

# L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) revisitée

1<sup>re</sup> partie : Tolérance au glucose, diabète gestationnel et hypoglycémie réactive

## *The Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) revisited*

*First part: Glucose tolerance, gestational diabetes and reactive hypoglycemia*

**A.J. Scheen<sup>1</sup>, F.H. Luyckx<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, Département de médecine, CHU Sart Tilman, Université de Liège, Belgique.

<sup>2</sup> Laboratoire d'hormonologie, Département de biologie clinique, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

### Résumé

L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) a été très utilisée pour diagnostiquer un diabète sucré, un diabète gestationnel, une diminution de la tolérance au glucose, voire une hypoglycémie réactionnelle. Cependant, depuis une dizaine d'années, certains ont proposé de limiter l'utilisation de ce test dynamique au profit de la mesure soit de la glycémie à jeun, soit de l'hémoglobine glyquée. Néanmoins, pratiquement toutes les grandes études récentes font référence à l'HGPO comme test de référence. Dans ce premier article, nous focaliserons notre attention sur l'intérêt potentiel de l'HGPO comme épreuve diagnostique et pronostique capable d'évaluer la régulation glycémique. Dans un second article, nous décrirons comment utiliser l'HGPO pour dériver des indices évaluant quantitativement l'insulinosécrétion et/ou l'insulinosensibilité.

### Mots-clés :

Diabète gestationnel – diabète de type 2 – diminution de la tolérance au glucose – hyperglycémie provoquée par voie orale – maladies cardiovasculaires.

### Summary

*Oral glucose tolerance test (OGTT) has been widely used for the diagnosis of diabetes mellitus, gestational diabetes, impaired glucose tolerance or reactive hypoglycemia. Since almost 10 years, however, it has been proposed to limit the use of this dynamic test, favoring instead the measurement of either fasting plasma glucose or glycated hemoglobin. Nevertheless, almost all recent important studies used OGTT as reference test. In this first article, we will consider the potential interest of OGTT as diagnostic or prognostic test able to evaluate glucose regulation. In a second article, we will describe how to use OGTT to derive indices that quantitatively evaluate insulin secretion and/or insulin sensitivity.*

### Key-words:

*Gestational diabetes – type 2 diabetes – impaired glucose tolerance – oral glucose tolerance test – cardiovascular diseases.*

### Correspondance :

**André Scheen**

Département de médecine  
CHU Sart Tilman (B35)

4000 Liège

Belgique

andre.scheen@chu.ulg.ac.be

## Explorer, mesurer

## Introduction

L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) est certainement le test dynamique le plus connu en diabétologie. Elle a été très largement utilisée pour le diagnostic du diabète sucré, du diabète gestationnel ou de la dite « diminution de la tolérance au glucose » [1]. La recommandation, proposée il y a quelques années [2], de l'abandonner au profit de la simple mesure de la glycémie à jeun a soulevé beaucoup de controverses [3]. Il apparaît, en effet, que les deux anomalies « dysglycémie à jeun » (*impaired fasting glucose*, ou IFG) et « diminution de la tolérance au glucose » (*impaired glucose tolerance*, ou IGT) n'ont pas la même signification physiopathologique et clinique [4-6]. Par ailleurs, toutes les grandes études de prévention du diabète de type 2 (DT2) publiées au cours des dernières années ont utilisé l'HGPO, à la fois pour dépister les sujets à risque et pour évaluer l'effet favorable du traitement testé, hygiéno-diététique ou pharmacologique [7, 8], ce qui continue à faire de cette épreuve dynamique un test de référence quasi-incontournable. Certes, on pourrait éventuellement lui substituer un repas test, considéré comme plus physiologique [9]. Cependant, aucun parmi ceux qui ont été proposés (repas mixte ou solution commerciale) ne s'est réellement imposé comme référence, ce qui rend illusoire toute comparaison entre les diverses données de la littérature. Aussi, nous focaliserons notre analyse uniquement sur l'HGPO.

