



G. Slama

Centre de diagnostic, Hôtel-Dieu, AP-HP,
Paris & Université René Descartes Paris V.

L'HbA_{1c} au centre des controverses à venir ?

HbA_{1c} at the center of forthcoming controversies?

Résumé

La diabétologie clinique vit des moments sereins concernant l'utilisation de ses outils principaux : dosage de l'HbA_{1c} comme moyen de suivi, avec des méthodes de dosage qui se sont homogénéisées et certifiées par rapport à l'étude de référence, le *Diabetes control and complications trial* (DCCT) ; critères de diagnostic du diabète essentiellement basés sur des glycémies à jeun ; cibles thérapeutiques vers lesquelles tendre en termes de taux d'HbA_{1c}, par exemple « sous le 7 (%) ».

Le panorama risque, dans un avenir très proche, d'être bouleversé sur les trois fronts :

- du référentiel de dosage et de l'expression des résultats, non plus en %, mais en mmol/mol, à l'initiative de la Fédération internationale de biochimie clinique (*International federation of clinical chemistry and laboratory medicine*, IFCC), avec expression conjointe en équivalent de glycémie moyenne calculée exprimée en g/l ;
- des critères diagnostiques qui reposeraient maintenant sur l'un des trois piliers : glycémie à jeun, épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) 0-2 heures, mais également HbA_{1c} ;
- du suivi par la définition de nouvelles cibles thérapeutiques : sous le 7 % ? 6,0 à 6,5 % ? Encore plus bas ? Le débat est en cours !

Les cliniciens se doivent d'observer attentivement les développements à venir sur ces controverses et tenter de peser le plus possible dans le sens d'une utilité en médecine pratique.

Mots-clés : Dosage de l'HbA_{1c} – hémoglobine glyquée – diagnostic du diabète – objectif thérapeutique du diabète – suivi du diabète.

Summary

Diabetes care may be living its last days of serenity concerning its routine clinical tools in terms of:

- *HbA_{1c} unit expressed in mmol/mol, rather than in %, with totally different referential figures; this value would be linked to a subsidiary expression as "mean calculated glycemia";*
- *Diagnosis criteria using not only - as currently - widely accepted fasting blood glucose and oral glucose tolerance test (OGTT), but also HbA_{1c} levels;*
- *Desirable target for HbA_{1c} levels in type 2 diabetic patients: below 7.0%? Between 6.0 and 6.5%? Or even lower? This topic is still under ongoing discussion.*

We have to carefully observe these controversial developments and try to delineate the most useful direction in terms of clinical practice.

Key-words: HbA_{1c} assay – glycosylated haemoglobin – diabetes diagnosis criteria – diabetes therapeutic goals – diabetes management.

Correspondance :

Gérard Slama

Centre de diagnostic
1, place Jean-Paul II
Hôtel-Dieu

75181 Paris cedex 4

gerard.slama@htd.aphp.fr

© 2009 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Des modifications de normes concernant essentiellement le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) ont été adaptées à l'échelon international, à l'instigation de l'IFCC (*International federation of clinical chemistry and laboratory medicine*) et s'imposeront à tous dès janvier 2011 via des décisions de l'ADA (*American diabetes association*), de l'EASD (*European association for the study of diabetes*) et de l>IDF (*International diabetes federation*). Ces modifications de normes portent sur le rendu des dosages de l'hémoglobine glyquée, les normes diagnostiques, les cibles thérapeutiques. Certaines de ces modifications sont, à notre avis, inopportunes, d'autres méritent certainement réflexion.

Le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et le rendu des résultats

Au moins deux modifications sont annoncées pour un très proche avenir.

Une nouvelle standardisation des rendus de résultats, impliquant un changement d'unités

Il existe actuellement plus d'une quinzaine de méthodes de dosage de l'hémoglobine glyquée utilisées en France [1]. On s'est très tôt aperçu que les résultats pouvaient varier sensiblement d'une méthode à l'autre, ce qui, bien sûr, a entaché, un temps, cet indicateur pourtant essentiel en diabétologie, d'un doute sur la précision et la justesse du résultat. Un très gros effort d'homogénéisation et de contrôle de qualité s'est mis en place pour minimiser ces variations. Par exemple, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a publié récemment [1] les résultats du contrôle de qualité effectué en France sur près de 3 500 laboratoires de biologie médicale et a conclu que : « [...] le dosage de l'HbA_{1c} a fourni des résultats de bonne qualité et semble, à l'heure actuelle, bien maîtrisé par les laboratoires et d'une fiabilité satisfaisante pour permettre un suivi correct des patients diabétiques ». Si, comme nous l'avons dit, les techniques de dosage de l'HbA_{1c} sont (trop) nombreu-

