of blood glucose control in critically ill patients in the Netherlands. *Neth J Med* 2015; 73: 455-63
54. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, Freire AX, Geehan D, Kohl B, Nasraway SA, Rigby M, Sands K, Schallom L, Taylor B, Umpierrez G, Mazuski J, Schunemann H: Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40: 3251-76
55. Studer C, Sankou W, Penfornis A, Pili-Floury S, Puyraveau M, Cordier A, Etievent JP, Samain E: Efficacy and safety of an insulin infusion protocol during and after cardiac surgery. *Diabetes Metab* 2010; 36: 71-8
56. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Melot C, Annane D, Groeneveld J, Iapichino G, Lerverve X, Nitenberg G, Singer P, Wernerman J, Joannidis M, Stecher A, Chioloro R: A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1738-48
57. Cyrus RM, Szumita PM, Greenwood BC, Pendergrass ML: Evaluation of compliance with a paper-based, multiplication-factor, intravenous insulin protocol. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1413-8
58. Malesker MA, Foral PA, McPhillips AC, Christensen KJ, Chang JA, Hilleman DE: An efficiency evaluation of protocols for tight glycaemic control in intensive care units. *Am J Crit Care* 2007; 16: 589-98
59. Oeyen SG, Hoste EA, Roosens CD, Decruyenaere JM, Blot SI: Adherence to and efficacy and safety of an insulin protocol in the critically ill: a prospective observational study. *Am J Crit Care* 2007; 16: 599-608
60. Rood E, Bosman RJ, van der Spoel JI, Taylor P, Zandstra DF: Use of a computerized guideline for glucose regulation in the intensive care unit improved both guideline adherence and glucose regulation. *J Am Med Inform Assoc* 2005; 12: 172-80

61. Taylor BE, Schallom ME, Sona CS, Buchman TG, Boyle WA, Mazuski JE, Schuerer DE, Thomas JM, Kaiser C, Huey WY, Ward MR, Zack JE, Coopersmith CM: Efficacy and safety of an insulin infusion protocol in a surgical ICU. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 1-9
62. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G: Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006; 105: 244-52
63. Krinsley JS: Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 3008-13
64. 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: 1021-9
65. Ali NA, O'Brien JM, Jr., Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, Connors AF, Jr., Preiser JC: Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2008; 36: 2316-21
66. Van Herpe T, De Brabanter J, Beullens M, De Moor B, Van den Berghe G: Glycemic penalty index for adequately assessing and comparing different blood glucose control algorithms. *Crit Care* 2008; 12: R24
67. Dossett LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris JM, Jr., May AK: Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg* 2008; 74: 679-85; discussion 685
68. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries JH: Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2010; 38: 838-42
69. Subramaniam B, Lerner A, Novack V, Khabbaz K, Paryente-Wiesmann M, Hess P, Talmor D: Increased glycemic variability in patients with elevated preoperative HbA1C predicts adverse outcomes following coronary artery bypass grafting surgery. *Anesth Analg* 2014; 118: 277-87
70. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A: Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes* 2003; 52: 2795-804
71. Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A: Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E924-30
72. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C: Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295: 1681-7
73. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, Boemi M, Giugliano D: Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; 57: 1349-54

