

La variation biologique de la glycation et la moyenne glycémique ont une plus grande influence sur l'HbA1c des jeunes diabétiques de type 1 que l'instabilité glycémique

Biological variation of glycation and mean blood glucose have greater influence on HbA1c levels in type 1 young diabetic patients than glucose instability

Sana Abourazzak¹, Harry Dorchy¹, Dominique Willems²,
Christian Melot³

¹Clinique de Diabétologie, Hôpital Universitaire Des Enfants Reine Fabiola, ULB, Bruxelles

²Clinique de Chimie Médicale, Hôpital Universitaire Brugmann, ULB, Bruxelles

³Hôpital Académique Erasme, ULB, Bruxelles

RESUME

Le but de l'étude est de déterminer chez des enfants et de jeunes adultes diabétiques de type 1 les facteurs qui influencent l'HbA1c : moyenne glycémique, instabilité glycémique et la variation biologique de la « glycation ». Elle inclut 378 sujets diabétiques de type 1, non-sélectionnés, dont 185 sont âgés de moins de 18 ans. La durée du diabète est supérieure à un an. Lors de 1409 visites non consécutives à la consultation de l'hôpital à ≥ 6 mois d'intervalle, l'HbA1c a été mesurée et les glycémies extraites des lecteurs avec calcul des moyennes glycémiques (MG) et des déviations standard (DS) qui reflètent l'instabilité glycémique. Un modèle statistique a été développé pour prédire l'HbA1c à partir des moyennes glycémiques. L'index de « glycation » de l'hémoglobine (IGH) a été déterminé à chaque visite en soustrayant à l'HbA1C mesurée l'HbA1C prédite. Il représente la variation biologique de la « glycation ». En séparant les patients en 3 groupes selon les tertiles inférieur, médian et supérieur, ceux-ci ont pu être classés en « glyqueurs » bas, moyens et élevés. En tout, 246.062 glycémies ont été analysées. La MG est 171 ± 40 mg/dl. Une fois calculée la droite de régression linéaire entre la moyenne glycémique et l'HbA1c, l'HbA1c prédite est déduite de l'équation: $HbA1c = 3,8399 + 0,0242 \times MG$ ($r = 0,66$; $p < 0,0001$). Un changement de 40 mg/dl de la moyenne glycémique correspond à un changement de 1% de l'HbA1c

ABSTRACT

The aim of the study was to assess the relative influence of mean blood glucose (MBG), glucose instability (GI) and biological variation of glycohemoglobin (BVG) on HbA1c. The study included 378 unselected young type 1 diabetic patients with a diabetes duration > 1 year. There were 1,409 visits with simultaneous HbA1c determinations and self-monitoring of BG meter downloads. GI was quantified by measuring the standard deviation (SD) of the recorded BG values. A statistical model was developed to predict HbA1c from MBG. Hemoglobin glycation index (HGI) was calculated ($HGI = \text{observed HbA1c} - \text{predicted HbA1c}$) for each visit to assess BVG based on the directional deviation of observed HbA1c from that predicted by MBG in the model. Afterwards, the population was divided by thirds into high-, moderate-, and low-HGI groups, i.e. high-, moderate-, and low-glycators, reflecting BVG. A total of 246,000 preprandial BG measurements were analysed, with a mean of 177 per visit. Grand MBG \pm SD was 171 ± 40 mg/dl. Predicted HbA1c was calculated from the equation: $3.8399 + 0.0242 \times MBG$ ($r = 0.66$; $p < 0.0001$). A MBG change of 40 mg/dl corresponded to 1% change in HbA1c, within the range 6-12%. Multiple regression analysis showed no significant relationship between SD and HbA1c, after adjustment for MBG. MBG was 10 times more important than SD to predict HbA1c. MBG was not statistically different

dans la fourchette comprise entre 6 et 12%. L'analyse de régression multiple, après ajustement pour la MG, montre un effet minime, non significatif de la DS sur l'HbA1c. La MG est dix fois plus importante en terme de prédiction par rapport à la DS. Les MG ne sont pas significativement différentes entre les « glyqueurs » bas et élevés. Par contre, le taux d'HbA1c est significativement différent pour les 3 groupes de « glyqueurs ». D'après l'analyse par régression multiple, ajustée pour l'âge, la durée du diabète, le sexe et l'origine ethnique, c'est l'IGH, donc la variation biologique, qui a l'impact le plus important sur l'HbA1c, 84 % de celui de la MG, la DS, soit l'instabilité glycémique, n'intervenant que pour 17 %. Il y a donc 2 facteurs à prendre en considération quant au risque de complications lié à une HbA1c chroniquement élevée: non seulement l'hyperglycémie, mais aussi la facilité à « glyquer » les protéines pour les mêmes moyennes glycémiques. Il faut donc être encore plus exigeant pour réduire l'hyperglycémie chez les « glyqueurs » élevés qu'il est indispensable de dépister.

Rev Med Brux 2010 ; 31 (Suppl) : S 55-64

between the high- and low glyicators, but HbA1c was significantly different. Multiple linear regression was used to predict HbA1c from MBG, SD and BVG (measured by HGI), adjusted for age, duration, gender and ethnic origin. BVG and MBG had large influences on HbA1c, the impact of BVG being 84% of the impact of MBG. On the other hand, GI had only 17% of the impact of MBG. In conclusion the effect of BVG on HbA1c is independent and much greater than the influence attributable to GI. Hemoglobin glycation phenotype, responsible for BVG, may be important for the clinical assessment of diabetic patients in order to avoid complications.