ses, il faut noter qu'en 2006, 95 % des laboratoires testés se concentraient sur l'utilisation de deux méthodes : chromatographie liquide de haute performance (HPLC) (48 % des laboratoires) ou techniques immunologiques (38 %) ; 98 % des laboratoires étaient certifiés par les sociétés internationales de standardisation, notamment le programme des États-Unis NGSP/DCCT (*National glycohemoglobin standardisation program/Diabetes control and complications trial*) [1].

Le but du NGSP a été de normaliser les résultats d'hémoglobine glyquée par rapport à l'étude DCCT ; un réseau de certification a été ainsi mis en place, à la disposition des fabricants de matériels et des laboratoires de biologie médicale. Ainsi maintenant, selon l'Afsaps : « On notera avec satisfaction que la très grande majorité des laboratoires (95 %) utilise des techniques affichant un coefficient de variation (CV) ≤ 5 %... seules [quelques techniques] montrent un CV > 5 % » (1).

Nous sommes donc en 2009, nous le voyons, dans une situation extrêmement satisfaisante pour le clinicien, à quelques rares exceptions près, et ce grâce aux efforts de tous les laboratoires de biologie médicale.

C'est dans cette atmosphère sereine que l'IFCC, poursuivant un but de standardisation, a demandé que les résultats rendus par les laboratoires mondiaux soient calibrés sur une méthode de référence internationalement reconnue : la CLHP, couplée à la spectrométrie de masse ou à l'électrophorèse capillaire ; ces méthodes de références ne sont pratiquées que dans des laboratoires hautement spécialisés. L'IFCC a néanmoins obtenu un consensus avec les sociétés savantes ADA, EASD, IDF pour accepter cette proposition : désormais, les fabricants de matériel doivent exprimer les résultats d'HbA_{1c} en fonction de ces méthodes de référence, et en utilisant un nouveau mode d'expression des résultats conforme à ces références. Les résultats seront exprimés en millimole d'HbA_{1c}/mole d'hémoglobine (mmol HbA_{1c}/mol Hb), et ceci à compter du 1^{er} janvier 2011, avec possibilité de continuer, pour un temps, à exprimer les résultats en unités NGSP comme par le

passé (en % de l'hémoglobine totale). Il n'est pas question pour les laboratoires d'utiliser une nouvelle méthode, l'analyse par spectrométrie de masse, mais d'établir mathématiquement la correspondance entre les résultats donnés par le NGSP et la valeur calculée (une fois pour toutes ?) par l'IFCC en spectrométrie de masse. On peut considérer cette première partie de la décision (car il y en a une seconde) comme assez catastrophique, puisque obligeant les cliniciens à totalement changer mentalement de référentiel : fini l'usage des 7 % fatidiques dérivés des résultats DCCT, les campagnes « *Sous le 7*, etc. ». Qu'on en juge, un résultat à 7 % par l'ancienne méthode sera exprimé en unités IFCC à 53 mmol/mol. J'insiste sur le mot « exprimer » car il ne s'agit pas de deux dosages différents mais simplement de calculer une correspondance par une formule de transfert mathématique linéaire d'un système à l'autre. Voici la formule magique : HbA_{1c} IFCC en mmol/mol = 10,93 HbA_{1c} DCCT en % - 23,5 ; cela ne changera rien à la précision, à la fiabilité, à la justesse du dosage. C'est changer pour changer ! Désormais, il faudra faire une campagne non « *Sous le 7* » mais « *Sous le 53* » ! Il nous aura fallu 15 ans pour que spécialistes, généralistes, patients, grand public..., parlions un même langage (« 7 % »). Faudra-t-il maintenant que nous recommandions tout le travail d'éducation de notre cerveau et celui de nos correspondants, sans aucune justification médicale, pour faire plaisir aux instances internationales et baser nos campagnes « *Sous le 53* » : cela nous semble purement ridicule ! Nous nous trouvons dans une situation pire que celle de l'adoption du SI pour tous les résultats biologiques, comme par exemple le cholestérol où nous sommes passés de l'expression en g/l à l'expression en mmol/l, en cela que, pour l'HbA_{1c}, sont concernés médecins et grand public et pas seulement médecins et biologistes. On peut émettre l'hypothèse que tout ce remue-ménage est un diktat de l'IFCC pour au moins reprendre la main sur le NGSP/DCCT, puisqu'elle est incapable (heureusement !) d'imposer le dosage effectif par spectrométrie de masse.

