

LES MARQUEURS DE L'ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE : QUEL RAPPORT COÛT-BÉNÉFICES ?

M.P. Hermans

Summary

The assessment of the "diabetic health" of an individual includes: (i) contemporary and secular values of HbA1c; (ii) occurrence of hypoglycemia; (iii) time spent in the glucose target range; (iv) history of ketoacidosis; (v) history of severe hypoglycemia; (vi) presence or risk of incident micro/macrovacular complications; (vii) associated cardio-metabolic comorbidities; (viii) psychological issues (anxiety/depression); and (ix) occupational issues.

KEYWORDS

Glycemic control, HbA1c, variability, hypoglycemia, continuous measurement of glucose, vascular complications

L'appréciation de la "santé diabétique" d'un individu est complexe, et inclut: (i) les valeurs contemporaines et séculaires d'HbA1c; (ii) la survenue d'hypoglycémies; (iii) la durée passée dans la zone-cible du glucose; (iv) les antécédents éventuels d'acido-cétose; (v) les antécédents éventuels d'hypoglycémies sévères; (vi) la présence ou le risque de survenue de complications micro- et/ou macrovasculaires; (vii) les comorbidités cardiométaboliques associées (obésité; composantes du syndrome métabolique ; troubles du comportement alimentaire); (viii) les problèmes psychologiques (anxiété/dépression); et (ix) les problématiques socioprofessionnelles liées à l'affection.

HÉMOGLOBINE GLYQUÉE (HbA1c ; A1C)

Au cours des trois dernières décennies, en particulier depuis l'étude DCCT, la mesure de l'HbA1c comme biomarqueur du contrôle glycémique récent s'est imposée sur d'autres mesures, telles la fructosamine ou d'autres biomarqueurs d'hyperglycémie chronique comme le dosage des *advanced glycation end-products* (AGEs) circulants ou tissulaires. La mesure du taux d'HbA1c, idéalement par HPLC, est bien standardisée et est devenue incontournable dans le suivi des patients diabétiques : (i) il représente le biomarqueur d'hyperglycémie chronique le mieux validé (études DCCT (DT1) et UKPDS (DT2)) dans la prédiction de la survenue de complications microvasculaires à long terme; et (ii) ce biomarqueur de glycation est une mesure ancillaire directe de ces mêmes processus qui sont directement impliqués, au plan physio-pathologique, dans la genèse des complications microangiopathiques.

Actuellement, le dosage de l'HbA1c est utilisé dans les situations suivantes : (i) mesure-étalon du risque de complications microangiopathiques incidentes ; (ii) mesure-étalon de jugement du degré de contrôle métabolique ; (iii) mesure-étalon de décision dans les algorithmes thérapeutiques (et en Belgique de remboursement de certains traitements) ; (iv) variable d'évaluation pharmaco-économique ; (v) paramètre de dépistage et de suivi épidémiologique ; (vi) critère d'évaluation (FDA ; EMEA) pour l'approbation de nouveaux agents pharmacologiques ou de dispositifs non-médicamenteux de prise en charge du diabète ; et (vii) biomarqueur diagnostique de la présence d'un (pré)diabète.

Les désavantages liés à l'utilisation du taux d'HbA1c dans l'évaluation de l'exposition au glucose sont: (i) le fait qu'il représente l'intégration "lissée" de l'exposition au glucose sanguin d'une période relativement longues (semaines à mois); (ii) les interférences possibles (cfr *infra*); (iii) de par sa nature de biomarqueur de l'aire sous la courbe glycémique des derniers mois/semaines, l'HbA1c ne fournit qu'une appréciation indirecte de la présence d'hypoglycémies, et aucune mesure de la variabilité ou de l'instabilité glycémique; et (iv) il ne fournit aucune traçabilité temporelle des évènements hypo - ou hyperglycémiques récents.