L'HGPO reste, en effet, un test intéressant non seulement en routine clinique [3, 10], mais aussi en recherche appliquée pour évaluer divers indices d'insulinosécrétion ou d'insulinosensibilité, ou encore pour étudier certaines ripostes hormonales dites de contre-régulation [11]. Dans ce premier article, nous analyserons l'intérêt de l'HGPO pour diagnostiquer une diminution de la tolérance au glucose (en tant que marqueur de risque de développer un diabète et/ou des complications cardiovasculaires), un diabète gestationnel ou éventuellement une problématique d'hypoglycémie réactive. Dans un prochain article, nous décrirons les approches permettant d'utiliser l'HGPO pour étudier, de façon quantitative, la sécrétion et l'action de l'insuline, soit séparément,

soit de façon intégrée en recourant au calcul d'un nouvel indice appelé « index de disposition orale » [12].

### Évaluation de la tolérance au glucose et du risque de progression vers un diabète

Les critères de la tolérance au glucose au cours d'une HGPO sont bien définis [1]. La valeur clé est celle 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose. La tolérance est dite normale si la valeur est inférieure à 140 mg/dl, elle est dite diminuée si la valeur est comprise entre 140 et 199 mg/dl et on parle de diabète lorsqu'elle est égale ou supérieure à 200 mg/dl. Idéalement, la valeur doit être confirmée dans un second test réalisé quelques jours plus tard. Il faut cependant bien reconnaître que, le plus souvent, le diagnostic est posé sur un seul test dynamique, avec confirmation par la simple mesure de la glycémie à jeun, à la fois pour des raisons de commodités et de coût. La vraie question qui se pose, dès lors, est de savoir quel est l'apport d'une HGPO par rapport à une mesure de la glycémie à jeun, notamment pour prédire le développement d'un DT2 [13] ou la survenue de complications cardiovasculaires (CV) [14] ou encore pour apprécier le pronostic vital quelle que soit la cause de mortalité [15] (voir plus loin). Pour estimer le risque de progression vers un DT2, une revue systématique, avec méta-analyse des études prospectives de cohortes publiées de 1979 à 2004, a été réalisée [13]. L'incidence annuelle absolue de développer un DT2 varie entre 5 et 10 % parmi les sujets avec IFG ou IGT. Par comparaison aux sujets normoglycémiques, le risque relatif moyen d'évoluer vers un diabète a été estimé à 5,52 [intervalle de confiance à 95 % ou IC95 % : 3,13-7,91] chez les personnes avec IGT isolée ; 7,54 [IC95 % : 4,63-10,45] chez les personnes avec IFG isolée ; et 12,13 [IC95 % : 4,27-20,00] chez les personnes qui combinent IFG et IGT. Les auteurs concluent que le risque associé à IFG et IGT est assez comparable, mais que les sujets les plus à risque sont ceux qui combinent IFG plus IGT. Cette dernière observation confirme que les

deux anomalies métaboliques ne sont pas superposables et qu'elles apportent des informations complémentaires en termes de pronostic sur le plan métabolique.

Toutes les études concernant l'HGPO se focalisent sur la valeur à 2 heures post-charge [1], notamment dans les études de prévention [7, 8]. Cependant, la valeur de la glycémie mesurée à 1 heure post-charge paraît également avoir une importance dans la prédiction de la survenue d'un DT2, y compris chez des sujets avec une tolérance normale au glucose lors d'une HGPO (glycémie à 2 heures < 140 mg/dl) [16]. En effet, dans cette population analysée conjointement dans la *San Antonio Heart Study* aux États-Unis et la *Botnia Study* en Finlande, le risque de diabète augmente avec la glycémie à jeun qui a une forte valeur prédictive ; cependant, lorsque la glycémie à 1 heure post-charge est introduite dans le modèle d'analyse logistique multivariée, la glycémie à jeun perd toute signification quant à sa valeur prédictive de diabète lors d'un suivi prospectif de 7-8 ans. Ainsi, lorsque les sujets sont appariés pour le niveau de glycémie à 1 heure de l'HGPO, l'incidence de diabète augmente significativement avec cette valeur, mais pas avec celle de la concentration de glucose à jeun. Dans le même ordre d'idée, il a été proposé, par la même équipe, que la cinétique de la glycémie durant l'HGPO pouvait avoir une valeur prédictive intéressante, en ce compris chez des sujets avec tolérance au glucose normale [17]. Dans la *San Antonio Heart Study* analysant les HGPO de 1 282 sujets normo-tolérants, les individus qui récupèrent une concentration de glucose plasmatique égale ou inférieure à la valeur à jeun plus rapidement sont caractérisés par une meilleure sensibilité à l'insuline, un indice insulino-génique plus élevé et un moindre risque de développer un DT2 lors d'un suivi de 8 ans par comparaison aux sujets qui récupèrent cette valeur basale plus lentement [18]. Ceci a été confirmé chez 2 445 sujets non diabétiques de l'étude finlandaise *Botnia*, qui ont eu une HGPO initiale et une autre après 7-8 années de suivi [19]. Parmi les sujets avec tolérance au glucose normale, mais avec une IFG, ceux qui récupèrent une glycémie dès la 60<sup>e</sup> minute inférieure à la glycémie à jeun ont une meilleure insulinosensibilité, une insulinosécrétion