Il est à noter, en outre, que l'IFCC a adopté une curieuse notation des résultats en un système atypique : mmol/mol ; on aurait tout aussi bien pu écrire les résultats en mol/mol, qui aurait été plus conforme, ce qui aurait donné, pour prendre un exemple, au lieu de 53 mmol/mol, la valeur 0,053 mol/mol, soit... 5,3 % ! En réalité, ce qui vient d'être accepté est d'avoir un référentiel où les normes NGSP/DCCT qui étaient comprises entre 4 et 6 % seront désormais, selon le référentiel IFCC, comprises entre 2 et 4 %, alors même que rien n'a changé dans la méthode de dosage ! Ces changements s'imposeront néanmoins à tous dès le 1er janvier 2011, les résultats pouvant continuer en outre à être exprimés, à titre indicatif, pendant un « certain temps », dans le système NGSP/DCCT.

Vers un rendu des résultats d'HbA_{1c} non seulement en « unités IFCC et en pour cent, mais également en glycémie moyenne calculée »

Nous aurions pu, avec bonheur, en rester là dans la discussion sur le rendu de l'HbA_{1c} telle qu'elle vient d'être exposée ci-dessus, si David Nathan, l'un des auteurs principaux de l'étude DCCT, n'avait fait récemment une proposition surprenante : celle de rendre les résultats en « équivalent glycémie moyenne calculée » [2] ! Il appuie sa proposition sur deux arguments.

- **Le premier argument** est celui de faciliter l'intelligibilité d'un résultat jugé par lui absurde pour l'esprit des patients diabétiques et de leurs familles. Cet argument vient largement après la bataille, longue et difficile, menée par les médecins, diabétologues d'abord, pour expliquer la signification d'un taux élevé d'hémoglobine glyquée, qu'on avait d'ailleurs d'abord appelée hémoglobine glycosylée, et que certains proposent, pour rendre le concept plus directement intelligible, d'appeler hémoglobine sucrée. Cette bataille est largement gagnée depuis longtemps mais cela ne semble pas avoir été l'opinion de David Nathan.

- **Le deuxième argument** est d'apparence beaucoup plus scientifique. Il repose sur un gros travail fait par David Nathan [2], réalisé avec 53 centres collaborateurs, sur les trois (Amériques,

Europe, Afrique) continents et obtenue sur 500 patients ou sujets « exploitables ». De quoi s'agit-il ? Il s'agissait d'enregistrer le taux de glucose interstitiel, sous-cutané, mesuré par CGMS (mesure de la glycémie en continu, ou « *holter* glycémique ») pendant quarante-huit heures consécutives (dont au moins 24 heures consécutives sans interruption majeure (> 2 heures) d'enregistrement pour être exploitable) à t0, t4, t8 et t12 semaines, de faire la moyenne des milliers de glycémies interprandiales et postprandiales des trois repas, enregistrement par enregistrement, semaine par semaine, de faire la moyenne des moyennes glycémiques sur 3 mois et de corrélérer ainsi les valeurs mesurées avec la valeur du taux d'HbA_{1c} à 3 mois. Cinq cents enregistrements, jugés correspondre au protocole initial, ont permis de tracer une droite de régression (figure 1). Ainsi, en mesurant un taux d'HbA_{1c} par la méthode de référence NGSP/DCCT, on peut sur cette droite en inférer une valeur de glycémie moyenne estimée (GME) à partir des enregistrements continus ci-dessus décrits. Par exemple, un taux d'HbA_{1c} de 7,0 % serait exprimé de la façon suivante : « correspondant à une glycémie moyenne estimée de 1,54 g/l » [$GME_{mg/dl} = 28,7 \times 7,0 - 46,7$, soit 154,2 mg/dl (1,54 g/l)].