74. Bardia A, Khabbaz K, Mueller A, Mathur P, Novack V, Talmor D, Subramaniam B: The Association Between Preoperative Hemoglobin A1C and Postoperative Glycemic Variability on 30-Day Major Adverse Outcomes Following Isolated Cardiac Valvular Surgery. *Anesth Analg* 2017; 124: 16-22
75. Giannini F, Latib A, Jabbour RJ, Ruparelia N, Aurelio A, Ancona MB, Figini F, Mangieri A, Regazzoli D, Tanaka A, Montalto C, Azzalini L, Monaco F, Agricola E, Chieffo A, Montorfano M, Alfieri O, Colombo A: Impact of post-procedural hyperglycemia on acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol* 2016; 221: 892-7
76. Soop M, Carlson GL, Hopkinson J, Clarke S, Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O: Randomized clinical trial of the effects of immediate enteral nutrition on metabolic responses to major colorectal surgery in an enhanced recovery protocol. *Br J Surg* 2004; 91: 1138-45
77. Ljungqvist O, Thorell A, Gutniak M, Haggmark T, Efendic S: Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 329-36
78. Nygren J, Soop M, Thorell A, Efendic S, Nair KS, Ljungqvist O: Preoperative oral carbohydrate administration reduces postoperative insulin resistance. *Clin Nutr* 1998; 17: 65-71
79. Nygren J, Soop M, Thorell A, Sree Nair K, Ljungqvist O: Preoperative oral carbohydrates and postoperative insulin resistance. *Clin Nutr* 1999; 18: 117-20
80. Soop M, Nygren J, Myrenfors P, Thorell A, Ljungqvist O: Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E576-83
81. Breuer JP, von Dossow V, von Heymann C, Griesbach M, von Schickfus M, Mackh E, Hacker C, Elgeti U, Konertz W, Wernecke KD, Spies CD: Preoperative oral carbohydrate administration to ASA III-IV patients undergoing elective cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006; 103: 1099-108
82. Preechasuk L, Suwansaksri N, Ipichart N, Vannasaeng S, Permpikul C, Sriwijitkamol A: Hyperglycemia and glycemic variability are associated with the severity of sepsis in nondiabetic subjects. *J Crit Care* 2017; 38: 319-323
83. Sechterberger MK, van Steen SC, Boerboom EM, van der Voort PH, Bosman RJ, Hoekstra JB, DeVries JH: Higher glucose variability in type 1 than in type 2 diabetes patients admitted to the intensive care unit: A retrospective cohort study. *J Crit Care* 2017; 38: 300-303
84. Clergeau A, Parienti JJ, Reznik Y, Clergeau D, Seguin A, Valette X, du Cheyron D, Joubert M: Impact of a Paper-Based Dynamic Insulin Infusion Protocol on Glycemic Variability, Time in Target, and Hypoglycemic Risk: A Stepped Wedge Trial in Medical Intensive Care Unit Patients. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19: 115-123
85. Kar P, Plummer MP, Bellomo R, Jenkins AJ, Januszewski AS, Chapman MJ, Jones KL, Horowitz M, Deane AM: Liberal Glycemic Control in Critically Ill Patients With Type 2 Diabetes: An Exploratory Study. *Crit Care Med* 2016; 44: 1695-703

86. De Block CEM, Rogiers P, Jorens PG, Schepens T, Scuffi C, Van Gaal LF: A comparison of two insulin infusion protocols in the medical intensive care unit by continuous glucose monitoring. *Ann Intensive Care* 2016; 6: 115
87. Abd-Elsayed A, Mascha EJ, Yang D, Sessler DI, Duncan A: Hyperinsulinemic normoglycemia decreases glucose variability during cardiac surgery. *J Anesth* 2017; 31: 185-192
88. Boom DT, Sechterberger MK, Rijkenberg S, Kreder S, Bosman RJ, Wester JP, van Stijn I, DeVries JH, van der Voort PH: Insulin treatment guided by subcutaneous continuous glucose monitoring compared to frequent point-of-care measurement in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2014; 18: 453
89. Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R, Wewalka M, Miehsler W, Herkner H, Madl C: Real-time continuous glucose monitoring in critically ill patients: a prospective randomized trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 467-72
90. 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: R175
91. Munekage M, Yatabe T, Sakaguchi M, Kitagawa H, Tamura T, Namikawa T, Hanazaki K: Comparison of subcutaneous and intravenous continuous glucose monitoring accuracy in an operating room and an intensive care unit. *J Artif Organs* 2016; 19: 159-66
92. Schierenbeck F, Franco-Cereceda A, Liska J: Evaluation of a continuous blood glucose monitoring system using central venous microdialysis. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6: 1365-71
93. Yamashita K, Okabayashi T, Yokoyama T, Yatabe T, Maeda H, Manabe M, Hanazaki K: The accuracy of a continuous blood glucose monitor during surgery. *Anesth Analg* 2008; 106: 160-3, table of contents
94. Okabayashi T, Kozuki A, Sumiyoshi T, Shima Y: Technical challenges and clinical outcomes of using a closed-loop glycemic control system in the hospital. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7: 238-46
95. Mibu K, Yatabe T, Hanazaki K: Blood glucose control using an artificial pancreas reduces the workload of ICU nurses. *J Artif Organs* 2012; 15: 71-6
96. Yatabe T, Yamazaki R, Kitagawa H, Okabayashi T, Yamashita K, Hanazaki K, Yokoyama M: 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: 575-8
97. Krinsley JS, Chase JG, Gunst J, Martensson J, Schultz MJ, Taccone FS, Wernerman J, Bohe J, De Block C, Desai T, Kalfon P, Preiser JC: Continuous glucose monitoring in the ICU: clinical considerations and consensus. *Crit Care* 2017; 21: 197
98. Ancona P, Eastwood GM, Lucchetta L, Ekinci EI, Bellomo R, Martensson J: The performance of flash glucose monitoring in critically ill patients with diabetes. *Crit Care Resusc* 2017; 19: 167-174