Rev Med Brux 2010 ; 31 (Suppl) : S 55-64

Key words : glycation, HbA1c, Hemoglobin glycation index, Biological variation of glycation, glucose instability, type 1 diabetes, diabetic children

INTRODUCTION

La vaste étude prospective de Pirart chez des adultes diabétiques de types 1 et 2, publiée en 1977 avant l'ère de l'HbA1c¹, avait clairement établi une relation entre le contrôle glycémique, estimé par des critères cliniques, et la triopathie diabétique (rétino-neuro-néphropathie). La même année, Dorchy *et al*^{2,3} ont aussi noté une relation nette entre l'équilibre glycémique, évalué cliniquement, et la rétinopathie chez les adolescents diabétiques, alors que Malone *et al*⁴, aussi chez des jeunes diabétiques, n'avaient cette relation. Ces résultats ont été indubitablement confirmés par l'étude DCCT publiée en 1993 et 1994^{5,6} en utilisant l'HbA1c comme marqueur objectif du contrôle glycémique.

Les données de la DCCT ont permis de calculer la droite de régression entre l'HbA1c et les moyennes glycémiques, ce qui offre la possibilité de prédire l'HbA1c d'après les mesures répétées des glycémies⁷. Toutefois, quelques auteurs ont constaté qu'il pouvait y avoir entre individus, pour les mêmes moyennes glycémiques, des taux différents d'HbA1c. Certains sujets fixaient plus facilement le glucose sur l'hémoglobine que d'autres ce qui serait génétiquement prédéterminé⁸⁻¹⁰; on parle alors de variation biologique de l'HbA1c¹⁰. Se pose aussi la question de l'influence des variations des glycémies, donc de l'instabilité glycémique, sur l'HbA1c. A notre connaissance, seules trois études ont étudié ce phénomène¹⁰⁻¹².

Le but de notre étude est de déterminer chez des enfants et de jeunes adultes diabétiques de type 1

les facteurs qui influencent l'HbA1c : moyenne glycémique, instabilité glycémique et la variation biologique de la «glycation».

PATIENTS ET METHODES

L'étude inclut 378 sujets diabétiques de type 1, non sélectionnés, dont 185 sont âgés de moins de 18 ans. La durée du diabète est supérieure à un an. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 1.

Les complications subcliniques ont été recherchées par l'angiofluororétinographie pour la rétinopathie, la mesure des vitesses de conduction motrice et sensitive pour la neuropathie et par le dosage de la microalbuminurie pour la néphropathie¹³.

Dans l'immense majorité des cas, il est demandé aux parents et aux patients de mesurer la glycémie 4 fois par jour (au lever, avant les repas de midi et du soir, et au coucher). Les glycémies ont été extraites des lecteurs lors de visites non consécutives à la consultation de l'hôpital à ≥ 6 mois d'intervalle pour les patients qui ont été inclus plus d'une fois. Au total, 1.409 séries de glycémies ont été recueillies à partir des lecteurs glycémiques de 5 marques différentes (Abbott, Bayer, Lifescan, Menarini et Roche). Les logiciels ad hoc ont calculé à chaque visite la moyenne glycémique, la déviation standard, les pourcentages d'hypoglycémies < 70 mg/dl, d'hyperglycémies > 160 mg/dl et de normo-glycémies entre 70 et 160 mg/dl, ainsi que la moyenne du nombre de mesures quotidiennes. En tout, 246.062 glycémies ont

Tableau 1 : Caractéristiques des patients diabétiques inclus dans l'étude.

	Population Générale				Enfants < 18 ans			Adultes ≥ 18 ans		
	Total	Filles	Garçons	Total	Filles	Garçons	Total	Femmes	Hommes	
Age (années)	378	154	224	185	77	108	193	77	116	
Moyenne ± DS	20 ± 10	20 ± 10	20 ± 9	12 ± 3	12 ± 3	12 ± 4	27 ± 8	28 ± 8	27 ± 8	
Médiane	18	17,5	18	12	12,5	12	25	26	25	
1er quartile	12,5	12,4	13	10	10	10	21	21	21	
3ème quartile	25	26	25	15	15	15	32,5	31	33	
Ecart	(3 - 47)	(4 - 47)	(3 - 45)	(3 - 17)	(4 - 17)	(3 - 17)	(18 - 47)	(18 - 47)	(18 - 45)	
Origine ethnique										
Caucasiens européens	63	30	33	38	18	20	25	12	13	
Caucasiens maghrébins	123	45	78	59	22	37	64	23	41	
Durée de diabète (années)										
Moyenne ± DS	11 ± 8	11 ± 8	10,5 ± 8	5,5 ± 3	6 ± 4	5 ± 3	15,5 ± 8	16 ± 8	15,5 ± 8,5	
Médiane	8,5	9	8,5	5	6	4,5	14	15	14	
1er quartile	4,5	5	4	3	3	3	10	10	10	
3ème quartile	15	15	14	7,5	8,5	7	20	36	20,5	
Ecart	(1 - 40)	(1 - 36)	(1 - 40)	(1 - 16)	(1 - 16)	(1 - 16)	(1 - 40)	(1 - 36)	(1,5 - 40)	
Insulinothérapie										
2 injections/j (%)	215 (57%)	85 (55%)	130 (58%)	171 (92%)	70 (91%)	101 (94%)	44 (23%)	15(19%)	29(25%)	
≥ 4 injections/j (%)	163 (43%)	69 (45%)	94 (42%)	14 (8%)	7 (9%)	7 (6%)	149 (77%)	62 (81%)	87 (75%)	
Dose d'insuline (UI/kg/j)										
Moyenne ± DS	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,4	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,4	1 ± 0,3	0,9 ± 0,4	0,9 ± 0,3	1 ± 0,3	0,9 ± 0,3	
Médiane	0,9	0,9	0,9	0,9	1	0,8	0,8	0,8	0,9	
1er quartile	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	0,7	0,7	0,7	0,7	
3ème quartile	1,1	1,2	1	1,1	1,3	1	1,1	1,1	1,1	
Ecart	(0,1-2)	(0,1-2)	(0,1-2)	(0,1-2)	(0,1-2)	(0,1-2)	(0,3-2)	(0,3-2)	(0,3-2)	
Comas hypoglycémiques /patient/ an										
Moyenne ± DS	0,4 ± 1	0,5 ± 1	0,3 ± 1	0,4 ± 1	0,4 ± 1	0,4 ± 1	0,3 ± 1	0,5 ± 2	0,2 ± 1	
Complications subcliniques										
Rétinopathie	80 (21 %)	31 (20 %)	49 (22 %)	1 (0,5 %)	0 (0 %)	1 (0,9 %)	79 (41 %)	31 (40 %)	48 (42 %)	
Neuropathie	35 (9 %)	10 (6 %)	25 (11 %)	2 (1 %)	0 (0 %)	2 (1,9 %)	33 (17 %)	10 (13 %)	23 (20 %)	
Néphropathie	11 (3 %)	6 (4 %)	5 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	11 (6 %)	6 (8 %)	5 (4 %)	