Ce mode d'expression a, à nos yeux, un petit avantage et un gros inconvénient. Le petit avantage serait d'accoler à un chiffre

d'hémoglobine glyquée, qui nous deviendrait absurde, par exemple « 52 mmol/mol », un autre chiffre plus parlant à notre esprit de clinicien, correspondant à une GME de 1,52 g/l : une valeur inintelligible compensée par une valeur intelligible. Un gros inconvénient : en effet, pourquoi changer maintenant que la majorité des diabétologues, des médecins de toutes spécialités et plus encore des patients et de leurs familles, semble avoir compris la signification d'un taux d'HbA_{1c} élevé, exprimé en % ? Voilà qu'à la place d'un seul chiffre exprimé en %, nous aurons pendant un temps trois chiffres (IFCC, NGSP, GME) ! Il faut bien comprendre, en outre, que chacun des chiffres est lié au suivant par une simple formule mathématique de droite de corrélation, en prenant comme hypothèse que tous les points ayant servi au calcul de la corrélation étaient alignés sur une droite, alors que la réalité est que chacune des droites n'est que le meilleur « *fit* » au milieu d'un nuage de points : en réalité, il faut intégrer un coefficient de variation de + ou - 15 %.

Un autre argument, qui pourrait faire craindre l'adoption de ce nouveau mode d'expression des résultats en GME, serait la confusion quasi-inévitable qui s'installerait dans l'esprit des patients. En effet, la quasi-totalité d'entre eux dispose de lecteurs de glycémie qui tous affichent, à la demande, une moyenne des glycémies pratiquées.

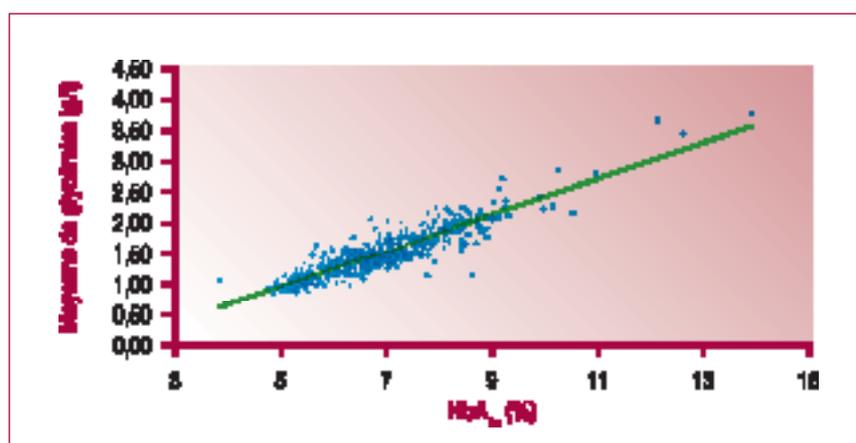


Figure 1 : Régression linéaire entre la valeur d'HbA_{1c} mesurée au 3^e mois et la moyenne des glycémies mesurées au cours des 3 mois précédents. La moyenne des glycémies a été calculée sur quatre enregistrements continus de la glycémie mesurée dans le tissu interstitiel sous-cutané à T0, T1, T2 et T3 mois.

Glycémie moyenne calculée (g/l) = 0,28 x HbA_{1c} - 0,47 ; Glycémie moyenne calculée (mmol/l) = 1,59 x HbA_{1c} - 2,59 (D'après D. Nathan et al [3]).

Que le patient fasse six glycémies par semaine depuis un mois ou six glycémies par jour tous les jours depuis six mois, son lecteur affichera une valeur de glycémie moyenne. Le risque est grand alors que s'installe dans l'esprit du patient le raccourci suivant : « *je fais une glycémie au bout du doigt très fréquemment – mon appareil me donne une valeur de glycémie moyenne – mon laboratoire exprime également les résultats d'HbA_{1c} en glycémie moyenne* », pourquoi donc mesurer le taux d'HbA_{1c} au laboratoire d'analyse, mon appareil y suffit largement !

Nous verrons plus loin que la proposition de David Nathan *et al.* comporte un aspect paradoxal. Elle a pourtant fait déjà l'objet d'une réflexion d'un groupe de travail conjoint américano-européen faisant des suggestions, cette proposition a été entérinée par l'Association Américaine du Diabète (ADA) ; aucune décision n'a été, à ce jour, publiée par l'IDF ni prise par l'EASD à ce propos.

Vers l'introduction de l'HbA_{1c} comme critère diagnostique ?

Tout le monde sait maintenant que le moyen pratique de faire le diagnostic du diabète est essentiellement basé sur le dosage, à deux reprises, de la glycémie à jeun. Les valeurs retenues sont :

- pour le diagnostic d'anomalie modérée de la glycémie à jeun, des valeurs comprises entre 1,10 g/l et 1,26 g/l ;
- pour le diagnostic de diabète avéré, deux valeurs de glycémie à jeun supérieures ou égales à 1,26 g/l [4] ;
- une mesure isolée d'une glycémie supérieure à 2,0 g/l s'accompagnant de symptômes cliniques peut également suffire.