mieux conservée et un moindre risque de développer un DT2. De même, les sujets avec IGT qui ont une glycémie à 1 heure post-charge plus basse qu'après 2 heures post-charge ont une sensibilité à l'insuline plus importante, une meilleure fonction de la cellule  $\beta$  et un moindre risque de développer un DT2 [17].

Récemment, il a été proposé que la mesure du taux d'hémoglobine glyquée ( $HbA_{1c}$ ) puisse être utilisée pour détecter les personnes à risque de développer un diabète [1]. Dans une étude récente comparant la mesure de l' $HbA_{1c}$  avec la réalisation d'une HGPO, prise comme test de référence, dans une cohorte multiethnique anglaise de 8 696 individus, une analyse de courbe ROC a montré que le meilleur seuil pour détecter une IGT chez les individus européens de race blanche était une valeur d' $HbA_{1c} > 5,8$  %, avec une sensibilité de 61,5 % et une spécificité de 67,9 % [20]. Par ailleurs, il a été montré, dans une grande cohorte américaine de plus de 11 000 sujets non diabétiques, qu'un taux d' $HbA_{1c}$  normal haut ou légèrement accru est un aussi bon marqueur de risque de développer un diabète qu'une IFG [21]. Dans une étude de cohorte finlandaise, suivie de façon prospective pendant 10 ans, un taux accru d' $HbA_{1c}$ , une IGT ou une IFG précèdent la survenue d'un diabète dans 32,8 %, 40,6 % et 21,9 % des cas, respectivement [22]. Dans cette étude, si la mesure de l' $HbA_{1c}$  se révèle plus informative que celle de la glycémie à jeun, c'est tout de même l'IGT détectée à l'HGPO qui est la plus fréquemment observée avant le développement d'un diabète.

### Diminution de la tolérance au glucose et risque de survenue de complications cardiovasculaires

La relation entre glycémie à jeun et maladies CV a déjà fait couler beaucoup d'encre [23]. Le rôle de l'hyperglycémie postprandiale dans le développement de l'athérosclérose et des maladies CV, notamment chez le patient DT2, a été largement mis en exergue [24, 25]. Néanmoins, la question de savoir si l'IGT s'avère réellement supérieure à l'IFG pour

prédire le risque CV chez des sujets non diabétiques reste ouverte.

Cette notion a été popularisée, en grande partie, par les résultats de l'étude multicentrique européenne DECODE (*Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe*) [26, 27]. Cette étude a analysé le devenir à 7,3 années de suivi de 18 048 hommes et 7 316 femmes recrutés dans 13 cohortes européennes en fonction des valeurs de la glycémie à jeun et de la glycémie 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose. Le premier critère d'évaluation a été la mortalité [26]. Chez les sujets avec IFG, le *hasard ratio* (HR) de mortalité était de 1,21 [IC95 % : 1,05-1,41] pour les hommes et de 1,08 [IC95 % : 0,70-1,66] pour les femmes. Chez les personnes avec IGT, les HR correspondants étaient plus élevés, à savoir de 1,51 [IC95 % : 1,32-1,72] chez les hommes et de 1,60 [IC95 % : 1,22-2,10] chez les femmes. Les auteurs ont conclu que la seule concentration du glucose à jeun n'identifie pas les individus à risque accru de décès en relation avec l'hyperglycémie, au contraire de la valeur glycémique à 2 heures d'une HGPO.

La même cohorte a été suivie pendant 8,8 années pour étudier la relation entre la glycémie et la mortalité CV [27]. Une analyse de régression multivariée de Cox a montré que l'inclusion de la glycémie à jeun n'apporte pas d'information significative supplémentaire par rapport à celle apportée par la glycémie 2 heures post-charge, alors que l'inverse s'avère hautement significatif. Le plus grand nombre d'excès de décès a été observé chez les sujets qui avaient une IGT, mais une glycémie à jeun normale. Les deux analyses réalisées il y a une dizaine d'années incluaient l'ensemble des sujets, y compris ceux avec un diagnostic de diabète à l'HGPO.