été analysées ce qui correspond à une moyenne de 177 glycémies par visite.

L'HbA1c des patients a été mesurée lors de chaque visite par HPLC (Menarini HA-8160 VP). Le contrôle de qualité montre que l'écart par rapport aux résultats de l'étude DCCT est de zéro % pour différents niveaux d'HbA1c (à 5, 8 et 11 %). Le coefficient de variation interdosage vaut 1,3 % et le coefficient de corrélation pour la linéarité est 0,9983. La limite supérieure des valeurs normales est 6,2 %

Une fois calculée, la droite de régression linéaire entre la moyenne glycémique et l'HbA1c, l'HbA1c prédite est déduite d'après l'équation: $HbA1c = 3,8399 + 0,0242 \times MG$; $r = 0,66$; $p < 0,0001$.

L'index de glycation de l'hémoglobine (IGH) est déterminé en soustrayant à l'HbA1c mesurée l'HbA1c prédite⁸⁻¹⁰. Ceci permet de quantifier la magnitude et la direction des différences ; c'est la variation biologique¹⁰. En séparant les patients selon les tertiles inférieur médian et supérieur, ils ont pu être classés en « glyqueurs » bas, moyens et élevés.

L'analyse statistique a eu recours au logiciel

Statistix 8.0 et Med calc (version 3.0). Elle a fait appel aux régressions linéaires simples et multiples.

RESULTATS

Glycémies

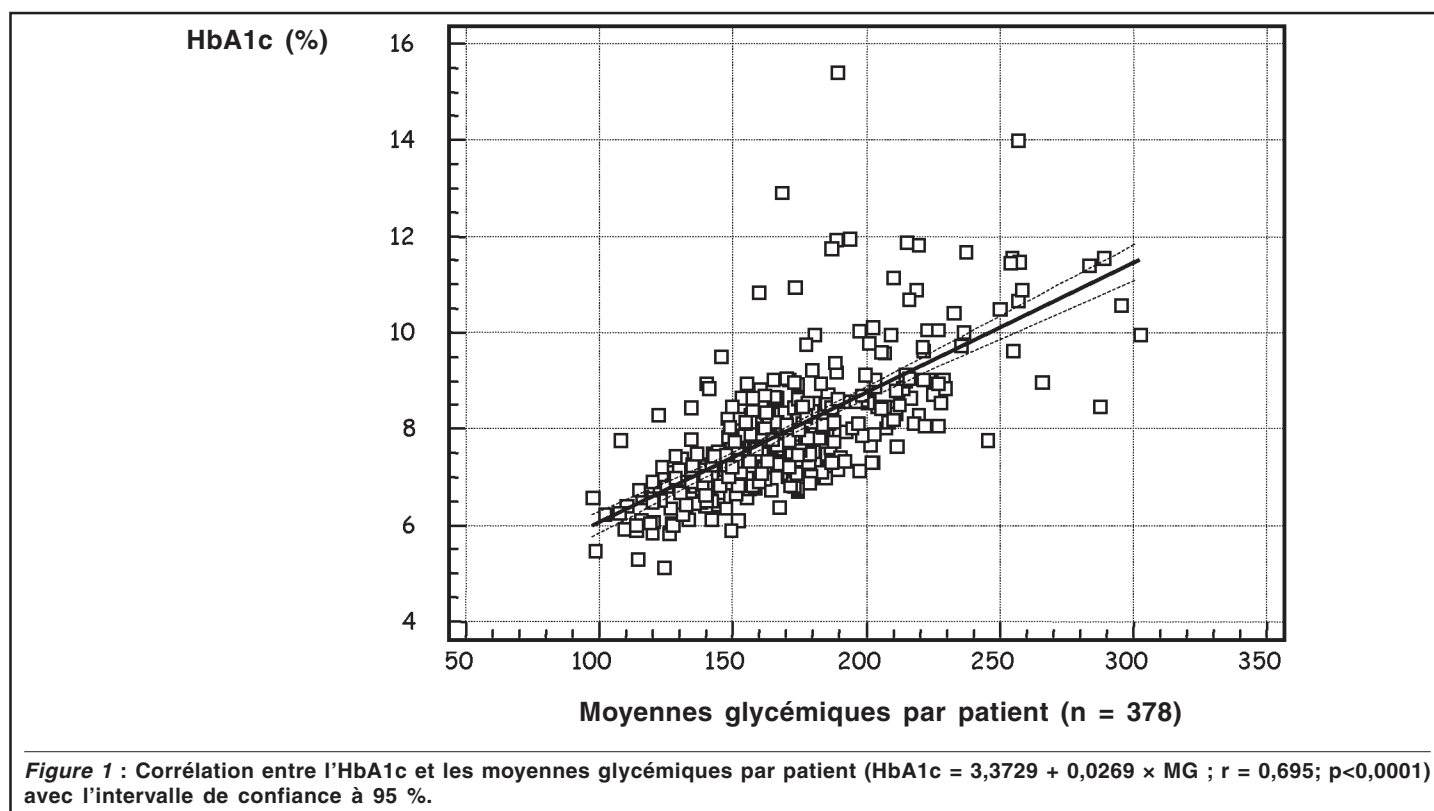
Au total, 1409 visites ont eu lieu avec dosages simultanés de l'HbA1c et téléchargements des 246.062 glycémies enregistrées dans les lecteurs. La durée moyenne du nombre de jours avec glycémies extraites des lecteurs est 50. Le tableau 2 montre que les patients mesurent leurs glycémies en moyenne 4 fois/jour. La moyenne glycémique (MG) des 246.062 mesures est 171 mg/dl. Seuls 36 % des patients obtiennent des glycémies dans la cible préconisée entre 70 et 160 mg/dl, alors que 45 % la dépassent et 19 % sont en deçà. Les déviations standard (DS) des glycémies fluctuent entre 23 mg/dl et 210 mg/dl avec une moyenne de 98 mg/dl. Les valeurs basses traduisent une plus grande stabilité du diabète.