Ces critères sont largement diffusés et acceptés dans la communauté médicale du monde entier, acceptés en particulier par les grandes associations et organismes internationaux – IDF, OMS (Organisation mondiale de la santé), ADA, EASD, HAS (Haute autorité de santé, en France), etc. L'IDF et l'OMS ont bien tenté d'aller plus loin dans cette définition en proposant une limite supérieure ou égale à 1 g/litre à jeun et non pas 1,10 g/l comme valeur, visant à attirer l'attention sur une anomalie de la

régulation glycémique : cette proposition n'a pas pour l'instant été acceptée universellement [4].

Ces critères diagnostiques ayant été acceptés, une discussion s'est secondairement développée, tentant de réintroduire l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) ou du moins sa forme simplifiée du 0-2 heures après 75 g de glucose *per os*. Rappelons que les critères diagnostiques sur cet examen sont :

- pour l'intolérance au glucose, des valeurs à 2 heures après charge glucosée, comprises entre 1,40 et 2 g/l ;
- pour le diabète avéré, des valeurs 2 heures après charge glucosée supérieures à 2,0 g/l.
- Les partisans d'une réintroduction complémentaire de l'HGPO_{0-2 heures} dans l'arsenal diagnostique, basent leur argumentation sur plusieurs éléments forts :
 - l'immense expérience épidémiologique corrélant mieux la survenue de complications cardiovasculaires chez les patients atteints d'intolérance au glucose ou de diabète sur la glycémie 2 heures après charge glucosée, plutôt que sur la glycémie à jeun [5-7] ;
 - l'expérience est encore enrichie par des données épidémiologiques récentes émanant des unités de soins intensifs cardiologiques [citées in 8, 9] démontrant qu'une épreuve 0-2 heures anormale dans le post-infarctus immédiat est hautement prédictive de mortalité précoce et de complications précoces de l'infarctus du myocarde ;
 - enfin, il a bien été montré que glycémie à jeun et HGPO_{0-2 heures} ne diagnostiquaient pas exactement les mêmes populations, un tiers des patients n'ayant que le critère glycémie à jeun anormal, un tiers la glycémie 2 heures anormale et un tiers ayant les deux critères réunis. L'HGPO mesurant la glycémie à jeun et la glycémie 2 heures après charge glucosée serait donc le seul examen classant les patients selon les deux critères.

Que conclure de cette objection de l'utilité d'un recours au test du 0-2 heures ? Que cette objection est recevable, mais qu'elle se heurte ou, en tous les cas, qu'elle s'est toujours heurtée jusqu'à ce jour à la réticence des médecins à prescrire ce test en pratique médicale courante. Cet examen

est connu depuis plus d'un demi-siècle et n'a jamais rencontré de réel succès. Est-il néanmoins promis à un meilleur avenir ? Il est probable que cet examen n'a de sens qu'entre des mains expertes, dans le cadre de protocoles établis qui, en pratique médicale courante, devrait alors inclure un protocole de comportement médical extrêmement précis.

C'est dans ce climat, là encore serein, d'une attitude simplifiée vis-à-vis du diagnostic de diabète, que se rouvre le débat sur l'intérêt d'y ajouter un troisième « larron » diagnostique : l'HbA_{1c} !

Cette question de l'utilisation de l'HbA_{1c} comme critère diagnostique du diabète (et non pas comme critère de suivi) est en quelque sorte un vieux serpent de mer qui a été débattu et investigué dès l'apparition de ce dosage en biologie clinique courante [10, 11]. La réponse a toujours été négative pour la raison que le dosage est sûrement plus spécifique de l'hyperglycémie chronique mais moins sensible. Les laboratoires, comme on l'a vu plus haut, donnent des résultats d'HbA_{1c} fluctuant selon les méthodes et selon les endroits et donc le degré de précision de la méthode, de l'ordre de 1 point dans les variations inter-laboratoires, est bien plus large que celui des glycémies, qui ne dépasse pas 1 à 3 %. Il est clair que tout le monde accepterait le diagnostic de diabète dès lors qu'un taux d'HbA_{1c} de 8 %, ou 9 %, serait trouvé « par hasard » (!) chez un patient, comme témoignant certainement d'un diabète sucré durant depuis au moins trois ou quatre mois dès lors qu'il ne s'agit pas d'une interférence avec une hémoglobinopathie. Il est à noter cependant que quelques cas de diabète insulino-dépendant suraigu ont été publiés, où les patients étaient en acidocétose, avec des glycémies extrêmement élevées et un taux d'HbA_{1c} normal [12, 13]. On serait prêt également à accepter qu'un patient ayant un taux d'HbA_{1c} à 5,2 % doive être considéré comme non diabétique (à moins qu'il ait subi récemment une perte sanguine massive et compensée). On voit en revanche, très souvent, des patients dont, par exemple, la glycémie à jeun est de l'ordre de 1,40 g/l, les glycémies après le petit-déjeuner de 1,90 g/l, voire supérieures à 2,0 g/l, mais dont le taux d'HbA_{1c} ne dépasse