99. Wollersheim T, Engelhardt LJ, Pachulla J, Moergeli R, Koch S, Spies C, Hiesmayr M, Weber-Carstens S: Accuracy, reliability, feasibility and nurse acceptance of a subcutaneous continuous glucose management system in critically ill patients: a prospective clinical trial. *Ann Intensive Care* 2016; 6: 70
100. Wernerman J, Desai T, Finfer S, Foubert L, Furnary A, Holzinger U, Hovorka R, Joseph J, Kosiborod M, Krinsley J, Mesotten D, Nasraway S, Rooyackers O, Schultz MJ, Van Herpe T, Vigersky RA, Preiser JC: Continuous glucose control in the ICU: report of a 2013 round table meeting. *Crit Care* 2014; 18: 226
101. Ezcurra M, Reimann F, Gribble FM, Emery E: Molecular mechanisms of incretin hormone secretion. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 922-7
102. Drucker DJ: The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3: 153-65
103. Degn KB, Brock B, Juhl CB, Djurhuus CB, Grubert J, Kim D, Han J, Taylor K, Fineman M, Schmitz O: Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia. *Diabetes* 2004; 53: 2397-403
104. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, Holst JJ, Nauck MS, Ritzel R, Hufner M, Schmiegel WH: Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1239-46
105. Drucker DJ, Nauck MA: The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-705
106. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, Ruggles JA, Nielsen LL, Fineman MS, Baron AD: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 173-81
107. Linnebjerg H, Kothare PA, Park S, Mace K, Reddy S, Mitchell M, Lins R: Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 317-27
108. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, Taylor K, Gaines E, Varns A, Kim D, Baron AD: Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2370-7
109. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, Gaines E, Heintz S, Bicsak TA, Taylor K, Kim D, Aisporna M, Wang Y, Baron AD: Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3082-9
110. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, Porter L: Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008

111. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28: 1083-91
112. Edwards CM, Stanley SA, Davis R, Brynes AE, Frost GS, Seal LJ, Ghatei MA, Bloom SR: Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E155-61
113. Joy SV, Rodgers PT, Scates AC: Incretin mimetics as emerging treatments for type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 110-8
114. Cervera A, Wajcberg E, Sriwijitkamol A, Fernandez M, Zuo P, Triplitt C, Musi N, DeFronzo RA, Cersosimo E: Mechanism of action of exenatide to reduce postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: E846-52
115. Deane AM, Chapman MJ, Fraser RJ, Burgstad CM, Besanko LK, Horowitz M: The effect of exogenous glucagon-like peptide-1 on the glycaemic response to small intestinal nutrient in the critically ill: a randomised double-blind placebo-controlled cross over study. *Crit Care* 2009; 13: R67
116. Deane AM, Chapman MJ, Fraser RJ, Summers MJ, Zaknic AV, Storey JP, Jones KL, Rayner CK, Horowitz M: Effects of exogenous glucagon-like peptide-1 on gastric emptying and glucose absorption in the critically ill: relationship to glycemia. *Crit Care Med* 2010; 38: 1261-9
117. Deane AM, Summers MJ, Zaknic AV, Chapman MJ, Fraser RJ, Di Bartolomeo AE, Wishart JM, Horowitz M: Exogenous glucagon-like peptide-1 attenuates the glycaemic response to postpyloric nutrient infusion in critically ill patients with type-2 diabetes. *Crit Care* 2011; 15: R35
118. Meier JJ, Weyhe D, Michaely M, Senkal M, Zumbel V, Nauck MA, Holst JJ, Schmidt WE, Gallwitz B: Intravenous glucagon-like peptide 1 normalizes blood glucose after major surgery in patients with type 2 diabetes. *Crit Care Med* 2004; 32: 848-51
119. Mussig K, Oncu A, Lindauer P, Heininger A, Aebert H, Unertl K, Ziemer G, Haring HU, Holst JJ, Gallwitz B: Effects of intravenous glucagon-like peptide-1 on glucose control and hemodynamics after coronary artery bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *Am J Cardiol* 2008; 102: 646-7
120. Sokos GG, Bolukoglu H, German J, Hentosz T, Magovern GJ, Jr., Maher TD, Dean DA, Bailey SH, Marrone G, Benckart DH, Elahi D, Shannon RP: Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007; 100: 824-9
121. Galiatsatos P, Gibson BR, Rabiee A, Carlson O, Egan JM, Shannon RP, Andersen DK, Elahi D: The glucoregulatory benefits of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide infusion during intensive insulin therapy in critically ill surgical patients: a pilot study. *Crit Care Med* 2014; 42: 638-45
122. Abuannadi M, Kosiborod M, Riggs L, House JA, Hamburg MS, Kennedy KF, Marso SP: Management of hyperglycemia with the administration of intravenous exenatide to patients in the cardiac intensive care unit. *Endocr Pract* 2013; 19: 81-90