Un travail complémentaire publié récemment a restreint l'analyse aux individus dont les glycémies de départ étaient dans les limites de la normale, en comparant deux groupes : les sujets chez lesquels la glycémie à 2 heures est plus élevée que la glycémie à jeun (groupe 2) et les sujets chez lesquels la glycémie à 2 heures est égale ou inférieure à la glycémie à jeun (groupe 1) [28]. En analyse multivariée ajustée, le HR a été de 1,22 [IC95 % : 1,05-1,41] pour la mortalité CV, de 1,09 [IC95 % : 0,92-1,29] pour la mortalité non

CV et de 1,16 [IC95 % : 1,04-1,30] pour la mortalité totale en comparant le groupe 2 au groupe 1 chez les hommes ; chez les femmes, les valeurs correspondantes ont été de 1,40 [1,03-1,89], de 0,99 [0,79-1,25] et de 1,13 [0,94-1,35], respectivement. Les auteurs ont conclu que chez les sujets avec des valeurs de glycémie à jeun et à 2 heures post-charge dans les limites de la normoglycémie, une valeur plus élevée de la glycémie à 2 heures de l'HGPO est associée à une insulino-résistance et à une augmentation de la mortalité CV et ce, dans les deux sexes.

Une étude américaine s'est intéressée spécifiquement à la mortalité globale dans la population masculine. Au total, 1 236 hommes ont été suivis pendant 13,4 années en étudiant la relation entre la glycémie à jeun ou la glycémie 2 heures post-charge et la mortalité toutes causes [15]. Le risque augmente de 40 % environ pour une glycémie à jeun entre 6,1 et 6,9 mmol/l et double lorsque la glycémie à jeun est entre 7,0 et 7,7 mmol/l. Pour chaque catégorie de glycémie à jeun, le risque de mortalité est accru lorsque la glycémie 2 heures post-charge augmente, ce qui indique que l'HGPO augmente la puissance pronostique et ne doit pas être abandonnée.

Dans une étude australienne, des mesures de glucose à jeun et à 2 heures post-charge ainsi que du taux d' $HbA_{1c}$  ont été réalisées chez 10 026 personnes âgées d'au moins 25 ans, non diabétiques, avec un suivi prospectif de 7 années [29]. La glycémie 2 heures post-charge et l' $HbA_{1c}$  montrent une relation linéaire avec la mortalité toutes causes et la mortalité CV, tandis que la glycémie à jeun montre une relation de type courbe en J. La capacité discriminative des trois paramètres paraît assez similaire et aucune des trois mesures n'améliore l'identification du risque individuel en sus des facteurs de risque traditionnels.

Enfin, dans la grande cohorte de plus de 11 000 sujets non diabétiques, déjà mentionnée, un taux d' $HbA_{1c}$  normal haut ou légèrement accru s'est avéré être un meilleur marqueur du risque de maladie CV et de décès qu'une simple IFG [21]. Le fait que la mesure de l' $HbA_{1c}$  soit plus discriminative que l'IFG pourrait s'expliquer par le fait qu'elle intègre la composante postprandiale, comme

## Explorer, mesurer

une HGPO. La mesure de l'HbA<sub>1c</sub> offre l'avantage de fournir une valeur moyenne couvrant une certaine période de la vie de tous les jours et, sans doute aussi, d'être plus facile à réaliser qu'un test dynamique comme une HGPO.