pas 6,0 %, leur glycémie, le reste de la journée, étant tout à fait normale, voire basse, en fin d'après-midi, même sans aucun traitement. Si l'on ne s'en tenait qu'à l'HbA_{1c}, ces sujets seraient classés comme « non diabétiques », alors qu'ils le sont indubitablement selon les critères classiques. C'est encore à l'esprit fertile de David Nathan que l'on doit la remise au « goût du jour » de la proposition d'utiliser l'HbA_{1c} comme critère diagnostique du diabète. [3]. Cet auteur propose une classification supplémentaire du diabète sur la base de ce critère avec comme limite les chiffres suivants : HbA_{1c} comprise entre 6,0 et 6,5 % : patients « à fort risque de diabète », HbA_{1c} > 6,5 % : diabète [3]. Des patients ayant, par exemple, comme vu plus haut, des glycémies à jeun et des glycémies après le petit déjeuner très fortement anormales, mais un taux d'HbA_{1c} à 5,9 %, devraient donc être considérés comme « non diabétiques » !

Cette proposition est surprenante à plus d'un titre :

- elle reprend, comme on l'a dit, un débat qui a été tranché depuis longtemps en faisant resurgir ce serpent de mer : le coefficient de variation (CV) des méthodes de dosage du taux d'HbA_{1c} (compris entre 1,5 et 10,2 %), dans les meilleurs des cas < 5 %, est largement supérieur au CV du dosage de la glycémie compris entre 1,5 et 4,1 % [1], la reproductibilité médiocre, certes dans de rares cas, des résultats d'un laboratoire à l'autre, sont les arguments principaux pour ce rejet ;
- il n'est pas usuel de mesurer un phénomène accessible directement (ici la glycémie) à travers un reflet, résultat lui-même d'un processus physico-chimique complexe : ici la glycation des protéines ;
- il faudrait admettre que le dosage d'HbA_{1c} est alors fait, de prime abord, sans même mesurer la glycémie à jeun, ce qui n'est jamais fait dans cet ordre ;
- la proposition est basée sur une hypothèse un peu « impérialiste » que l'on peut exprimer de la façon suivante : « Tous les dosages d'HbA_{1c} doivent être calibrés sur le laboratoire central DCCT ; s'ils le doivent, c'est qu'ils le sont » ; « s'ils le sont, alors ce que j'observe peut être observé universellement ». La réalité est toute autre.

Pour que la proposition puisse avoir une valeur universelle, il faudrait que tous les laboratoires du monde, des pays développés comme ceux en voie de développement, et les laboratoires universitaires tout comme les petits laboratoires décentralisés utilisent une seule et même méthode, en permanence calibrée sur l'IFCC.

Nous voilà donc rendus au paradoxe annoncé plus haut : l'utilisation de l'HbA_{1c} quand le critère usuellement reconnu est la glycémie (c'est le cas pour le diagnostic) et inversement proposer d'exprimer les résultats de l'HbA_{1c} en équivalent glycémie moyenne quand le critère reconnu est le taux d'HbA_{1c} (situation du suivi) !

Temps qu'à faire, pouvons nous proposer une définition alternative ou complémentaire pour le diagnostic du diabète ?