123. Mecott GA, Herndon DN, Kulp GA, Brooks NC, Al-Mousawi AM, Kraft R, Rivero HG, Williams FN, Branski LK, Jeschke MG: The use of exenatide in severely burned pediatric patients. *Crit Care* 2010; 14: R153
124. Besch G, Perrotti A, Mauny F, Puyraveau M, Baltres M, Flicoteaux G, Salomon du Mont L, Barrucand B, Samain E, Chocron S, Pili-Floury S: Clinical Effectiveness of Intravenous Exenatide Infusion in Perioperative Glycemic Control after Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Phase II/III Randomized Trial. *Anesthesiology* 2017
125. Collard CD, Gelman S: Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology* 2001; 94: 1133-8
126. De Hert S, Moerman A: Myocardial injury and protection related to cardiopulmonary bypass. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2015; 29: 137-49
127. Yellon DM, Hausenloy DJ: Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007; 357: 1121-35
128. Sivaraman V, Yellon DM: Pharmacologic therapy that simulates conditioning for cardiac ischemic/reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19: 83-96
129. Sivaraman V, Pickard JM, Hausenloy DJ: Remote ischaemic conditioning: cardiac protection from afar. *Anaesthesia* 2015; 70: 732-48
130. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-36
131. Hausenloy DJ, Yellon DM: Reperfusion injury salvage kinase signalling: taking a RISK for cardioprotection. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 217-34
132. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, Vinten-Johansen J: Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H579-88
133. Gomez L, Paillard M, Thibault H, Derumeaux G, Ovize M: Inhibition of GSK3beta by postconditioning is required to prevent opening of the mitochondrial permeability transition pore during reperfusion. *Circulation* 2008; 117: 2761-8
134. Cohen MV, Yang XM, Downey JM: Acidosis, oxygen, and interference with mitochondrial permeability transition pore formation in the early minutes of reperfusion are critical to postconditioning's success. *Basic Res Cardiol* 2008; 103: 464-71
135. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM: Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005; 54: 146-51
136. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Yellon DM: Glucagon like peptide-1 is protective against myocardial ischemia/reperfusion injury when given either as a preconditioning mimetic or at reperfusion in an isolated rat heart model. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 9-11

137. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Yellon DM: Myocardial ischaemia-reperfusion injury is attenuated by intact glucagon like peptide-1 (GLP-1) in the in vitro rat heart and may involve the p70s6K pathway. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21: 253-6
138. Kavianipour M, Ehlers MR, Malmberg K, Ronquist G, Ryden L, Wikstrom G, Gutniak M: Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide prevents the accumulation of pyruvate and lactate in the ischemic and non-ischemic porcine myocardium. *Peptides* 2003; 24: 569-78
139. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, Zourelis L, Stolarski C, Shen YT, Shannon RP: Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 955-61
140. Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, Bolukoglu H, Poornima I, Shen YT, Shannon RP: Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 317: 1106-13
141. Nikolaidis LA, Elahi D, Shen YT, Shannon RP: Active metabolite of GLP-1 mediates myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H2401-8
142. Nystrom T, Gonon AT, Sjöholm A, Pernow J: Glucagon-like peptide-1 relaxes rat conduit arteries via an endothelium-independent mechanism. *Regul Pept* 2005; 125: 173-7
143. Alessi DR, Andjelkovic M, Caudwell B, Cron P, Morrice N, Cohen P, Hemmings BA: Mechanism of activation of protein kinase B by insulin and IGF-1. *EMBO J* 1996; 15: 6541-51
144. Fujio Y, Nguyen T, Wencker D, Kitsis RN, Walsh K: Akt promotes survival of cardiomyocytes in vitro and protects against ischemia-reperfusion injury in mouse heart. *Circulation* 2000; 101: 660-7
145. Marfella R, Siniscalchi M, Esposito K, Sellitto A, De Fanis U, Romano C, Portoghese M, Siciliano S, Nappo F, Sasso FC, Mininni N, Cacciapuoti F, Lucivero G, Giunta R, Verza M, Giugliano D: Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome. *Diabetes Care* 2003; 26: 3129-35
146. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hofer J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M: Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation* 2008; 117: 2340-50
147. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, Shannon RP: Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109: 962-5
148. Mullens W, Abrahams Z, Sokos G, Francis GS, Starling RC, Young JB, Taylor DO, Tang WH: Gender differences in patients admitted with advanced decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2008; 102: 454-8

149. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP: Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: 694-9
150. Sonne DP, Engstrom T, Treiman M: Protective effects of GLP-1 analogues exendin-4 and GLP-1(9-36) amide against ischemia-reperfusion injury in rat heart. *Regul Pept* 2008; 146: 243-9
151. Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP, Devries JH, Kemperman H, Steendijk P, Verlaan CW, Kerver M, Piek JJ, Doevendans PA, Pasterkamp G, Hoefer IE: Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 501-10
152. Ha SJ, Kim W, Woo JS, Kim JB, Kim SJ, Kim WS, Kim MK, Cheng XW, Kim KS: Preventive effects of exenatide on endothelial dysfunction induced by ischemia-reperfusion injury via KATP channels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 474-80
153. Lonborg J, Kelbaek H, Vejlsturp N, Botker HE, Kim WY, Holmvang L, Jorgensen E, Helqvist S, Saunamaki K, Terkelsen CJ, Schoos MM, Kober L, Clemmensen P, Treiman M, Engstrom T: Exenatide reduces final infarct size in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and short-duration of ischemia. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 288-95
154. Lonborg J, Vejlsturp N, Kelbaek H, Botker HE, Kim WY, Mathiasen AB, Jorgensen E, Helqvist S, Saunamaki K, Clemmensen P, Holmvang L, Thuesen L, Krusell LR, Jensen JS, Kober L, Treiman M, Holst JJ, Engstrom T: Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 1491-9
155. Woo JS, Kim W, Ha SJ, Kim JB, Kim SJ, Kim WS, Seon HJ, Kim KS: Cardioprotective effects of exenatide in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: results of exenatide myocardial protection in revascularization study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2252-60
156. Lonborg J, Vejlsturp N, Kelbaek H, Nepper-Christensen L, Jorgensen E, Helqvist S, Holmvang L, Saunamaki K, Botker HE, Kim WY, Clemmensen P, Treiman M, Engstrom T: Impact of acute hyperglycemia on myocardial infarct size, area at risk, and salvage in patients with STEMI and the association with exenatide treatment: results from a randomized study. *Diabetes* 2014; 63: 2474-85
157. Bernink FJ, Timmers L, Diamant M, Scholte M, Beek AM, Kamp O, Marques KM, Denham RN, Chen WJ, Doevendans PA, van Rossum AC, van Royen N, Horrevoets AJ, Appelman Y: Effect of additional treatment with EXenatide in patients with an Acute Myocardial Infarction: the EXAMI study. *Int J Cardiol* 2013; 167: 289-90
158. Wiberg S, Hassager C, Schmidt H, Thomsen JH, Frydland M, Lindholm MG, Hofsten DE, Engstrom T, Kober L, Moller JE, Kjaergaard J: Neuroprotective Effects of the Glucagon-Like Peptide-1 Analog Exenatide After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2016; 134: 2115-2124