Parmi les facteurs modifiant la glycation de l'hémoglobine et/ou le taux d'HbA1c, on retiendra : (i) des différences individuelles (sujets glycateurs « lents » ; « normaux » et « rapides ») ; (ii) une forte hyperglycémie juste avant prélèvement (composante labile d'hyperglycation) ; (iii) toute modification de la durée de vie (en moyenne 120 jours) et/ou de l'âge moyen (en moyenne 50 jours) des érythrocytes (notamment l'anémie hémolytique ; les hémorragies récentes ; l'anémie ferriprive ; la splénectomie) ; (iv) des différences ethniques ; (v) la grossesse ; (vi) les hémoglobi-nopathies et/ou la présence d'hémoglobines fœtales ; (vii) une série de facteurs interférant soit avec la glycation, soit avec certaines méthodes de dosage de l'HbA1c (vitamine C ; vitamine E ; éthylisme chronique ; certains antirétroviraux ; hypertriglycéridémie ; hyperbilirubinémie ; insuffisance rénale ; hépatopathies avancées). L'évaluation clinique de la qualité du contrôle glycémique essentiellement basée sur l'HbA1c et/ou la valeur glycométrique moyenne est de plus en plus considérée comme insuffisante, voire obsolète. On a proposé d'ajouter à ces mesures celle de la durée passée dans la zone-cible (cfr *infra*).

VARIABILITÉ DU GLUCOSE

Chez des sujets avec homéostasie glucidique normale, la réalisation de profils glucométriques ambulatoires et plus récemment l'utilisation du CGM ont illustré la remarquable stabilité du glucose au cours du nyctémère. Chez des patients non-diabétiques en situation critique de soins intensifs, il existe une association entre le fait d'être situé >80% du nyctémère en euglycémie (70-140 mg/dL) et la survie. Il n'est toutefois pas établi qu'une intervention de normalisation de la glycémie chez ces patients soit cliniquement bénéfique. Dans l'analyse initiale de la DCCT, la variabilité glycémique (comme marqueur d'instabilité glycémique) n'était pas prédictive de survenue de microangiopathies pour le diabète de type 1, alors que la moyenne des glycémies quotidiennes et l'hyperglycémie pré- et post-prandiale étaient prédictives de maladie cardiovasculaire incidente. Dans le diabète de type 2, la variabilité de la glycémie à jeun était prédictive de mortalité cardiovasculaire au long cours (*Verona Diabetes Study*), les patients avec variabilité de 8.5% ayant une survie nettement plus favorable à 10 ans que les patients avec des variabilités de 15% et de 28%. La valeur prédictive néfaste de la variabilité de la glycémie à jeun a été également observée pour le diabète de type 2 dans la *Taichung Diabetes Study*, influençant la mortalité de toutes causes et de cause spécifique. Dans l'étude ADVANCE, la variabilité glycémique était associée au risque incident de complications micro- et macrovasculaires, tandis que la variabilité inter-visites des mesures d'HbA1c était associée aux événements macrovasculaires. Dans l'étude *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), un taux abaissé en 1,5-anhydroglucitol était associé à la mortalité et au risque cardiovasculaire en cas de diabète de type 2, même après ajustement pour la glycémie à jeun et l'HbA1c. En ce qui concerne le risque cardiovasculaire associé aux excursions post-prandiales, les essais cliniques ciblant cette composante de la variabilité glycémique

ont produit des résultats non-consensuels (études STOP-NIDDM ; HEART2D ; NAVIGATOR).

Le substrat biochimique liant la variabilité glycémique aux complications vasculaires reste débattu dans le paradigme actuel de Brownlee sur la survenue des complications vasculaires. Il comporterait la génération de stress oxydatif, en rapport notamment avec les pics post-prandiaux et/ou des oscillations glycémiques marquées. La variabilité glycémique, de concert avec la variabilité tensionnelle, affecterait ainsi défavorablement la fonction et la santé endothéliale vasculaire. Par ailleurs, la reperfusion du glucose en période post-hypoglycémie contribuerait également à la production d'agents oxydants, notamment des superoxydes.