Relations entre les paramètres glycémiques et l'HbA1c

La figure 1 illustre la forte corrélation entre

Tableau 2 : Autosurveillance glycémique et HbA1c

	Moyenne ± DS	Médiane	1er Quartile	3ème Quartile
Nombre de glycémies/jour/patient	4 ± 1,5	4	3	4
Moyenne glycémique générale (mg/dl)	171 ± 40	164	145	192
Déviations standard des glycémies (mg/dl)	98 ± 26	97	81	114
Glycémies entre 70 et 160 mg/dl (%)	36 ± 12	34	28	42
Glycémies < 70 mg/dl (%)	19 ± 9,5	19	12	25
Glycémies > 160 mg/dl (%)	45 ± 15	45	36	54
HbA1c (%)	7,9 ± 1,4	7,7	7	8,6



l'HbA1c et les moyennes glycémiées par patient (HbA1c = 3,3729 + 0,0269 × MG ; r = 0,695; p<0,0001). Cette équation permet de prédire l'HbA1c d'un patient (Tableau 3). Une modification de 1% d'HbA1c entre 6 et 12 % correspond à une variation de la moyenne glycémiée d'environ 40 mg/dl, étant donné qu'il s'agit de glycémiées préprandiales. La prédiction de l'HbA1c n'est influencée ni par l'âge ni par le sexe ni par la durée du diabète (analyse de régression multiple).

Tableau 3 : Prédiction de l'HbA1c d'après les moyennes glycémiées

Moyennes glycémiées calculées (mg/dl)	Moyennes glycémiées approximatives (mg/dl)	HbA1c prédite (%)
89	90	6
131	130	7
172	170	8
213	210	9
255	250	10
296	290	11
338	330	12

Les DS et les MG sont corrélées (DS = 20,4942 + 0,4561 × MG ; r = 0,70 ; p<0,0001) (Figure 2). L'analyse de régression multiple, après ajustement pour la MG montre un effet minime, non significatif de la DS sur l'HbA1c. La MG est dix fois plus importante en termes de prédiction que la DS (Tableau 4).

D'après l'analyse de régression linéaire, le pourcentage des hyperglycémiées est lié à l'HbA1c selon l'équation: HbA1c = 5,28213 + 0,05923 × Pourcentage

Tableau 4 : Analyse de régression linéaire multiple des prédicteurs de l'HbA1c (Moyennes glycémiées et déviation standard)

Variabes	Coefficient de régression	Erreur standard	T	p
Moyennes glycémiées (mg/dl)	0,02295	0,00103	22,20	0,0000
Déviation standard (mg/dl)	0,00254	0,00159	1,60	0,1109

des hyperglycémiées; r = 0,61 ; p<0,0001). L'analyse de régression multiple montre aussi que l'influence des pourcentages des normo et hypoglycémiées représente 75% de l'impact des hyperglycémiées sur l'HbA1c.

La figure 3 témoigne d'une corrélation inverse faible mais significative entre l'HbA1c et la fréquence quotidienne des glycémiées: HbA1c = 9,5547 - 0,4239 × Fréquence des glycémiées; r = 0,34 ; p<0,0001).