159. Heusch G, Boengler K, Schulz R: Inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening: the Holy Grail of cardioprotection. *Basic Res Cardiol* 2010; 105: 151-4
160. Heusch G, Boengler K, Schulz R: Cardioprotection: nitric oxide, protein kinases, and mitochondria. *Circulation* 2008; 118: 1915-9
161. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70
162. Jonassen AK, Brar BK, Mjos OD, Sack MN, Latchman DS, Yellon DM: Insulin administered at reoxygenation exerts a cardioprotective effect in myocytes by a possible anti-apoptotic mechanism. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 757-64
163. Baines CP, Wang L, Cohen MV, Downey JM: Myocardial protection by insulin is dependent on phosphatidylinositol 3-kinase but not protein kinase C or KATP channels in the isolated rabbit heart. *Basic Res Cardiol* 1999; 94: 188-98
164. Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, Tajer CD, Moreno MG, Corvalan R, Isea JE, Romero G: Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamericana) Collaborative Group. *Circulation* 1998; 98: 2227-34
165. Malmberg K, Norhammar A, Ryden L: Insulin treatment post myocardial infarction: the DIGAMI study. *Adv Exp Med Biol* 2001; 498: 279-84
166. Holscher C: Potential role of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in neuroprotection. *CNS Drugs* 2012; 26: 871-82
167. McClean PL, Parthasarathy V, Faivre E, Holscher C: The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2011; 31: 6587-94
168. Han WN, Holscher C, Yuan L, Yang W, Wang XH, Wu MN, Qi JS: Liraglutide protects against amyloid-beta protein-induced impairment of spatial learning and memory in rats. *Neurobiol Aging* 2013; 34: 576-88
169. Bertilsson G, Patrone C, Zachrisson O, Andersson A, Dannaeus K, Heidrich J, Kortessmaa J, Mercer A, Nielsen E, Ronnholm H, Wikstrom L: Peptide hormone exendin-4 stimulates subventricular zone neurogenesis in the adult rodent brain and induces recovery in an animal model of Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 2008; 86: 326-38
170. Harkavyi A, Abuirmeileh A, Lever R, Kingsbury AE, Biggs CS, Whitton PS: Glucagon-like peptide 1 receptor stimulation reverses key deficits in distinct rodent models of Parkinson's disease. *J Neuroinflammation* 2008; 5: 19
171. Knippenberg S, Thau N, Dengler R, Brinker T, Petri S: Intracerebroventricular injection of encapsulated human mesenchymal cells producing glucagon-like peptide 1 prolongs survival in a mouse model of ALS. *PLoS One* 2012; 7: e36857

172. Li Y, Perry T, Kindy MS, Harvey BK, Tweedie D, Holloway HW, Powers K, Shen H, Egan JM, Sambamurti K, Brossi A, Lahiri DK, Mattson MP, Hoffer BJ, Wang Y, Greig NH: GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 1285-90
173. Teramoto S, Miyamoto N, Yatomi K, Tanaka Y, Oishi H, Arai H, Hattori N, Urabe T: Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, provides neuroprotection in mice transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31: 1696-705
174. Holst JJ, Burcelin R, Nathanson E: Neuroprotective properties of GLP-1: theoretical and practical applications. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 547-58
175. Nakajima S, Numakawa T, Adachi N, Yoon HS, Odaka H, Ooshima Y, Kunugi H: The inactivation of extracellular signal-regulated kinase by glucagon-like peptide-1 contributes to neuroprotection against oxidative stress. *Neurosci Lett* 2016; 616: 105-10
176. Rudolph JL, Ramlawi B, Kuchel GA, McElhaney JE, Xie D, Sellke FW, Khabbaz K, Levkoff SE, Marcantonio ER: Chemokines are associated with delirium after cardiac surgery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 184-9
177. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, Feng J, Boodhwani M, Khabbaz K, Levkoff SE, Marcantonio ER, Bianchi C, Sellke FW: C-Reactive protein and inflammatory response associated to neurocognitive decline following cardiac surgery. *Surgery* 2006; 140: 221-6
178. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, Khabbaz K, Sodha NR, Boodhwani M, Levkoff SE, Marcantonio ER, Sellke FW: Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* 2006; 244: 593-601
179. Al Tmimi L, Van de Velde M, Meyns B, Meuris B, Sergeant P, Milisen K, Pottel H, Poesen K, Rex S: Serum protein S100 as marker of postoperative delirium after off-pump coronary artery bypass surgery: secondary analysis of two prospective randomized controlled trials. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54: 1671-80
180. Sauer AC, Veldhuijzen DS, Ottens TH, Slooter AJC, Kalkman CJ, van Dijk D: Association between delirium and cognitive change after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2017; 119: 308-315
181. Lingehall HC, Smulter NS, Lindahl E, Lindkvist M, Engstrom KG, Gustafson YG, Olofsson B: Preoperative Cognitive Performance and Postoperative Delirium Are Independently Associated With Future Dementia in Older People Who Have Undergone Cardiac Surgery: A Longitudinal Cohort Study. *Crit Care Med* 2017; 45: 1295-1303
182. Chattipakorn N, Apajai N, Chattipakorn SC: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the ischemic heart: Additional benefits beyond glycemic control. *Int J Cardiol* 2016; 202: 415-6
183. Ihara M, Asanuma H, Yamazaki S, Kato H, Asano Y, Shinozaki Y, Mori H, Minamino T, Asakura M, Sugimachi M, Mochizuki N, Kitakaze M: An interaction between glucagon-like peptide-1

and adenosine contributes to cardioprotection of a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor from myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 308: H1287-97