Une recherche exhaustive parmi les études publiées entre 1997 et 2008 a été réalisée récemment pour évaluer le risque CV associé à une dysglycémie, qu'elle soit une IGT ou une IFG [14]. Dans ces études, l'IFG a été définie soit entre 110 et 125 mg/dl (IFG 110), soit entre 100 et 125 mg/dl (IFG 100). Dans les 18 publications avec IFG 110, le risque relatif (RR) estimé de maladies CV varie entre 0,65 et 2,50, avec une valeur moyenne de 1,20 [IC95 % : 1,12-1,28] alors que dans huit travaux avec IFG 100, le RR varie de 0,87 à 1,40, avec une valeur moyenne de 1,18 [IC95 % : 1,09-1,28]. Dans les huit publications relatives à IGT, le RR varie de 0,83 à 1,34, avec un effet fixe estimé à 1,20 [IC95 % : 1,07-1,34]. Enfin, dans cinq études ayant combiné IFG et IGT, le RR avec effet fixe estimé est de 1,10 [IC95 % : 0,99-1,23]. Dans toutes ces analyses, aucune différence significative n'a été observée entre les hommes et les femmes. Les auteurs concluent qu'IFG et IGT sont associés à une augmentation relativement modeste du risque CV. Le risque ne paraît pas plus important chez les sujets avec IGT que chez les sujets avec IFG, contrairement à ce que laissaient supposer les résultats de l'étude DECODE [26, 27].

### Hyperglycémie provoquée orale pour le diagnostic de diabète gestationnel

L'HGPO a gardé une place essentielle dans le diagnostic de diabète gestationnel en dépit des nombreuses discussions qu'elle a suscité [1, 30]. Les discussions ont principalement porté sur l'opportunité d'un dépistage systématique ou non, sur le meilleur moment de réaliser le test dans le décours de la grossesse, sur le fait de savoir s'il fallait faire précéder l'HGPO d'un test de dépistage de type O'Sullivan ou non, ou encore si la charge en glucose lors de l'HGPO devait comporter 75 ou 100 g et, enfin, sur les valeurs seuil considérés comme pathologiques

et si une seule valeur ou deux valeurs anormales étaient nécessaires pour poser le diagnostic. Les résultats de la grande étude HAPO (*Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome*) ont apporté un peu de clarté dans le débat [31] et ont conduit à faire l'unanimité sur de nouvelles propositions quant aux modalités recommandées pour le dépistage du diabète gestationnel [32]. Les experts de l'Association internationale d'étude du diabète et de la grossesse (IADPSG) se sont réunis récemment afin de définir une nouvelle stratégie pour le diagnostic des troubles du métabolisme glucidique pendant la grossesse [30]. Les nouvelles recommandations internationales proposent actuellement de mesurer la glycémie dès la première consultation obstétricale, à jeun, ou non. Le diagnostic de diabète franc est posé si la glycémie à jeun est  $\geq$  à 126 mg/dl ou si la glycémie prélevée au hasard est  $\geq$  à 200 mg/dl. Le diagnostic de diabète gestationnel est posé si la glycémie à jeun est  $\geq$  à 92 mg/dl. En cas de glycémie à jeun inférieure à 92 mg/dl, une HGPO à 75 g de glucose réalisée à jeun sera proposée, idéalement entre 24 et 28 semaines de gestation. Le test est considéré comme positif si une seule valeur (et non plus deux comme aupara-

vant) atteint les seuils fixés : 92 mg/dl à jeun, 180 mg/dl à 1 heure post-charge, 153 mg/dl à 2 heures post-charge. Il faut espérer que ce consensus permettra d'uniformiser les modalités de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel. Quoiqu'il en soit, l'HGPO y occupe une place incontournable.

Le devenir métabolique des femmes ayant présenté un diabète gestationnel est également intéressant à discuter brièvement. Les recommandations plaident pour que le suivi post-grossesse soit assuré par la surveillance de la glycémie à jeun plutôt que la réalisation d'une HGPO et ce, dans un souci d'économie. Une étude anglaise a comparé la rentabilité diagnostique des deux approches [33]. Parmi 400 femmes avec une glycémie à jeun normale, l'HGPO a détecté 55 cas d'IGT et quatre cas de diabète avéré. Au total, 26 % des femmes avec un diabète ont échappé au diagnostic avec la simple mesure de la glycémie à jeun. Selon les auteurs, ces résultats plaident pour le maintien de l'HGPO comme test de surveillance chez les femmes avec antécédents de diabète gestationnel. Par ailleurs, il a été montré, dans une cohorte importante en Grande-Bretagne, que les femmes qui présentaient des anomalies de la tolérance au