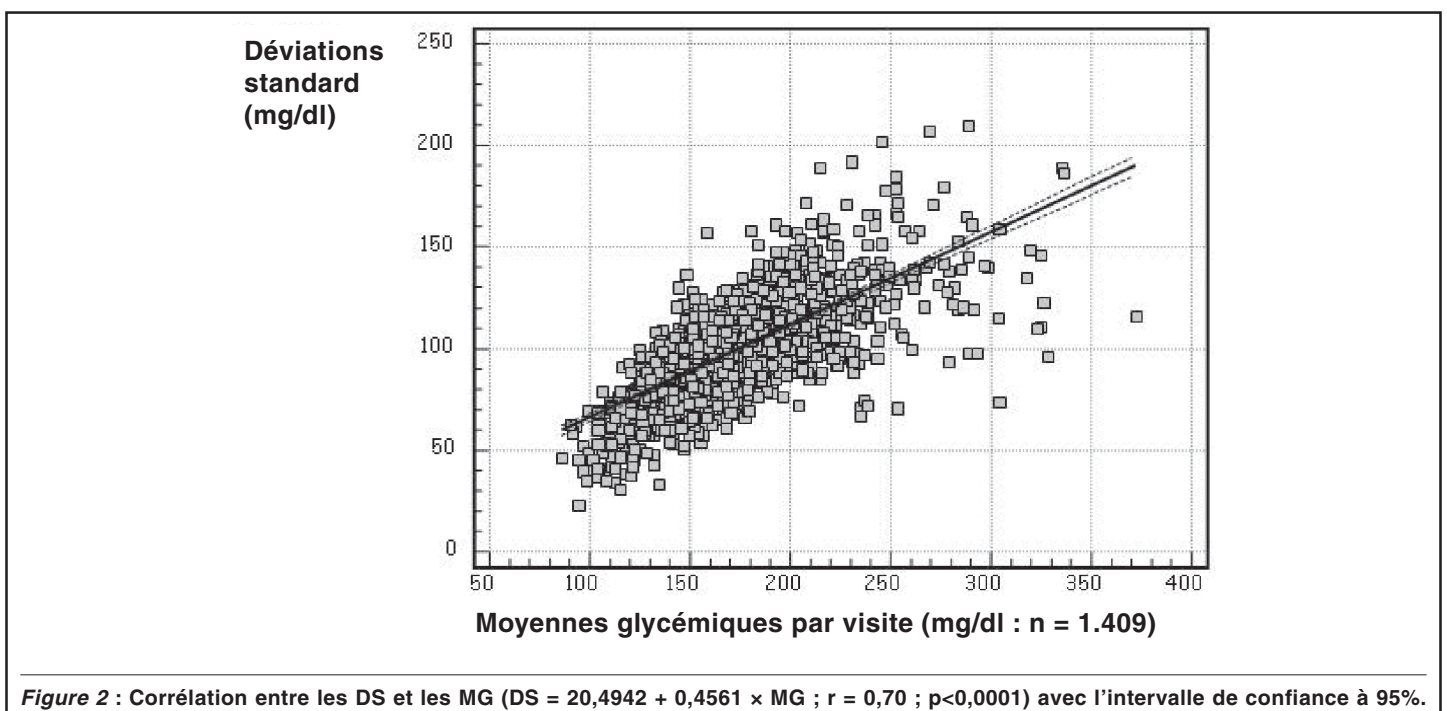
Influence de l'âge et de la durée du diabète

L'âge des patients n'est corrélé ni à l'HbA1c ni à la MG. En revanche, il existe une corrélation inverse faible mais significative entre l'âge et la DS des glycémiées : DS = 110 - 0,64117 × Age en années ; r = 0,24 ; p<0,0001).

La durée du diabète, supérieure à un an, n'influence ni l'HbA1c ni les MG ni les DS des glycémiées.

Variation biologique de l'HbA1c et index de glycation de l'hémoglobine

L'IGH a été calculé pour les 1.409 valeurs



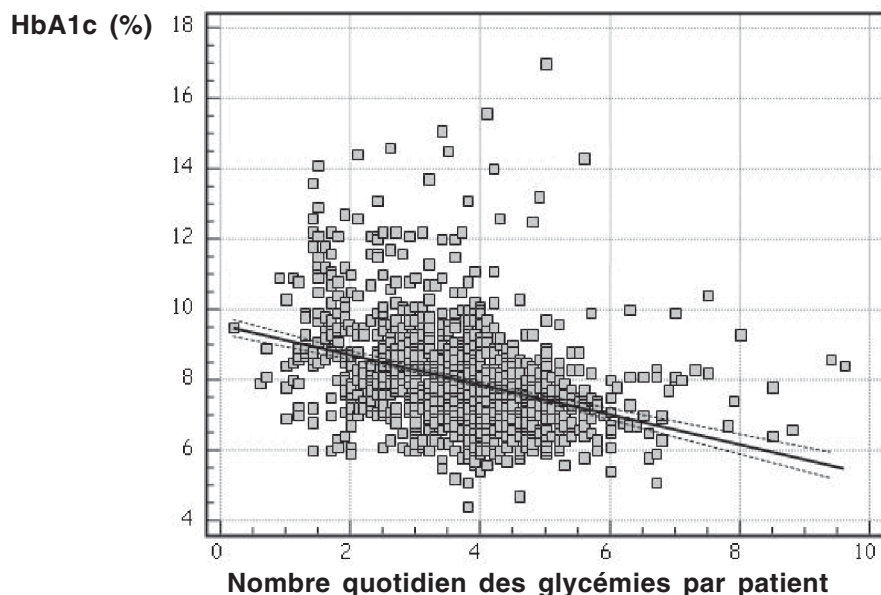


Figure 3 : Corrélation inverse faible mais significative entre l'HbA1c et la fréquence quotidienne des glycémies. (HbA1c = 9,5547 – 0,4239 × Fréquence des glycémies ; r = 0,34 ; p<0,0001) avec l'intervalle de confiance à 95%.

d'HbA1c issues du laboratoire. La figure 4 représente la fréquence de distribution de l'IGH qui est d'allure gaussienne. Les patients avec des valeurs d'IGH inférieures à zéro ont une HbA1c mesurée au laboratoire plus basse que l'HbA1c prédite et inversement pour les valeurs d'IGH au dessus de zéro.

Le tertile (33,3 % des sujets) supérieur correspond aux « glyqueurs » élevés, le tertile inférieur correspond aux « glyqueurs » bas et le tertile médian aux « glyqueurs » moyens.