184. Chinda K, Sanit J, Chattipakorn S, Chattipakorn N: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor reduces infarct size and preserves cardiac function via mitochondrial protection in ischaemia-reperfusion rat heart. *Diab Vasc Dis Res* 2014; 11: 75-83

185. Chinda K, Palee S, Surinkaew S, Phornphutkul M, Chattipakorn S, Chattipakorn N: Cardioprotective effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor during ischemia-reperfusion injury. *Int J Cardiol* 2013; 167: 451-7

186. Ku HC, Chen WP, Su MJ: DPP4 deficiency exerts protective effect against H₂O₂ induced oxidative stress in isolated cardiomyocytes. *PLoS One* 2013; 8: e54518

187. Wang Y, Li H, Huang H, Liu S, Mao X, Wang S, Wong SS, Xia Z, Irwin MG: Cardioprotection from emulsified isoflurane postconditioning is lost in rats with streptozotocin-induced diabetes due to the impairment of Brg1/Nrf2/STAT3 signalling. *Clin Sci (Lond)* 2016; 130: 801-12

188. Kohl BA, Hammond MS, Cucchiara AJ, Ochroch EA: Intravenous GLP-1 (7-36) amide for prevention of hyperglycemia during cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28: 618-25

6. Remerciements

À Monsieur le Professeur Emmanuel Samain, pour votre soutien, votre confiance et votre bienveillance à mon égard, et pour me faire l'honneur de présider ce jury.

À Sébastien Pili-Floury, pour ta disponibilité dans l'encadrement de ce travail, pour ta science de la rigueur et de la persévérance, pour le plaisir de travailler à tes côtés, et pour ton amitié.

À Monsieur le Professeur Meneveau, pour avoir accepté d'associer votre expertise à l'examen de ce travail de thèse.

Au Docteur Nicolas Vodovar et au Professeur Lucas Liaudet, pour avoir assumé sans hésitation le rôle de rapporteur de ce travail de thèse.

Au Professeur Sidney Chocron, et à l'ensemble de son équipe médicale et paramédicale, pour votre participation active aux travaux de recherche présentés dans cette thèse.

Aux Docteurs Maude Baltrès, Raphaëlle Tuccella, Caroline Morel et Xavier Ben Saïd, pour avoir collaboré à la réalisation de ces travaux avec disponibilité et enthousiasme.

Aux Docteurs Marc Ginet, Jonathan Paillot, Yannick Brunin, Laurent Carteron, Dejan Ilic, Gilles Blasco et Charles Clément, pour votre bonne humeur communicative, et pour votre indulgence à mon égard. C'est à vous que je dois d'avoir eu du temps à consacrer à ce travail.

Au Professeur Mariette Mercier, pour votre enseignement précieux et pour m'avoir initié aux principes et aux joies de la recherche clinique.

À mes parents, Christine et Philippe, à mon frère, Rémi, et à ma sœur, Marion, pour votre soutien depuis toujours.

À mes enfants, Adèle et Élie, pour les moments qui comptent, parce qu'il n'y aura jamais rien de plus important. Je vous aime.

À Lucie, pour ta patience, ton soutien indéfectible, ta compréhension, et ton intelligence. Sans toi, rien ne serait possible. C'est à ton tour maintenant. Je t'aime.

TITRE : Optimisation du contrôle glycémique en chirurgie cardiaque : variabilité glycémique, compliance aux protocoles de soins et place des incrétino-mimétiques.

TITLE: Improving blood glucose control in cardiac surgery patients: glycemic variability, nurse-compliance to insulin therapy protocols and use of incretin mimetics.

Mots-clés : hyperglycémie de stress, glucagon-like peptide-1, GLP-1, exenatide, incrétines, variabilité glycémique, contrôle glycémique, chirurgie cardiaque, ischémie-reperfusion, protocole d'insulinothérapie, transcatheter aortic valve implantation, TAVI