### Les points essentiels

- Bien qu'elle ait été décriée, au profit de la simple mesure de la glycémie à jeun, l'HGPO garde une place importante dans les études épidémiologiques, les essais cliniques et la pratique quotidienne.
- L'HGPO permet de diagnostiquer une diminution de la tolérance au glucose dont la physiopathologie, la signification clinique et la valeur pronostique sont différentes de celles de l'élévation de la glycémie à jeun. L'analyse de la cinétique de la glycémie (1 vs 2 heures post-charge du glucose) peut également être informative.
- La diminution de la tolérance au glucose détectée lors d'une HGPO s'est avérée être un marqueur de risque pour la survenue d'un diabète de type 2, de complications cardiovasculaires et même d'une mortalité prématurée. Néanmoins, sa plus-value éventuelle par rapport à la dysglycémie à jeun reste discutée.
- L'HGPO occupe une place incontestable dans le diagnostic du diabète gestationnel. Il est maintenant recommandé de la réaliser de façon systématique, avec une charge de 75 g de glucose. Une seule valeur pathologique est suffisante pour poser le diagnostic.
- L'HGPO ne doit pas être utilisée pour poser le diagnostic d'hypoglycémie réactive en raison d'un manque de spécificité et de sensibilité. Elle peut cependant contribuer à mieux en comprendre la physiopathologie ou à évaluer l'effet de certains traitements.
- L'HGPO peut être utilisée pour calculer des indices d'insulinosécrétion et/ou d'insulinosensibilité, comme nous le décrivons dans un prochain article.

glucose durant la gestation, sans toutefois atteindre les critères définissant le diabète gestationnel, avaient davantage de risque de développer un diabète lors d'un suivi médian de 6,4 années (RR d'environ 2,5) [34]. Ceci confirme les données de l'étude du groupe français pour l'étude du diabète gestationnel, DIAGEST 2 [35]. Après un suivi moyen de 6,75 années, les femmes avec anomalies de la tolérance au glucose durant la grossesse, sans diabète gestationnel avéré, ont un risque intermédiaire de garder une IGT (11,3 %) ou de développer un diabète (6,3 %), compris entre celui des femmes sans anomalies (respectivement, 2,1 % et 0,9 %) et celui des femmes avec antécédent de diabète gestationnel (respectivement, 13,4 % et 18,0 %). Ces résultats démontrent qu'une interprétation affinée des résultats d'une HGPO réalisée durant la grossesse apporte des données intéressantes quant au pronostic métabolique des femmes des années après la grossesse.

### Hyperglycémie provoquée orale pour le diagnostic d'hypoglycémie réactionnelle

La notion d'hypoglycémie réactive a longtemps fait l'objet de controverses, certains allant même jusqu'à nier sa réalité. Il existe cependant des individus, par ailleurs parfaitement normaux, qui peuvent présenter, dans la vie de tous les jours, une diminution excessive de la concentration plasmatique de glucose (en dessous de 3 mmol/l ou 54 mg/dl) dans les heures suivant un repas. Ce phénomène peut s'accompagner de symptômes désagréables, voire chez certaines personnes très incommodes : il est alors qualifié d'hypoglycémie réactive ou réactionnelle [36-38]. Ce type d'hypoglycémie appartient aux hypoglycémies dites fonctionnelles. C'est également le cas des hypoglycémies suivant une chirurgie gastrique, auxquelles il est proposé de réserver le terme d'hypoglycémies alimentaires ; un exemple en est le *dumping syndrome* [39]. Cette dernière problématique connaît une recrudescence depuis la réalisation croissante de dérivations gastriques avec montage d'une anse de Roux en Y (*bypass* gastrique) dans le cadre de la chirurgie de l'obésité [40, 41].

L'authentification de l'hypoglycémie au moment d'un malaise, dans les conditions de vie habituelle, est strictement indispensable pour établir le diagnostic. Elle peut être facilitée par l'utilisation de lecteurs de glycémie, si possible à mémoire. L'HGPO (ou un repas test) ne peut à elle seule constituer la base du diagnostic en raison d'une proportion beaucoup trop élevée de faux négatifs et de faux positifs [36-38]. En effet, des valeurs glycémiques basses peuvent être détectées chez des sujets strictement normaux au cours de la phase tardive d'une HGPO. Trop souvent le diagnostic est posé sur cette seule anomalie et la personne se considère alors, le plus souvent à tort, mais généralement à vie, comme souffrant d'hypoglycémie réactive ! Par contre, une fois le diagnostic posé, le recours à une HGPO peut être utile pour éventuellement confirmer l'association symptômes et glycémie basse ou pour apprécier un hyperinsulinisme fonctionnel, associé ou non à une diminution de la tolérance au glucose, dans les premières heures de l'épreuve ou encore pour tester l'une ou l'autre intervention pharmacologique. Ainsi, nous avons préconisé dans les hypoglycémies alimentaires et réactionnelles l'utilisation d'une HGPO utilisant une dose de 75 g de saccharose (au lieu du glucose), méthode qui permet le cas échéant d'objectiver l'efficacité sur le syndrome d'un inhibiteur des  $\alpha$ -glucosidases digestives (acarbose) [42].