Le tableau 5 montre que pour des MG qui ne

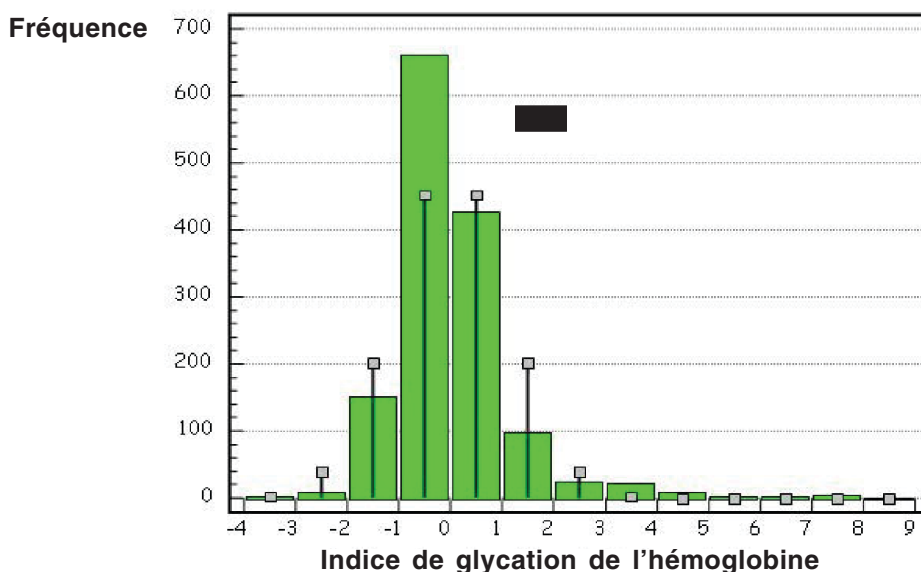


Figure 4 : Fréquence de distribution de l'Indice de Glycation de l'Hémoglobine.

Tableau 5 : Caractéristiques glycémiques des différents phénotypes de « glycation »: « glyqueurs » bas, moyens et élevés (moyennes ± DS)

P1 : Bas ↔ Moyens ; P2 : Moyens ↔ Elevés ; P3 : Bas ↔ Elevés

	Indice de Glycation de l'Hémoglobine			P1	P2	P3
	Bas	Moyen	Elevé			
Nombre des « glyqueurs »	461	463	474	-	-	-
IGH	- 1 ± 0,4	-0,1 ± 0,2	1 ± 1,1	<0,05	<0,05	<0,05
Moyennes glycémiques (mg/dl)	177 ± 41	162 ± 34	173 ± 41	<0,05	<0,05	NS
HbA1c mesurée (%)	7,2 ± 0,9	7,6 ± 0,8	9,1 ± 1,6	<0,05	<0,05	<0,05
Nombre de glycémies/jour /patient	4 ± 1,7	3,9 ± 2,5	3,5 ± 3,1	NS	<0,05	<0,05

sont pas significativement différentes entre les « glyqueurs » bas et élevés, le taux d'HbA1c est significativement différent entre les 3 groupes et plus haut dans le 3^{ème} sous groupe dont l'IGH est > 0,16. La

fréquence des glycémies est moindre chez les « glyqueurs » élevés que chez les autres.

La figure 5 compare les corrélations entre

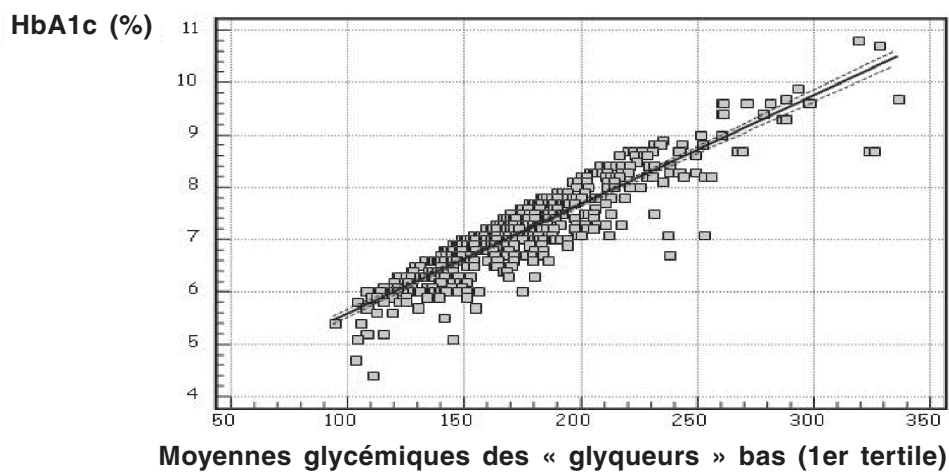
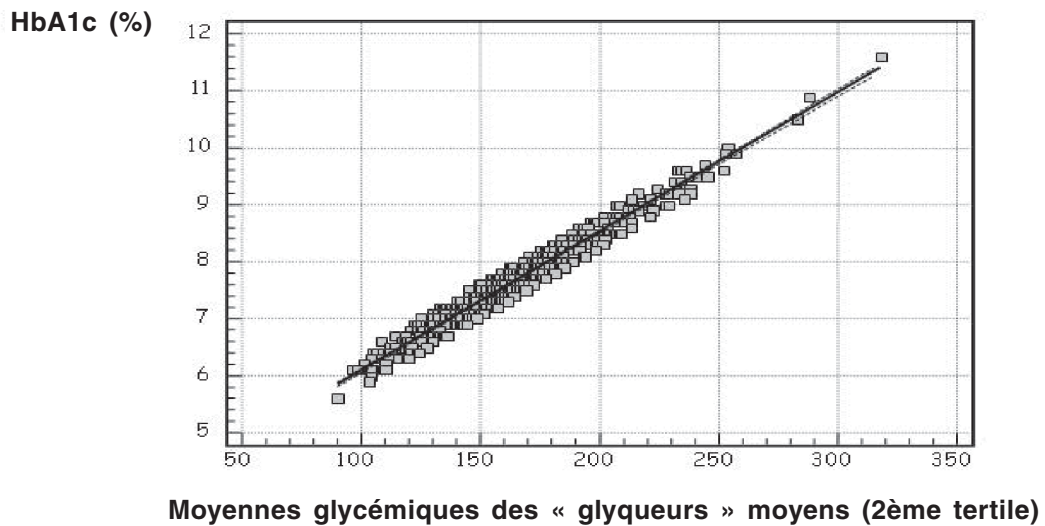
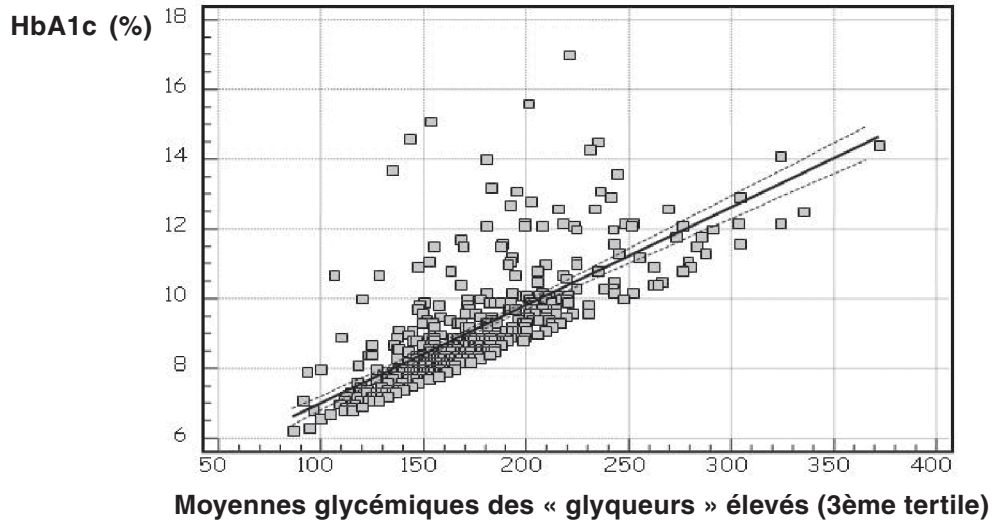