RÉSUMÉ : l'hyperglycémie de stress et la variabilité glycémique, consécutives à la réaction inflammatoire péri opératoire, sont associées à une morbidité et une mortalité accrues en chirurgie cardiaque. L'insulinothérapie intraveineuse administrée à l'aide de protocoles complexes, dits « dynamiques », constitue à l'heure actuelle le traitement de référence de l'hyperglycémie de stress. L'intérêt du contrôle glycémique péri-opératoire est admis par tous, sans qu'il existe de consensus véritable quant aux objectifs à atteindre, et reste très exigeant en termes de charge de soins. Dans la 1^{ère} partie de ce travail, nous avons voulu vérifier si, 7 ans après sa mise en place, l'observance du protocole d'insulinothérapie utilisé dans notre Unité de Soins Intensifs de Chirurgie Cardiaque était conforme à celle mesurée lors de son implantation. Nous avons constaté des dérives majeures dans l'application du protocole qui ont pu être corrigées par la mise en place de mesures correctrices simples. Dans une 2^{ème} partie du travail, nous avons cherché à évaluer si, à l'instar de la chirurgie cardiaque classique, une variabilité glycémique accrue était associée à une altération du pronostic des patients bénéficiant d'une procédure moins invasive (remplacement valvulaire aortique percutané ou TAVI). Nous avons ainsi analysé les données des patients ayant bénéficié d'un TAVI dans notre centre, et inclus dans les registres multicentriques français France et France-2. Nos résultats suggèrent une association entre une augmentation de la variabilité glycémique et un risque accru de complications cardiovasculaires majeures dans les 30 premiers jours, indépendamment de la qualité du contrôle glycémique obtenu. Enfin, dans une 3^{ème} partie nous avons voulu savoir si exenatide, analogue de synthèse de GLP-1, permettait d'améliorer le contrôle glycémique péri opératoire en chirurgie cardiaque. Nous avons conduit un essai randomisé contrôlé de phase II/III montrant que l'administration intraveineuse (IV) d'exenatide, ne permettait pas d'améliorer la qualité du contrôle glycémique ou de réduire la variabilité glycémique par rapport à l'insuline IV, mais permettait de retarder l'administration d'insuline et de diminuer la quantité d'insuline administrée. Notre étude suggère également une diminution de la charge en soins. Du fait des données rapportées chez l'animal et dans l'infarctus du myocarde, nous avons également conduit une étude ancillaire suggérant l'absence d'effets cardioprotecteurs majeurs d'exenatide sur les lésions d'ischémie-reperfusion myocardiques, ne permettant pas d'améliorer la fonction cardiaque gauche à court et à moyen terme. L'optimisation du contrôle glycémique en chirurgie cardiaque nécessite ainsi la recherche de stratégies visant à améliorer l'observance des protocoles de soins et à réduire la variabilité glycémique. La place des analogues du GLP-1 reste à définir dans cette indication.

ABSTRACT: stress hyperglycemia and glycemic variability are associated with increased morbidity and mortality in cardiac surgery patients. Intravenous (IV) insulin therapy using complex dynamic protocols is the gold standard treatment for stress hyperglycemia. If the optimal blood glucose target range remains a matter of debate, blood glucose control using IV insulin therapy protocols has become part of the good clinical practices during the postoperative period, but implies a significant increase in nurse workload. In the 1st part of the thesis, we aimed at checking the nurse-compliance to the insulin therapy protocol used in our Cardiac Surgery Intensive Care Unit 7 years after its implementation. Major deviations have been observed and simple corrective measures have restored a high level of nurse compliance. In the 2nd part of this thesis, we aimed at assessing whether blood glucose variability could be related to poor outcome in transcatheter aortic valve implantation (TAVI) patients, as reported in more invasive cardiac surgery procedures. The analysis of data from patients who undergone TAVI in our institution and included in the multicenter France and France-2 registries suggested that increased glycemic variability is associated with a higher rate of major adverse events occurring between the 3rd and the 30th day after TAVI, regardless of hyperglycemia. In the 3rd part of this thesis, we conducted a randomized controlled phase II/III trial to investigate the clinical effectiveness of IV exenatide in perioperative blood glucose control after coronary artery bypass graft surgery. Intravenous exenatide failed to improve blood glucose control and to decrease glycemic variability, but allowed to delay the start in insulin infusion and to lower the insulin dose required. Moreover, IV exenatide could allow a significant decrease in nurse workload. The ancillary analysis of this trial suggested that IV exenatide did neither provide cardio protective effect against myocardial ischemia-reperfusion injuries nor improve the left ventricular function by using IV exenatide. Strategies aiming at improving nurse compliance to insulin therapy protocols and at reducing blood glucose variability could be suitable to improve blood glucose control in cardiac surgery patients. The use of the analogues of GLP-1 in cardiac surgery patients needs to be investigated otherwise.