### Conclusion

Malgré des velléités de la rayer de la liste des tests dynamiques pratiqués en diabétologie, l'HGPO garde toute sa place en pratique clinique. La diminution de la tolérance au glucose ne peut être diagnostiquée précisément que lors d'une HGPO et elle représente un facteur de risque de DT2, de complications cardiovasculaires et de mortalité. Une analyse plus fine de la cinétique des glycémies durant l'épreuve pourrait améliorer la valeur prédictive de développer un DT2 chez certains sujets prédisposés. L'HGPO occupe également une place de choix, incontournable, dans le diagnostic de diabète gestationnel et peut aussi détecter, dans cette situation, des anomalies moins évidentes, mais néanmoins intéressantes, quant au devenir métabolique des femmes testées. Par contre, son intérêt dans le diagnostic des hypoglycémies réactives paraît assez limité et ne doit pas être surestimé sous peine de poser un diagnostic erroné. Nous décrivons dans un prochain article les différents indices qui peuvent être calculés en mesurant conjointement les concentrations plasmatiques de glucose et d'insuline pendant une HGPO : indices d'insulinosécrétion, indices d'insulinosensibilité et index de disposition orale [12]. Ces indices sont actuellement surtout utilisés en recherche clinique, mais pourraient aussi s'avérer utiles en pratique quotidienne.

## Explorer, mesurer

d'un *bypass* gastrique étaient caractérisés par une réponse insulinosécrétoire excessive, attribuée à une réponse exagérée des hormones incrétiennes, par comparaison aux sujets asymptomatiques [40].

## Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt en rapport avec le contenu de cet article.

