

# Les résultats de l'HbA<sub>1c</sub> mis en relation avec les mesures quotidiennes – solution d'avenir

Judith Kuenen et Rikke Borg au nom du groupe d'étude ADAG

L'hémoglobine A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) est généralement utilisée pour déterminer les taux de glycémie à long terme, évaluer l'efficacité de la gestion du diabète et adapter les traitements ; elle est exprimée en tant que pourcentage de l'hémoglobine exposée au glucose (glyquée). La gestion du diabète au quotidien est quant à elle guidée par l'auto-surveillance des concentrations de glucose capillaire, mesurées en mmol/l ou en mg/dl. L'étude ADAG (A<sub>1c</sub> Derived Average Glucose) a déterminé le rapport mathématique entre l'HbA<sub>1c</sub> et la glycémie moyenne et conclu que, chez les personnes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2, l'HbA<sub>1c</sub> pouvait être exprimée et enregistrée en tant que glycémie moyenne estimée à l'aide des mêmes unités que celles utilisées pour l'auto-surveillance. Ce système permettrait d'améliorer l'interprétation et la communication des résultats des tests d'HbA<sub>1c</sub>, de même que d'éliminer tout risque de confusion.

Le dosage de l'HbA<sub>1c</sub> est généralement reconnu comme le test permettant d'évaluer la glycémie à long terme, c'est-à-dire la concentration de glucose accumulé au cours d'une période de maximum 3 mois. Des études épidémiologiques et des essais cliniques, tels que les études UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>1</sup> et Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)<sup>2</sup>, ont permis d'identifier le lien entre les taux d'HbA<sub>1c</sub> et le risque de complications du diabète à long terme. Partout dans le monde, des taux cibles d'HbA<sub>1c</sub> sont utilisés pour gérer le diabète et retarder ou prévenir le développement de complications.

La plupart des tests de l'HbA<sub>1c</sub> ont fait l'objet d'une standardisation mondiale – par le biais du programme US National Glycohemoglobin Standardization

Program (NGSP)<sup>3</sup> – sur la base du dosage utilisé dans le cadre de l'étude DCCT. Récemment, l'IFCC (International Federation of Clinical Chemists) a développé une nouvelle technique de mesure de l'HbA<sub>1c</sub> plus stable et plus spécifique qui sera utilisée comme référence pour la normalisation mondiale du test de l'HbA<sub>1c</sub>. Cette méthode n'est pas conçue pour être utilisée dans des tests de routine, dans la mesure où les valeurs obtenues sont jusqu'à 2 % inférieures aux valeurs actuelles du programme NGSP. En outre, elles sont exprimées dans des unités chimiquement correctes peu connues des personnes atteintes de diabète et des prestataires de soins.

Le rapport entre l'HbA<sub>1c</sub> et les taux de glycémie sur une période de 5 à 12 semaines a été étudié par le passé lors de plusieurs études. Celles-ci ont toutefois été limitées à des groupes relativement petits et homogènes de personnes – généralement d'origine européenne (ou caucasienne)

atteintes de diabète de type 1. En outre, presque toutes les études antérieures se sont appuyées sur des mesures peu fréquentes des taux de glucose capillaire, remettant en question la validité de la glycémie à long terme ainsi évaluée.

L'étude ADAG, qui s'est déroulée sous la forme d'un essai multicentrique, a étudié le rapport entre la glycémie moyenne – évaluée pendant 3 mois à l'aide d'un contrôle glycémique continu combiné à des tests fréquents du glucose capillaire par piquage du doigt – et les taux d'HbA<sub>1c</sub> au terme de la période de 3 mois.<sup>4</sup>

Les participants à l'étude ont été recrutés dans 11 centres des États-Unis, ainsi que dans divers pays d'Europe, d'Afrique et d'Asie. 507 volontaires, dont 268 personnes atteintes de diabète de type 1, 159 de diabète de type 2 et 80 personnes non atteintes par la condition, ont pris part aux analyses. Les participants présentaient un contrôle glycémique stable,

démonstré par deux mesures de l'HbA<sub>1c</sub> situées dans une fourchette d'1 % l'une de l'autre réalisées dans les 6 mois précédant le recrutement.

**“ L'étude a recruté des personnes ayant une glycémie relativement stable afin d'étudier la corrélation entre la glycémie moyenne et l'HbA<sub>1c</sub> au cours de périodes de stabilité de la glycémie. ”**

Toutes les conditions pouvant entraîner un changement majeur de la glycémie (infections, grossesse ou traitement aux stéroïdes, par exemple) étaient des critères d'exclusion. De même, l'ensemble des conditions ou traitements susceptibles d'interférer avec la mesure de l'HbA<sub>1c</sub> ou avec le rapport présumé entre l'HbA<sub>1c</sub> et les taux de glycémie moyens – tels que les défauts génétiques à l'origine d'une anomalie de la structure des molécules d'hémoglobine (hémoglobinopathies), l'anémie, l'augmentation du nombre de globules rouges (réticulocytose), les saignements et/ou les transfusions, les insuffisances rénales ou hépatiques chroniques ou les traitements à forte dose de vitamine C ou d'érythropoïétine – ont été identifiés comme des critères d'exclusion.

