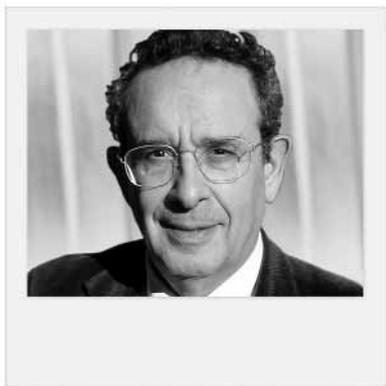


Vous pensez maîtriser l'usage du dosage de l'hémoglobine glyquée en pratique diabétologique courante ? Vous risquez bientôt de déchanter !



→ **G. SLAMA**
Centre de Diagnostic,
Hôtel-Dieu, PARIS.

L'usage en pratique diabétologique courante du dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) vous est maintenant familier et vous l'avez bien intégré dans vos référentiels : vous risquez, dès 2010 et surtout dès janvier 2011, d'être bien dérouté. Jugez-en.

La situation telle qu'elle se présente aujourd'hui

Vous suivez **aujourd'hui** un sujet diabétique dont vous assurez le traitement et son suivi ; vous demandez un dosage de l'HbA1c ; le laboratoire d'analyses biologiques vous répond : hémoglobine glyquée (HPLC) : **7,3 %** (normes NGSP/DCCT).

D'où vient le chiffre de 7 % plus ou moins reconnu par tous comme une limite symbolique entre des résultats acceptables (sous le 7) et des résultats plus ou moins médiocres (au-dessus de 7 %) ? **Il vient des résultats de l'étude DCCT** [1], c'est le point à partir duquel la prévalence des complications de microangiopathie augmente de façon exponentielle ; au-dessus de 7 %, l'augmentation entre les valeurs normales et cette valeur de 7 % est très légère, asymptotique. Dans l'étude DCCT également, 7 % est le point de croisement entre la courbe de décroissance de la fréquence des

hypoglycémies à mesure que l'hémoglobine glyquée augmente, et la courbe exponentielle de croissance des complications de microangiopathie pour des valeurs hautes d'HbA1c. **Notons donc ici, nous verrons plus tard pourquoi, que l'hypoglycémie est l'un des éléments qui a fait choisir ce 7 % mythique, particulièrement chez les diabétiques de type 1.**

Dès 2010, et **obligatoirement dès le 1^{er} janvier 2011**, lorsque vous demanderez un dosage de l'hémoglobine glyquée, on vous répondra : hémoglobine glyquée (HPLC) : 56 mmol/mol (normes IFCC).

Cela correspond à un résultat de 7,3 % selon les normes NGSP/DCCT. **Voilà la nouveauté, un nouveau référentiel remplaçant l'ancienne notation de 7,3 % par une nouvelle notation : 56 mmol/mol.** D'où sort ce 56 [2] ?

Il vient de ce que la Fédération Internationale de Biochimie (IFCC) [3] a constaté que les méthodes actuelles de dosage de l'hémoglobine glyquée – que ce soient des méthodes en chromatographie (HPLC) ou en immunochimie – ne dosent pas exclusivement la fraction glyquée de l'hémoglobine adulte, mais que le dosage est "pollué" par d'autres composés qui sont dosés dans la même fraction d'élution chromatographique. L'IFCC toujours,

s'appuyant sur le fait qu'il existe en outre un dosage spécifique de l'HbA1c (la spectrométrie de masse ou la chromatographie capillaire) capable de doser spécifiquement ce composé HbA1c, tout en reconnaissant que ces méthodes spécifiques de dosage (spectrométrie de masse) ne peuvent être utilisées en pratique médicale courante car disponibles uniquement dans une quinzaine de laboratoires dans le monde, a cependant décidé que la spectrométrie de masse serait désormais néanmoins le référentiel international, comme le mètre en platine iridié du Pavillon de Sèvres ou l'horloge atomique sont devenus la référence de mesure dans leur domaine respectif.

Comprenons donc bien maintenant ce qui se passe : nous allons continuer à utiliser les mêmes méthodes de dosage avec les mêmes précisions ou imprécisions que par le passé mais, au lieu d'exprimer les résultats sur ce qui est vu par le dosage, il faudra exprimer les résultats selon ce qui aurait été vu dans les mêmes circonstances par une spectrométrie de masse qui aurait été utilisée ! J'espère que vous avez compris !

Vous pouvez trouver néanmoins que, pour un système de mesure international, les unités utilisées sont bizarres, des millimoles par moles (mmol/mol) au lieu d'utiliser, comme cela aurait été naturel, des mol/mol (moles d'HbA1c par moles d'HbA). Oui, mais là la ficelle aurait été trop grosse et démasquée par tout un chacun ; on aurait facilement compris que l'on passait d'une expression en pourcentage à une autre expression... en pourcentage.