Tout ce qui est dit plus haut sur le diagnostic du diabète tourne autour de l'hypothèse que le diagnostic doit être fait ici et maintenant sur un ou deux prélèvements successifs : il faut prendre en compte que tel n'est pas le cas le plus fréquent en pratique médicale courante où une autre situation se présente, beaucoup plus fréquente, celle d'un sujet que l'on suit depuis des années et dont on connaît l'entourage familial. Nous plaçons depuis longtemps pour que les cliniciens fassent reconnaître qu'un autre critère diagnostique soit admis : celui où on a la connaissance que tel patient, dont l'un des parents est diabétique non insulinodépendant, dont l'indice de masse corporelle (IMC) était de 23 kg/m² et la glycémie à jeun de 0,75 g/l il y a quinze ans, dont les mêmes paramètres étaient respectivement de 26 kg/m² et 0,9 g/l il y a cinq ans, et qui a maintenant un IMC à 29 kg/m² et une glycémie à 1 g/l, est authentiquement diabétique. C'est une proposition que nous avons déjà faite précédemment [14]. Cette attitude a été justifiée *a posteriori*, par les résultats d'une étude israélienne montrant qu'une glycémie > 0,95 g/l entre 18 et x ans est fortement prédictive de la survenue d'un diabète à un âge plus avancé [15].

Vers la définition d'une cible thérapeutique optimale en termes de taux d'HbA_{1c} chez les patients diabétiques de type 2 ?

On sait qu'il y a actuellement un débat important pour déterminer quelle doit être la valeur cible idéale de l'HbA_{1c} chez les patients diabétiques de type 2 (DT2). Dans un premier temps, c'est la valeur cible proposée de 7,0 % dans l'étude DCCT chez les diabétiques de type 1 (DT1) qui a été retenue pour les DT2. On doit cependant souligner que ce qui est valable chez DT1 n'est peut-être pas la meilleure cible pour les DT2 : en effet, la recherche d'un taux d'HbA_{1c} le plus bas possible est bridée chez les DT1 par l'occurrence de plus en plus fréquentes d'hypoglycémies sévères à mesure qu'on abaisse le taux d'HbA_{1c} [16] ; la valeur de 7 % a été proposée comme le meilleur compromis entre un risque d'hypoglycémie « acceptable » et « un risque de microangiopathie » lui aussi acceptable. Le problème n'est absolument pas le même chez les DT2, pour au moins deux raisons :

- le risque de micro- et de macroangiopathie chez les DT2 a été trouvé linéaire, entre 5,5 et 13,0 % dans l'étude UKPDS (*United Kingdom prospective diabetes study*) [17] alors qu'elle a été trouvée comme exponentielle, avec une inflexion assez nette vers 7 % dans le DT1 ;
 - il est tout à fait possible d'améliorer l'équilibre glycémique des patients DT2 de façon intensifiée, sans nécessairement courir le risque d'hypoglycémie ; les classes de médicaments suivantes sont exemptes de ce risque : biguanides, inhibiteurs des alpha-glucosidases, glitazones, inhibiteurs de *dipeptidyl dipeptidase IV* (DPP-4), analogues du GLP-1 (*Glucagon-like peptide 1*) et GLP-1 synergiques ; seuls les sulfamides hypoglycémiantes et les glinides sont des médicaments oraux susceptibles d'entraîner des hypoglycémies, essentiellement s'ils sont mal prescrits ; les insulines s'accompagnent également, bien entendu, de ce risque.
- Pour ces raisons, de nombreuses sociétés savantes ont repoussé l'objectif souhaitable d'HbA_{1c} vers 6,5 %

Les points essentiels

- Les résultats d'HbA_{1c} s'expriment actuellement en % d'hémoglobine totale avec des résultats alignés sur ceux de l'étude DCCT. Sur proposition de l'IFCC, acceptée par les sociétés internationales de diabétologie, ADA, EASD et IDF, les résultats risquent dans l'avenir d'être exprimés simultanément sous trois formes : unité IFCC en mmol/mol, en % de l'hémoglobine totale équivalent DCCT, et en équivalent glycémie moyenne calculée. Ainsi, le dosage IFCC par spectrométrie de masse deviendra l'étalon référence sur lequel les fabricants devront calibrer leur appareil, et les laboratoires de biologie médicale se reporteront dans l'idéal. Le rendu en % comme par le passé découlera d'une fonction de transfert dérivée de la valeur IFCC. Quant à la valeur de la « glycémie moyenne calculée », elle découlera elle aussi d'un calcul simple à partir d'une fonction de transfert de type $y = ax + b$, où y est la glycémie moyenne calculée, x la valeur en % de l'hémoglobine glyquée, a et b les constantes. Les cliniciens devraient choisir de façon conservatrice l'expression en % ajustée sur le DCCT.
- Nous assistons à une tentative d'introduire un troisième intervenant dans le diagnostic du diabète : le taux d'HbA_{1c} définissant une catégorie de sujets à risque de devenir diabétiques entre 6,0 et 6,5 % et une catégorie de patients diabétiques (> 6,5 %), en plus des classiques glycémies à jeun et de l'HGPO 0-2 heures. Le bon sens devrait là encore orienter vers un choix conservateur (glycémie plus ou moins HGPO), excluant dans cette indication le dosage de l'HbA_{1c}.
- La définition d'une cible optimale pour le traitement du diabète de type 2 fait actuellement l'objet d'une controverse entre les tenants de l'adage « *the lower, the better* », c'est-à-dire recherche d'une valeur cible autour de 6 %, voire au-dessous, et les tenants d'une position « prudente » (dont on ne sait si elle est prudente dans l'intérêt du patient ou du médecin) avec une valeur cible autour de 6,5 %. Les données actuelles et à venir devraient trancher en faveur de la première chez tous les patients ayant une espérance de vie encore longue.