Les taux d'HbA<sub>1c</sub> obtenus après 3 mois ont été mesurés dans un laboratoire central à l'aide de dosages alignés sur l'étude DCCT. Tous les échantillons manifestant des signes de vieillissement – en raison de conditions de conservation ou de stockage inappropriées – ont été jugés inacceptables pour l'analyse. Un des centres d'Asie a été éliminé de l'étude en raison de problèmes techniques.

**“ L'étude ADAG a étudié le rapport entre les taux d'HbA<sub>1c</sub> et la glycémie moyenne mesurée dans le cadre d'un contrôle glycémique continu et de tests par piquage du doigt. ”**

Environ 2700 valeurs glycémiques ont été recueillies pour chacun des participants à l'étude sur une période de trois mois. Celles-ci ont été obtenues lors des quatre périodes de contrôle glycémique continu d'au moins 2 jours et de l'auto-surveillance quotidienne en sept points des mesures de glucose capillaire (piquage du doigt) effectuées au moins 3 jours par semaine, à des moments où aucun contrôle glycémique continu n'était réalisé.

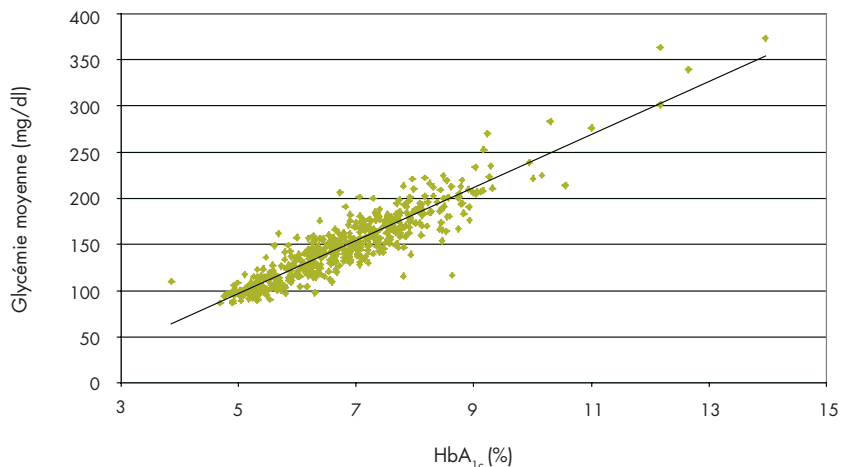
“**Chez beaucoup, voire la plupart, des personnes atteintes de diabète, aucun facteur majeur n'affecte le rapport entre le taux de glycémie moyen et l'HbA<sub>1c</sub>.**”

Le contrôle glycémique continu consistait à mesurer les taux de glycémie interstitiels toutes les 5 minutes et était ensuite corrigé par un facteur de 1,05 afin de correspondre aux mesures du glucose capillaire par piquage du doigt. La glycémie moyenne a ensuite été calculée pour chaque sujet en combinant le contrôle glycémique continu et les mesures par piquage du doigt. Les taux de glycémie étant mesurés beaucoup plus souvent en période de contrôle glycémique continu (environ 288 fois par jour) que lors des journées de piquage du doigt (environ 7 fois par jour), les résultats ont été pondérés de manière à ce que chaque mesure soit inversement proportionnelle au nombre total de mesures effectuées au cours d'une même journée.

Durant l'étude, la gestion du diabète a été laissée aux personnes atteintes de la condition et à leurs prestataires de soins habituels et ajustée en fonction des résultats de l'auto-surveillance par piquage du doigt. Tous les résultats ont

Figure 1 : Tendance linéaire – glycémie moyenne par rapport à l'HbA<sub>1c</sub>

La figure montre une régression linéaire de l'HbA<sub>1c</sub> à la fin du troisième mois et la glycémie moyenne calculée au cours des 3 mois précédents.



#### Conversion de l'HbA<sub>1c</sub> en glycémie moyenne estimée sur la base d'une régression linéaire simple

La corrélation étroite entre l'HbA<sub>1c</sub> à la fin de la période d'étude de 3 mois et la glycémie moyenne calculée au cours des 3 mois précédents peut être exprimée sous la forme d'une régression linéaire simple : glycémie moyenne en mmol/l = 1,59 × HbA<sub>1c</sub> - 2,59 (glycémie moyenne en mg/dl = 28,7 × HbA<sub>1c</sub> - 46,7), R<sup>2</sup> = 0,84, P < 0,0001, ce qui permet de calculer une glycémie moyenne estimée pour des valeurs de l'HbA<sub>1c</sub>.

La corrélation présente un écart type de 0,87 mmol/l (15,7 mg/dl). Les données remplissaient le critère de qualité a priori, à savoir 90 % des estimations ou plus dans une fourchette d'environ 15 % par rapport à la ligne de régression. Ce critère a été jugé réaliste, puisqu'il tenait compte de l'imprécision du test de l'HbA<sub>1c</sub>, du contrôle glycémique continu et de l'auto-surveillance de la glycémie. La conversion de l'HbA<sub>1c</sub> en glycémie moyenne estimée sur la base de la régression linéaire est présentée dans le tableau suivant.