Voici la démonstration : 54 mmol/mol = 0,054 mol/mol ; on supprime mol au numérateur et au dénominateur et on aboutit à... 5,4 %. **Vous avez donc bien compris : les valeurs normales d'HbA1c étaient jusqu'à présent com-**

prises entre 4 et 6 %, elles seront désormais comprises entre 20 et 40 mmol/mol, soit entre 2 et 4 % ! Rien n'aura changé dans les méthodes, rien n'aura changé dans la précision, on nous demande simplement, pour satisfaire à un oukase de biochimistes, de changer notre référentiel mental et pratique, **ce qui aura pour conséquence essentielle de rendre rapidement illisibles toutes les études faites ces 20 dernières années et basées sur la mesure de l'hémoglobine glyquée.**

L'expression des résultats en mmol/mol va être introduite dès janvier 2010, progressivement ; pendant "un certain temps", les laboratoires d'analyses biologiques pourront rendre les résultats dans les deux systèmes, mmol/mol et % en référentiel NGSP/DCCT. Gageons que ce "certain temps" sera indéfini pour les laboratoires d'analyses biologiques de ville et sera imposé unilatéralement aux cliniciens courant 2010 et sûrement à partir du 1^{er} janvier 2011. Néanmoins, si vous voulez un **moyen mnémotechnique** pour réinterpréter le chiffre donné en mmol/mol et le transformer en % NGSP/DCCT, **vous aurez à diviser le résultat fourni par 11 et rajouter 2,15 ;** exemple : 80 mmol/mol : 11 = 8 ; - 0,8 = 7,2 + 2,15 = 9,35. 80 mmol/mol est donc équivalent à une HbA1c à 9,35 % norme NGSP/DCCT).

Vous croyez maintenant avoir compris en quoi les choses vont se simplifier ? Détrompez-vous, les choses vont encore possiblement se compliquer. En effet... Dès 2010, ou peut-être dès 2011, vous demanderez un dosage de l'hémoglobine glyquée et on vous répondra : dosage de l'hémoglobine glyquée (HPLC) : 56 mmol/mol (normes IFCC), soit une valeur de 7,3 % normes NGSP/DCCT, ce qui équivaut à une **glycémie moyenne estimée de 1,62 g/L. Voici donc un nouveau venu : la glycémie moyenne estimée !**

Un concept nouveau, l'hémoglobine glyquée en termes de glycémie moyenne estimée

Vous savez depuis "toujours" que le taux d'hémoglobine glyquée reflète la moyenne de toutes les glycémies des 3 ou 4 derniers mois, concept plus ou moins flou mais exprimant bien la signification des choses. Certains chercheurs américains ont voulu quantifier précisément cette relation entre glycémie des 3 derniers mois et taux d'hémoglobine glyquée au troisième mois [4]. Pour cela, ils ont fait mesurer chez plus de 500 patients ou sujets normaux le taux de glucose dans le tissu interstitiel sous-cutané à T0, puis à 1 mois, 2 et 3 mois, chaque patient ayant donc la détermination de plus de 2500 taux de glucose en 3 mois, dont il est fait une moyenne. Ces auteurs ont ainsi pu tracer une courbe de corrélation entre le taux d'hémoglobine glyquée (mesuré en % selon le référentiel NGSP/DCCT !) et la glycémie moyenne estimée correspondante. Ainsi, ils ont tracé une droite permettant, à partir d'une valeur **mesurée**, l'hémoglobine glyquée, d'**estimer** la glycémie moyenne à laquelle cela a correspondu (avec un risque d'erreur de plus ou moins 15 % environ). Ainsi, à une hémoglobine glyquée à 7 %, correspond une glycémie moyenne estimée de 154 mg/dL, soit 1,54 g/L.

Cette formulation de transfert peut être obtenue en lisant le résultat sur une réglette, en se reportant à un abaque, en appliquant la formule mathématique sur une droite de type $y = ax + b$. D'après les auteurs, cela doit être considéré comme une méthode pédagogique pour aider les patients à comprendre de quoi il s'agit. D'après eux, il est trop abscons, donc inintelligible, d'enseigner à des patients qui n'ont pas fait d'études de biochimie ni de médecine ce qu'est l'hémoglobine gly-