Figure 5 : Comparaison des corrélations entre l'HbA1c et les MG pour les « glyqueurs » bas, moyens et élevés.

l'HbA1c et les MG pour les « glyqueurs » bas, moyens et élevés. Dans ces trois groupes, les droites de régression linéaire ont des pentes significativement différentes. Entre les trois groupes de « glyqueurs », il n'y a pas de différence concernant l'âge, la durée du diabète, l'ethnicité, l'indice de Quetelet, le système d'insulinothérapie, la dose d'insuline/kg/j, et la fréquence des comas hypoglycémiques.

Les « glyqueurs » élevés, qui ont un taux moyen d'HbA1c à $9,1 \pm 1,6$ %, ont une fréquence plus élevée de neuropathie subclinique, mais pas de rétinopathie ni de néphropathie.

Pour étudier l'influence respective de l'IGH, la MG et de la DS des moyennes glycémiques sur l'HbA1c, le modèle statistique de régression linéaire multiple a été utilisé en ajustant les variables pour la durée du diabète, le sexe, l'âge et l'origine ethnique (Tableau 6). C'est l'IGH qui a l'impact le plus important, 84 % de celui de la MG, la DS n'intervenant que pour 17 %.

Variables	Coefficient	Erreur standard	T	p
IGH	0,99499	0,02097	47,46	< 0,0001
Moyennes glycémiques	0,0391	0,00007	56,14	< 0,0001
Déviations standard	0,0113	0,0012	9,41	< 0,0001

DISCUSSION

Le but de cette étude est d'évaluer les facteurs qui régissent l'HbA1c en utilisant une importante base de données lors des 1.409 visites de sujets diabétiques de type 1 avec autant de dosages de l'HbA1c et téléchargement de 246.062 glycémies.

Nous confirmons le rôle primordial de la moyenne glycémique sur une période moyenne de 50 jours. Tahara et Shima¹⁴ ont montré que 50 % du taux d'HbA1c dépendaient des glycémies du mois précédent, et 75 % des 2 mois précédents. Les 25 % restants sont déterminés par les glycémies des 2 mois antérieurs à ces 2 mois.

Dans l'étude DCCT⁷, un incrément de la moyenne glycémique de 35 mg/dl correspond à une augmentation approximative de l'HbA1c de 1 %. Dans le présent travail, une modification de 1 % de l'HbA1c correspond à une modification moyenne de la glycémie de 40 mg/dl, étant donné qu'une moyenne glycémique à 130 mg/dl correspond à une HbA1c à 7 % alors que dans l'étude DCCT c'est une moyenne glycémique à 170 mg/dl qui donne une HbA1c à 7%. Ces différences pourraient s'expliquer par le fait que nos patients mesurent essentiellement leurs glycémies en phase préprandiale et au coucher, alors que dans l'étude de la DCCT, les glycémies capillaires étaient aussi

réalisées en période postprandiale avec en conséquence des valeurs plus élevées.

Hilman *et al*¹⁵ ont calculé que les moyennes glycémiques préprandiales avaient une meilleure valeur prédictive sur l'HbA1c que les glycémies postprandiales. Toutefois, dans le diabète type 2 il a été suggéré que les glycémies postprandiales pouvaient être un facteur indépendant de risque cardio-vasculaire¹⁶.

Il est évident qu'il existe des sources d'erreurs dans la mesure des glycémies capillaires effectuées par les patients, involontairement¹⁷ ou volontairement, même chez les adultes¹⁸. La DCCT s'est déroulée entre 1983 et 1993, soit à une époque où les lecteurs de glycémie étaient moins précis sans compter que le processus de la mesure glycémique était sujet à plus de dysfonctionnements (par exemple pour certains appareils, il fallait laver et essuyer la bandelette selon des modalités précises pas toujours suivies).

On retrouve une relation inverse entre la fréquence des glycémies et l'HbA1c comme nous l'avons montré précédemment^{19,20}.