chez les DT2 ; un débat se développe actuellement pour savoir si viser un objectif $\leq 6\%$ comporte plus de risques que de bénéfices potentiels. Ce débat ne peut être développé ici. Il l'a été ailleurs dans ces colonnes [18]. Notre opinion est que la valeur la plus basse possible est souhaitable chez tous les DT2 ayant une espérance de vie longue, ≥ 15 ans par exemple, dès lors qu'aucun effet secondaire insupportable n'est observé ; les patients atteints d'un athérome diffus et compliqué n'entrent peut-être pas dans cette catégorie des patients à longue espérance de vie.

Remerciements

– Je remercie le Professeur Philippe Gillery, Pôle Biologie, CHU de Reims, d'avoir relu ce manuscrit et de m'avoir proposé un certain nombre de modifications, dont les plus importantes ont été bien sûr retenues.

– Je remercie infiniment Madame Josette Boillot pour m'avoir aidé pas à pas à rédiger

ce document, le corriger, à lire la bibliographie et à l'établir.

Conflits d'intérêts

L'auteur reconnaît avoir reçu, dans les 5 dernières années, des aides dans un but de participation à des congrès nationaux ou internationaux des laboratoires Bayer Pharma, GlaxoSmithKline, Lilly France, Merck-Lipha et Novo-Nordisk.

Références

- [1] Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale. Afssaps, Décembre 2008. www.afssaps.fr
- [2] Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al; A1c-Derived Average Glucose (ADAG) Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1473-8 [Erratum in: *Diabetes Care* 2009;32:207].
- [3] The International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
- [4] The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up

report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.

[5] Ducimetière P, Eschwège E, Richard J, et al. Relationship of glucose tolerance to prevalence of ECG abnormalities and to annual mortality from cardiovascular disease: results of the Paris Prospective Study. *J Chronic Dis* 1979;32:759-66.

[6] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of Type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.

[7] Lowe LP, Liu K, Greenland P, et al. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997;20:163-9.

[8] Slama G, Valensi P. Faut-il rétablir l'usage de l'hyperglycémie provoquée orale dans la panoplie d'évaluation du risque cardiovasculaire en cardiologie. *Réalités Cardiologiques* 2007; 227:27-31.

[9] Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and heart. *Eur Heart J* 2004;25:1880-90.

[10] Senan C, Rymer JC, Rosa J. Assay of glycosylated hemoglobin A1c in children. Determination of reference values. *Presse Med* 1985;14(36):1885.

[11] Simon D, Senan C, Balkau B, et al. Reproducibility of HbA_{1c} in a healthy adult population: the Telecom Study. *Diabetes Care* 1999;22:1361-3.

[12] Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med*. 2000 3;342:301-7.

[13] Imagawa A, Hanafusa T. Fulminant type 1 diabetes as an important exception to the new diagnostic criteria using HbA_{1c}-response to the International Expert Committee. *Diabetologia*. 2009 Sep 1 [Epub ahead of print].

[14] Slama G, Elgrably F, Sola A, et al. Postprandial glycaemia: a plea for the frequent use of delta postprandial glycaemia in the treatment of diabetic patients. *Diabetes Metab* 2006;32:187-92.

[15] Gordon A, Glaser B, Wald M, et al. Glycosylated serum protein levels assayed with highly sensitive immunoradiometric assay accurately reflect glycemic control of diabetic patients. *Diabetes Care* 1992;15:645-50.

[16] The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.

[17] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). Prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.

[18] Slama G. Influence du contrôle glycémique du diabétique de type 2 sur les complications cardiovasculaires : une apparente contradiction. *Médecine des maladies Métaboliques* 2009;3:527-33.