REVUES GÉNÉRALES

quée en l'exprimant dans un système de référence mentale qu'ils maîtrisent depuis longtemps (pensent ces auteurs) : la glycémie. Ainsi, pour reprendre mot pour mot la petite plaquette explicative de l'Association Américaine du Diabète, au lieu de dire à un patient "*Monsieur, votre hémoglobine glyquée est à 9,2 % alors que les valeurs normales sont entre 4 et 6 % et que la valeur souhaitable est dans tous les cas en-dessous de 7 %*" on pourrait désormais dire "*Monsieur, vous avez une glycémie moyenne estimée à 2,17 g/L, alors que les valeurs normales sont au maximum de 1,26 g/L, et que votre objectif doit être en tous les cas de descendre au-dessous de 1,54 g/L*". Voilà un changement bien mal venu à un moment où tout le monde avait fini par comprendre : ne parlons ni des médecins spécialistes, ni des médecins généralistes qui ont intégré la notion d'hémoglobine glyquée depuis longtemps, mais également des patients diabétiques anciens, des nouveaux patients, de leur famille et même du grand public puisque des campagnes sur les ondes ont été faites depuis plusieurs années, campagnes dites "Sous le 7".

Voici donc pourquoi, à partir de 2010, vous pourrez, quand vous demanderez un dosage d'hémoglobine glyquée, avoir un résultat en trois parties. Cette notion de glycémie moyenne estimée a été acceptée et entérinée par l'Association Américaine du Diabète; elle n'a pour l'instant pas été acceptée par l'Association Européenne pour l'Étude du Diabète ni donc par la Société Française de Diabétologie (ex-ALFEDIAM). A notre avis, l'introduction d'une telle expression des résultats est peu souhaitable, d'autant qu'elle prêterait à confusion avec la glycémie moyenne **calculée** par tous les appareils d'auto-mesure glycémique qui affichent en permanence la moyenne des glycémies pratiquées la dernière semaine, le dernier mois, le dernier trimestre.

L'utilisation du taux d'hémoglobine glyquée pour faire le diagnostic du diabète (et non plus pour suivre l'équilibre glycémique des patients traités)

Vous vous êtes posé depuis très longtemps la question de savoir pourquoi on n'utiliserait pas l'hémoglobine glyquée à titre diagnostique. Depuis de très nombreuses années, les médecins spécialistes français répondaient que le dosage de l'hémoglobine glyquée était trop aléatoire par rapport au dosage de la glycémie, que la reproductibilité du dosage d'un laboratoire à l'autre n'était pas suffisamment bonne, et que même la précision du dosage n'était pas suffisamment bonne pour remplacer le dosage de la glycémie. En d'autres termes, nous étions restés sur l'idée qu'un taux élevé d'hémoglobine glyquée était un critère très spécifique de diabète, mais pas suffisamment sensible. Nous n'avions pas totalement repoussé ce paramètre pour diagnostiquer le diabète et nous l'avions même recommandé dans les unités de soins intensifs de cardiologie pour savoir si un patient entrant pour un infarctus du myocarde et présentant une glycémie modérément élevée, voire très élevée, était un diabétique évoluant depuis longtemps ou seulement découvert à l'occasion de cet accident aigu. Nous indiquions qu'un taux d'hémoglobine glyquée élevé à l'entrée dans l'unité de soins intensifs cardiologiques indiquait un diabète évoluant depuis plusieurs mois, alors qu'un taux normal d'hémoglobine glyquée était indicatif d'un diabète déstabilisé de façon aiguë.

Les mêmes chercheurs que ceux qui ont proposé l'introduction de la glycémie moyenne estimée comme façon d'exprimer les résultats d'hémoglobine glyquée de façon jugée plus intelligible ont proposé, malgré les discussions passées et les déci-

sions prises jusque-là, de proposer l'hémoglobine glyquée comme test diagnostique du diabète, avec comme valeurs-seuil diagnostiques les valeurs de 6 % et 6,5 % [5] : devraient être considérées comme non diabétiques les sujets ayant une hémoglobine glyquée inférieure à 6 % ; ceux ayant une HbA1c entre 6,0 % et 6,5 % seraient considérés comme des patients à haut risque de devenir diabétiques ; ceux ayant une HbA1c supérieure ou égale à 6,5 % seraient diagnostiqués comme porteurs d'un diabète sucré. **Ces auteurs proposent donc que nous ayons désormais quatre façons différentes de diagnostiquer le diabète :**