La reconnaissance de la variabilité glycémique se base habituellement sur la quantification de trois composantes essentielles du profil du glucose nyctéméral : (a) le nombre ; la durée et la sévérité des événements hypoglycémiques ; (b) les excursions post-prandiales ou post-réactionnelles ; (c) la présence d'autres variations, souvent mineures, des taux du glucose. Pour quantifier la variabilité du glucose, on recourt à différents paramètres ; notamment : (i) la **déviati on standard** (SD) et le **coéfi cient de variati on** (CV) des mesures du glucose, qui représentent une mesure aisée de variabilité glycémique, à partir de profils nyctéméraux comportant au minimum 7 glucométries capillaires (1 avant chaque repas principal (soit 3 mesures) ; 1 pour chaque pic post-prandial des repas principaux (soit 3 mesures) ; et 1 mesure au coucher). La limitation de cette approche est liée à la difficulté de documenter l'ensemble de la variabilité nyctémérale à partir de profils glucométriques capillaires en 7 temps, et le fait que le CGM n'ait pas toujours été corrélé avec ces mesures en 7 temps ; (ii) différents indices (**index J** ; **valeur M**) ; (iii) l'index de valeurs basses [*low blood glucose index* (**LBGI**)] et élevées en glucose [*high blood glucose index* (**HBGI**)], qui sont surtout des indicateurs de la fréquence et/ou de la sévérité d'excursions extrêmes du glucose ; (iv) l'amplitude moyenne des excursions glycémiques [*mean amplitude of glycaemic excursions* (**MAGE**)] qui comporte un biais vis-à-vis des pics hyperglycémiques et une sensibilité moindre pour les nadirs, et qui est très dépendante de la fréquence des glucométries. Elle est également biaisée lorsqu'une seule excursion isolée de la glycémie (haute ou basse) survient au cours de la période l'intérêt ; (v) le *Glycemic Risk Assessment Diabetes Equation* (**GRADE**), qui incorpore un risque ajusté d'hyper-, d'hypo- et d'euglycémie ; (vi) le *Continuous Overlapping Net Glycemic Action* (**CONGA**), qui est intéressant pour évaluer la variabilité glycémique lors du CGM ; (vii) le *Mean Absolute Glucose* (**MAG**), qui est plus impacté par les valeurs basses que par les valeurs hautes de glucose, et discrimine moins bien les périodes de glycémie moyenne élevées de la variabilité glycémique ; (ix) la **variabilité de l'HbA1c** est également pressentie comme fournissant une information complémentaire sur la stabilité glycémique ; et (x) la mesure d'un taux abaissé en **1,5-anhydroglucitol**, qui reflète les excursions hyperglycémiques survenues au cours des 7-15 derniers jours.

PROFIL AMBULATOIRE ET MESURE CONTINUE DU GLUCOSE

L'*ambulatory glucose profile* (AGP) est obtenu soit à partir de glucométries capillaires (SMBG: *self monitoring of (capillary) blood glucose*) à haute fréquence (>7/jour) et/ou sur la base d'un CGM (*continuous glucose measurement*) continu ou épisodique. Dans le cas du recours au CGM, la latence de la mesure continue du glucose interstitiel par rapport à la glycémie reste une limitation. Cette latence représente la détection retardée des changements de glycémie au niveau du capteur de glucose interstitiel. Parmi les différents facteurs modifiables ou non impliqués dans la latence de la mesure du glucose interstitiel, on retiendra: (i) le retard physiologique lié au temps de diffusion nécessaire au glucose dans le sang capillaire pour atteindre, via le liquide interstitiel, la surface du capteur (*facteur indépendant du capteur*); (ii) le temps nécessaire pour que le glucose interstitiel diffuse au travers des différentes couches du capteur jusqu'à la zone réactive de l'électrode (*facteur dépendant du capteur*) ; et (iii) le délai algorithmique lié à l'intégration et au tri du signal brut lié à la présence du glucose (notamment le bruit de fond et l'analyse des valeurs mesurées dans le passé immédiat) par le logiciel (*facteur dépendant du capteur*). Ceci peut engendrer des effets indésirables sur la mesure du glucose, notamment des distorsions de la hauteur et de la forme des pics de glucose ; des interprétations erronées de retards à l'élévation et à la descente des valeurs du glucose ; et (iii) un lissage excessif du signal glucosé original.