## Références

- [1] American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2010. Position statement. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S62-9.
- [2] Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report on the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- [3] Luyckx FH, Scheen AJ. L'hyperglycémie provoquée par voie orale. 1. De la controverse à un plaidoyer pour sa place en biologie clinique. *Immuno-Anal Biol Spéc* 2003;18:126-32.
- [4] Hanefeld M, Koehler C, Fuecker K, et al. Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: The risk factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. *Diabetes Care* 2003;26:868-74.
- [5] Unwin N, Shaw J, Zimmet P, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: The current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002;19:708-23.
- [6] Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, et al. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: Does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia* 2009;52:1714-23.
- [7] Scheen AJ. Antidiabetic agents in subjects with mild dysglycaemia: Prevention or early treatment of type 2 diabetes? *Diabetes Metab* 2007;33:3-12.
- [8] Scheen AJ. Pharmacological prevention of type 2 diabetes. In: Ekoe J-M, Rewers M, Williams R, Zimmet P, editors. *The Epidemiology of Diabetes Mellitus*. London, UK: Wiley-Blackwell; 2008. Chapter 29:449-74.
- [9] Lefebvre PJ, Luyckx AS. The breakfast tolerance test: A return to physiology. *Diabet Metab* 1976;2:15-9.
- [10] Luyckx FH, Scheen AJ. Comment j'explore... les anomalies du métabolisme glucidique, de l'insulinosécrétoire et de la sensibilité à l'insuline avec une hyperglycémie provoquée par voie orale. *Rev Med Liège* 2001;55:881-5.
- [11] Luyckx FH, Scheen AJ. L'hyperglycémie provoquée par voie orale. Étude de la sécrétion, de la clairance et de l'action de l'insuline, et du rétrocontrôle par les hormones de la contre-régulation. *Immuno-Anal Biol Spéc* 2003;18:185-90.
- [12] Scheen AJ, Luyckx FH. L'hyperglycémie orale revisitée. 2<sup>e</sup> partie : Indices d'insulinosécrétoire, d'insulinosensibilité et de disposition orale. *Médecine des maladies Métaboliques* 2010; en préparation.
- [13] Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: A systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:305-12.
- [14] Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: A systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1310-7.
- [15] Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, et al. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care* 2005;28:2626-32.
- [16] Abdul-Ghani MA, Stern MP, Lyssenko V, et al. Minimal contribution of fasting hyperglycemia to the incidence of type 2 diabetes in subjects with normal 2-h plasma glucose. *Diabetes Care* 2010;33:557-61.
- [17] Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, et al. The shape of plasma glucose concentration curve during OGTT predicts future risk of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:280-6.
- [18] Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo R, et al. Risk of progression to type 2 diabetes based on relationship between postload plasma glucose and fasting plasma glucose. *Diabetes Care* 2006;29:1613-8.
- [19] Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, et al. Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: Results from the Botnia Study. *Diabetes Care* 2009;32:281-6.
- [20] Mostafa SA, Khunti K, Srinivasan BT, et al. The potential impact and optimal cut-points of using glycated haemoglobin, HbA1c, to detect people with impaired glucose regulation in a UK multi-ethnic cohort. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90:100-8.
- [21] Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.
- [22] Cederberg H, Saukkonen T, Laakso M, et al. Postchallenge glucose, HbA1c, and fasting glucose as predictors of type 2 diabetes and cardiovascular disease: A 10-year prospective cohort study. *Diabetes Care* 2010; 33:2077-83.
- [23] De Caterina R, Madonna R. Impaired fasting plasma glucose and long-term cardiovascular risk: Still a foggy relationship. *Eur Heart J* 2010;31:1159-62.
- [24] Lefebvre PJ, Scheen AJ. The postprandial state and risk of cardiovascular disease. *Diabet Med* 1998;15(Suppl 4):S63-8.
- [25] Ceriello A, Davidson J, Hanefeld M, et al. International Prandial Glucose Regulation Study Group. Postprandial hyperglycaemia and cardiovascular complications of diabetes: An update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:453-6.
- [26] The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-21.
- [27] DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405.
- [28] Ning F, Tuomilehto J, Pyörälä K, et al; DECODE Study Group. Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2h plasma glucose levels within a normoglycemic range. *Diabetes Care* 2010; Apr 27 [Epub ahead of print].
- [29] Barr EL, Boyko EJ, Zimmet PZ, et al. Continuous relationships between non-diabetic hyperglycaemia and both cardiovascular disease and all-cause mortality: The Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetologia* 2009;52:415-24.
- [30] International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.
- [31] HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
- [32] Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, et al; International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: Paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:654.e1-6.
- [33] Kakad R, Anwar A, Dyer P, et al. Fasting plasma glucose is not sufficient to detect ongoing glucose intolerance after pregnancy complicated by gestational diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118:234-6.
- [34] Retnakaran R, Shah BR. Abnormal screening glucose challenge test in pregnancy and future risk of diabetes in young women. *Diabet Med* 2009;26:474-7.
- [35] Vambergue A, Dognin C, Boulogne A, et al. Increasing incidence of abnormal glucose tolerance in women with prior abnormal glucose tolerance during pregnancy: DIAGEST 2 study. *Diabet Med* 2008;25:58-64.
- [36] Lefebvre PJ, Andreani D, Marks V, et al. Statement on "post-prandial" or "reactive" hypoglycemia. *Diabetologia* 1988;31:68-9.
- [37] Brun JF, Fedou C, Mercier J. Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabetes Metab* 2000;26:337-51.
- [38] Scheen AJ, Lefebvre PJ. Hypoglycémie réactive. In: Grimaldi A, Cosserrat J, éditeurs. *Les pathologies dites fonctionnelles*. Paris:Elsevier; 2003.p.109-13.
- [39] Tack J, Arts J, Caenepeel P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:583-90.
- [40] Goldfine AB, Mun EC, Devine E, et al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4678-85.
- [41] Kim SH, Liu TC, Abbasi F, et al. Plasma glucose and insulin regulation is abnormal following gastric bypass surgery with or without neuroglycopenia. *Obes Surg* 2009;19:1550-6.
- [42] Lefebvre PJ, Scheen AJ. The use of acarbose in the prevention and treatment of hypoglycaemia. *Eur J Clin Invest* 1994;24(Suppl.3):40-4.
- [43] Sorensen M, Johansen OE. Idiopathic reactive hypoglycaemia – Prevalence and effect of fibre on glucose excursions. *Scand J Clin Lab Invest* 2010; 70:385-91.