1. Les glycémies à jeun répétées à deux reprises, avec comme seuil pour l'anomalie de la glycémie à jeun un taux supérieur ou égal à 1,10 g/L, et comme seuil du diagnostic du diabète sucré une glycémie à jeun mesurée à deux reprises supérieure ou égale à 1,26 g/L.
2. L'hyperglycémie provoquée orale avec deux prélèvements, à 0 et 2 heures (HGPO 0-2 heures) avec comme valeurs-seuil 1,10-1,40 g/L à jeun et comme valeurs diagnostiques 1,40 g/L et 2 g/L à 2 heures : une glycémie à jeun supérieure à 1,40 g/L sur ce test et une glycémie 2 h supérieure à 2 g/L caractérisent le diabète sucré ; une glycémie comprise entre 1,10 g et 1,40 g/L à jeun et entre 1,40 g/L et 2 g/L en postprandial déterminent la classe des intolérances au glucose.
3. Une glycémie à n'importe quel moment de la journée supérieure ou égale à 2 g/L et s'accompagnant de symptômes de diabète, même à une seule reprise, peut être considérée comme diagnostic du diabète.
4. Donc, introduction du taux d'hémoglobine glyquée avec comme valeurs borne 6,0 et 6,5 %, comme vu ci-dessus.

Qu'a-t-on à objecter à cette ouverture de notre éventail diagnostique ?

>>> Comme nous l'avons dit plus haut, le taux d'hémoglobine glyquée serait un critère très spécifique, mais très peu sensible. La précision de la mesure de la glycémie est à plus ou moins 2 %, celle de l'hémoglobine glyquée à plus ou moins 4 à 5 % : faut-il prendre le critère au moins bon coefficient de variation comme critère diagnostique ? Cela est très discutable en pratique médicale courante ; cela peut parfaitement être acceptable pour des enquêtes épidémiologiques.

>>> Il ne vient à l'idée de personne, toujours en pratique médicale courante, de doser l'hémoglobine glyquée avant même de doser la glycémie à jeun. Donc, avoir les deux critères, glycémie à jeun et hémoglobine glyquée, peut aboutir à des résultats contradictoires sur le plan diagnostique. Il y aura effectivement des cas où les deux paramètres seront élevés, et d'autres où les résultats seront dissociés, source de confusion.

>>> Il est quand même paradoxal de proposer, quand nous avons pris l'habitude de doser l'hémoglobine glyquée, que désormais il faudra exprimer les résultats en équivalents glycémiques, et lorsque c'est le critère glycémique qui a été retenu *in fine* comme critère diagnostique le plus reconnu, de proposer maintenant d'avoir recours à l'hémoglobine glyquée. S'agit-il là d'un esprit de contradiction ?

>>> On peut parier (ou tout au moins espérer) que le dosage de l'hémoglobine glyquée ne sera pas utilisé en pratique médicale courante pour le diagnostic du diabète, mais que ce dosage pourra en revanche rendre de grands services dans de grandes enquêtes épidémiologiques, même s'il est certain que les populations diagnostiquées comme diabétiques selon la méthode 1, 2, 3 ou 4 ne seront pas rigoureusement superposables.

Les cibles thérapeutiques à poursuivre dans le traitement des sujets diabétiques de type 2 évoluent avec le temps

Comme on l'a vu, le seuil de 7 % a été déduit de l'étude DCCT [1] faite chez des patients diabétiques de type 1 traités par insulinothérapie intensive. 7 % a été le taux jugé le meilleur compromis entre le pronostic ultérieur le mieux préservé et le pronostic immédiat en termes de fréquence d'hypoglycémies le plus acceptable. L'étude UKPDS [6] effectuée chez des diabétiques de type 2 et d'autres études ensuite ont montré que ce concept ne s'appliquait peut-être pas de façon aussi nette chez les diabétiques de type 2, dans la mesure où les hypoglycémies sont 20 fois moins fréquentes chez les diabétiques de type 2 insulino-traités que chez les diabétiques de type 1, bien sûr insulino-traités aussi. On a vu ainsi, chez les diabétiques de type 2, des campagnes vers le 7 %, puis sous le 7 %, puis maintenant 6,5 % comme optimum, certains auteurs (dont nous sommes) prônant chez tous les patients ayant une espérance de vie

supérieure à 10-15 ans, et dès lors qu'il n'y a pas d'effets secondaires insupportables, une cible thérapeutique à 6,0 %, voire au-dessous de 6 %.

Vous voyez que là aussi les lignes bougent concernant l'hémoglobine glyquée. Nous n'en dirons pas davantage sur cet aspect du traitement des diabétiques ; il a été traité récemment par ailleurs [7].

Bibliographie

1. 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.
2. SLAMA G. L'HbA1c au centre des controverses à venir ? *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2009 ; 3 : 607-12.
3. Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale. Afssaps, décembre 2008. www.afssaps.fr
4. 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].
5. 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.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). Prospective observational study. *Brit Med J*, 2000 ; 321 : 405-12.
7. 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.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.