L'amplitude de ces effets sera également modulée par la largeur des pics et vallées du glucose. Dans les études humaines, il n'y avait pas de corrélation entre la latence de mesure du glucose interstitiel et les paramètres suivants: (i) IMC ; (ii) taille ; (iii) poids ; (iv) HbA1c ; (v) durée du diabète ; et (vi) épaisseur du pli cutané. Par contre, une composante non négligeable de la durée de latence paraît être patient(e)-dépendante, même si les causes sous-jacentes restent mal élucidées.

Des experts ont récemment proposé d'harmoniser les rapports statistiques et graphiques des données de patients recourant à des dispositifs de CGM provenant de différents fabricants, de manière à fournir un rapport succinct (idéalement 1 page) destiné à optimiser la prise de décision thérapeutique en matière d'hyperglycémie. Les statistiques générées par cet AGP comportent 12 variables-clés: (i) l'*exposition glycémique*, inférée à partir de la glycémie moyenne et de l'eHbA1c (*estimated HbA1c* ; obtenue par dérivation de l'équation de l'eAG (*estimated average glucose*) fournie par l'étude ADAG); (ii) la *variabilité glycémique*, inférée à partir de l'écart-type (SD ; *standard deviation*) des glucométries et/ou de l'étendue interquartile des glucométries (IQ range); (iii) les proportions respectives de *valeurs hypoglycémiques basses* (<70 mg/dL); *très basses* (<60 mg/dL); et *dangereusement basses* (<50 mg/dL); (iv) la *proportion de mesures dans la cible* (habituellement de 70-180 mg/dL) ; (v) la *proportion de valeurs glycémiques hautes* (>180 mg/dL); *très hautes* (>240-250 mg/dL)

et *dangereusement hautes* (>300-400 mg/dL); et (vi) la *suffisance des données* (nombre de tests/jour).

À ces variables peuvent alors s'ajouter des informations supplémentaires (périodes de la journée et de la nuit ; CV ; MAGE ; statistiques descriptives des événements hypo- et hyperglycémiques (fréquence ; durée)) ; durée et sévérité des aires sous la courbe ; LBGI) et un graphique de type « jour standard ». L'avantage de cette approche est que ce type de rapport harmonisé peut également être généré pour des patients qui pratiqueraient des glucométries capillaires à haute fréquence.

DURÉE PASSÉE DANS LA ZONE-CIBLE DU GLUCOSE

Un contrôle glycémique idéal vise à la fois à optimiser le taux d'**HbA1c** (en accroissant le *temps passé dans la zone-cible*) tout en minimisant le risque d'**hypoglycémie** (en *réduisant la variabilité glycémique* et le *temps passé en hypoglycémie*). L'évaluation clinique des interventions destinées à améliorer la glycémie devrait idéalement intégrer, pour la comparaison de différents traitements, à la fois le risque d'hypoglycémie vs. le taux d'HbA1c, le risque d'hypoglycémie vs. la moyenne glycémique, la proportion de valeurs glycémiques hautes vs. celle des valeurs basses, le LBGI vs. le HBGI, le tout tant en intra- qu'en inter-sujets. De même que pour l'HbA1c, la zone-cible pour la glycémie et/ou le glucose interstitiel (et l'objectif choisi pour la durée passée dans celle-ci) doivent bien évidemment être déterminées de manière individuelle.

Les avantages liés à l'utilisation de la **durée passée dans la zone-cible du glucose** comme marqueur du contrôle métabolique sont nombreux: (i) elle exclut à la fois les épisodes hyper- et hypoglycémiques; (ii) elle fournit une appréciation tant des risques métaboliques à court terme (essentiellement du fait des hypoglycémies) et à long terme (essentiellement dû à l'hyperglycémie); (iii) elle fournit un objectif à la fois physiologique et pragmatique pour améliorer le contrôle glycémique; (iv) elle représente une excellente manière d'apprécier la "santé glycémique" d'un patient. Les désavantages liés à l'utilisation de la durée passée dans la zone-cible du glucose comme marqueur du contrôle métabolique sont : (i) l'absence de consensus sur la délimitation de cette zone (70-105 mg/dL; 70-180 mg/dL); (ii) l'absence de consensus sur la quantification de cette durée optimale et des durées respectives dans la zone prandiale et/ou post-prandiale; (iii) le fait que l'accès à ce marqueur dépend dans une large mesure de l'accès au CGM et/ou à des glucométries capillaires pratiquées à haute fréquence.