HbA <sub>1c</sub> % aligné sur l'étude DCCT	Glycémie moyenne estimée mg/dl	Glycémie moyenne estimée mmol/l
5	97 (76, 120)	5,4 (4,2, 6,7)
6	126 (100, 152)	7,0 (5,5, 8,5)
7	154 (123, 185)	8,6 (6,8, 10,3)
8	183 (147, 217)	10,2 (8,1, 12,1)
9	212 (170, 249)	11,8 (9,4, 13,9)
10	240 (193, 282)	13,4 (10,7, 15,7)
11	269 (217, 314)	14,9 (12,0, 17,5)
12	298 (240, 347)	16,5 (13,3, 19,3)

Les données entre parenthèses sont des IC à 95 %

© 2008 American Diabetes Association (*Diabetes Care* 2008; 31: 1473-8)  
Réimprimé avec l'autorisation de l'Association américaine du diabète.

ensuite été communiqués aux participants. L'étude a été conçue de manière à inclure des personnes présentant une glycémie relativement stable afin d'étudier la corrélation entre la glycémie moyenne et l'HbA<sub>1c</sub> au cours de périodes de stabilité de la glycémie. Les valeurs de l'HbA<sub>1c</sub> sont généralement restées stables, 96 % des sujets ayant maintenu leur HbA<sub>1c</sub> dans une fourchette d'environ 1 % par rapport à la valeur initiale tout au long de l'étude.

**“ La communication d'un taux de glycémie moyen estimé permettra aux éducateurs de parler de la glycémie à long terme dans des unités auxquelles les gens sont habitués. ”**

Le nombre important de personnes recrutées pour l'étude a permis de démontrer la constance du rapport entre l'HbA<sub>1c</sub> et la glycémie moyenne au sein des différents sous-groupes (âge, sexe, type de diabète, ethnicité et tabagisme). Le rapport étroit, et la constance de ce rapport, entre les différents sous-groupes montrent que, chez beaucoup, voire la plupart, des personnes atteintes de diabète, aucun facteur majeur n'affecte la relation entre le taux de glycémie moyen et l'HbA<sub>1c</sub>. Des facteurs cliniques bien connus, tels que l'anémie, affectent par contre les résultats de l'HbA<sub>1c</sub>, raison pour laquelle les personnes présentant de telles conditions ont été exclues de l'étude ADAG.

L'étude ADAG a été limitée par plusieurs facteurs, dont la sous-représentation de certains groupes ethniques, principalement à cause du retrait du centre asiatique, et le nombre peu élevé de personnes d'origine

africaine. En outre, dans la mesure où seulement des personnes présentant un contrôle glycémique stable ont été examinées dans le cadre de l'étude, les résultats sont uniquement valables pour ce groupe.

Les résultats de l'étude ADAG soutiennent la thèse selon laquelle les taux d'HbA<sub>1c</sub> peuvent être convertis en glycémie moyenne estimée pour la plupart des personnes atteintes de diabète. Ce type d'interprétation de l'HbA<sub>1c</sub> devrait offrir aux prestataires de soins un indice utile de la glycémie à long terme.

Une déclaration de consensus publiée récemment par l'Association européenne pour l'étude du diabète (EASD), l'Association américaine du diabète (ADA) et la Fédération internationale du diabète (FID) a entériné la communication des valeurs de l'HbA<sub>1c</sub> en parallèle avec le taux de glycémie moyen estimé calculé, reconnaissant par là l'acceptabilité des résultats de l'étude ADAG.<sup>5</sup> La communication d'un taux de glycémie moyen estimé est en effet utile pour les éducateurs en diabète et les personnes atteintes de la condition. Elle permettra aux éducateurs et aux autres prestataires de soins de parler de la glycémie à long terme dans des unités auxquelles les gens sont habitués.

### Judith Kuenen et Rikke Borg

Judith Kuenen est endocrinologue au sein du centre de diabète du centre médical de l'Université libre d'Amsterdam, aux Pays-Bas. Elle est l'une des chercheuses principales de l'étude ADAG.

Rikke Borg est monitrice de recherche auprès du centre de diabète Steno de Gentofte, à Copenhague. Elle est l'une des chercheuses de l'étude ADAG.

### Remerciements

L'étude ADAG a été soutenue par des bourses de recherche octroyées par l'Association américaine du diabète et l'Association européenne pour l'étude du diabète. Un soutien financier a également été apporté par Abbott Diabetes Care, Bayer Healthcare, GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis Netherlands, Merck & Company, Lifescan, Inc. et Medtronic Minimed. Des fournitures et des équipements ont été offerts par Medtronic Minimed, Lifescan, Inc. et Hemocue.

### Références

- 1 Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
- 2 The Diabetes Control and Complications Trial 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.
- 3 Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, et al. The national glycohemoglobin standardization program: a five-year progress report. *Clin Chem* 2001; 47: 1985-92.
- 4 Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31: 1473-8.
- 5 The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. Consensus C: Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1C Measurement. *Diabetes Care* 2007; 30: 2399-400.