RÉFÉRENCES

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl 1): S39-45).
2. ATTD 2016. *Diabetes Technology & Therapeutics*. February 2016; 18 (S1): A1-139.
3. Benhamou PY, Catargi B, Delenne B, Guerci B, Hanaire H, Jeandier N, et al.; Société Francophone du Diabète; Société Française d'Endocrinologie; EVALUATION dans le Diabète des Implants Actifs Group. Real-time continuous glucose monitoring (CGM) integrated into the treatment of type 1 diabetes: consensus of experts from SFD, EVADIAC and SFE. *Diabetes Metab* 2012; 38 (Suppl 4): S67-83.
4. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory glucose profile. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7: 562-78.
5. Bergenstal RM, Gavin JR 3rd; Global Consensus Conference on Glucose Monitoring Panel. The role of self-monitoring of blood glucose in the care of people with diabetes: report of a global consensus conference. *Am J Med* 2005; 118 (Suppl 9A): 1S-6S.
6. Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, Heine RJ, et al.; ADAG Study Group. Associations between features of glucose exposure and A1C: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetes*. 2010; 59: 1585-90.
7. Braga F, Dolci A, Mosca A, Panteghini M. Biological variability of glycated hemoglobin. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1606-10.
8. Frontoni S, Di Bartolo P, Avogaro A, Bosi E, Paolisso G, Ceriello A. Glucose variability: An emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 102: 86-95.
9. Hermans MP. Analyse et interprétation des glucométries nyctémérales chez le diabétique. *Louvain Med* 2010; 129: S36-S37.
10. Hinzmann R, Schlaeger C, Tran CT. What do we need beyond hemoglobin A1c to get the complete picture of glycemia in people with diabetes? *Int J Med Sci* 2012; 9: 665-81.
11. Kim WJ, Park CY. 1,5-Anhydroglucitol in diabetes mellitus. *Endocrine* 2013; 43: 33-40.
12. Klonoff DC, Bergenstal R, Blonde L, Boren SA, Church TS, Gaffaney J, et al. Consensus report of the coalition for clinical research-self-monitoring of blood glucose. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2: 1030-53.
13. Kuenen JC, Borg R, Kuik DJ, Zheng H, Schoenfeld D, Diamant M, et al.; ADAG Study Group. Does glucose variability influence the relationship between mean plasma glucose and HbA1c levels in type 1 and type 2 diabetic patients? *Diabetes Care* 2011; 34: 1843-7.
14. Monnier L, Colette C. Postprandial and basal hyperglycaemia in type 2 diabetes: Contributions to overall glucose exposure and diabetic complications. *Diabetes Metab* 2015; 41(6 Suppl 1): 6S9-6S15.
15. Monnier L, Wojtusciszyn A, Colette C, Owens D. The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 813-8.
16. Nansseu JR, Fokom-Domgue J, Noubiap JJ, Balti EV, Sobngwi E, Kengne AP. Fructosamine measurement for diabetes mellitus diagnosis and monitoring: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open* 2015; 5.
17. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31: 1473-8.
18. Rodbard D. Optimizing display, analysis, interpretation and utility of self-monitoring of blood glucose (SMBG) data for management of patients with diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2007; 1: 62-71.
19. Satish K. Garg, Irl B. Hirsch. Self-Monitoring of Blood Glucose. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2016; 18(S1): S-3-S-9.
20. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 1970; 19: 644-55.
21. Tadej Battelino, Bruce W. Bode. Continuous Glucose Monitoring in 2015. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2016; 18(S1): S-10-S-21.

Correspondance

Pr. MICHEL P. HERMANS

MD PhD DipNatSci DipEarthSci DipGeogEnv PGCert
(Soc Sci)

Cliniques universitaires Saint-Luc
Université catholique de Louvain
Service d'Endocrinologie & Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
Belgique