Au fil du temps, diverses méthodes plus au moins compliquées ont essayé de mesurer l'instabilité glycémique (*index MAGE, Low Blood Glucose Index, Mean of daily difference*)²¹. Les logiciels des lecteurs de glycémies actuels calculent l'instabilité glycémique par 2 paramètres : la DS des glycémies et la fréquence des glycémies par tranches de valeurs prédéterminées. Dans notre étude, il n'y a que 36 % des glycémies qui sont dans la cible préconisée entre 70 et 160 mg/dl alors que 19 % sont dans la zone dite « hypo » et 45 % dans la zone « hyper ». Les glycémies inférieures à 160 mg/dl ont une influence sur l'HbA1c de 75 % par rapport à celles des glycémies supérieures à 160 mg/dl. Donc, un pourcentage x d'hypoglycémies ne compense pas de façon équivalente le même pourcentage x d'hyperglycémies.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence une influence de la DS des glycémies sur l'HbA1c. En effet, l'analyse de régression multiple, après ajustement pour la moyenne glycémique, réfute l'hypothèse selon laquelle l'instabilité a un effet important indépendant sur l'HbA1c. Ceci confirme les travaux de Derr *et al*¹¹ et McCarter *et al*¹⁰. Par ailleurs, Kilpatrick *et al*¹², toujours avec les données de la DCCT, excluent une influence de l'instabilité glycémique sur le risque de complications cardio-vasculaires dans le diabète de type 1. Ceci est confirmé dans le plus long suivi de l'étude EDIC²².

Notre travail montre que l'instabilité glycémique est plus grande chez les plus jeunes enfants.

Plusieurs études ont montré qu'il pouvait y avoir des variations de l'HbA1c pour les mêmes moyennes glycémiques chez les non diabétiques^{23,24} et chez les diabétiques adultes^{9,10} ou enfants⁸. Ceci est retrouvé si on utilise des mesures continues de la glycémie^{25,26}.

Nathan *et al*²⁷ estiment que l'HbA1c reflète surtout la moyenne glycémique des 8-12 semaines précédentes. Une tentative de modélisation a été proposée pour calculer la relation entre la glycémie et la glycation de l'HbA1c²⁸. Ceci suggère qu'il existe des « glyqueurs » plus ou moins élevés d'après la différence entre l'HbA1c calculée d'après les moyennes glycémiques et l'HbA1c mesurée au laboratoire.

Comme McCarter *et al*¹⁰, nous retrouvons une forte influence de l'IGH sur l'HbA1c: 84% de celle de la moyenne glycémique dans notre étude contre 66 % dans la leur. La DS ne compte respectivement que pour 17 % chez nos patients et 7 % chez Mc Carter *et al*.

Notre étude témoigne de ce que les « glyqueurs » élevés sont aussi ceux qui mesurent moins leurs glycémies. Ils ont une proportion plus élevée de neuropathies subcliniques, car ce sont eux qui ont l'HbA1c la plus élevée. Dorchy *et al*^{19,29,30} ont montré qu'un ralentissement de la vitesse de conduction motrice dans le nerf sciatique poplitée externe pouvait être corrélé à un seul dosage élevé d'HbA1c, ce qui n'est pas le cas de la rétinopathie et la néphropathie subcliniques.

Hempe *et al*⁸ concluent que la mesure du phénotype de « glycation » par l'IGH pourrait être un marqueur de facteur de risque de développer des complications. Ceci est confirmé par Mc Carter *et al*⁸ chez les sujets de la DCCT. Après 7 ans de suivi, les patients appartenant aux groupes des « glyqueurs » élevés, ont 3 fois plus de risque de rétinopathie et 6 fois plus de risque de néphropathie que le groupe des glyqueurs bas. En revanche, le type d'insulinothérapie (« intensive » ou « conventionnelle ») n'influence pas per se le risque de complications³¹, contrairement à ce qui avait été prétendu erronément.

En conclusion, il y a donc 2 facteurs de risque à prendre en considération: l'hyperglycémie chronique et la facilité à « glyquer » les protéines pour les mêmes moyennes glycémiques. Il faut donc veiller à réduire les glycémies sans doute encore plus chez les glyqueurs élevés qu'il est indispensable de détecter. La moyenne glycémique n'est pas un parfait prédicteur de l'HbA1c et vice-versa^{32,33}.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pirart J : Diabète et complications dégénératives : Présentation d'une étude prospective portant sur 4400 cas observés entre 1947 et 1973. *Diabete Metab* 1997 ; 3 : 97-107, 173-82, 245-56
2. Dorchy H, Toussaint D, De Vroede M, Ernould C, Loeb H : Diagnostic de la rétinopathie diabétique infantile par angiographie fluorescéinique. Description des lésions initiales. *Nouv Presse Med* 1977 ; 6 : 345-7
3. Dorchy H, Toussaint D, Vanderschueren-Iodeweyckx M, Vandebussche E, De Vroede M, Loeb H : Leakage of fluorescein : first sign of juvenile diabetic retinopathy. Role of diabetic control and of duration of diabetes. *Acta Paediatr Scand* 1979 ; suppl 277 : 47-53

4. Malone JI, Van Cader TC, Edwards WC : Diabetic vascular changes in children. *Diabetes* 1977 ; 26 : 673-9
5. 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 ; 29 : 977-86
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group : Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1994 ; 125 : 177-88
7. Rohlfing CL, Wiedmeyer H, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE : Defining the relationship between plasma glucose and A1c. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 275-8
8. Hempe J, Gomez R, McCarter R, Chalew SA : High and low hemoglobin glycation phenotypes in type 1 diabetes: a challenge for interpretation of glycemic control. *J Diabetes Complications* 2002 ; 16 : 313-20
9. McCarter RJ, Hempe JM, Gomez R, Chalew SA : Biological variation in HbA1c predicts risk of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004 ; 28 : 1259-64
10. McCarter RJ, Hempe JM, Chalew SA : Mean blood glucose and biological variation have greater influence on HbA1c levels than glucose instability: an analysis of data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 352-5
11. Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD : Is A1c affected by glycemic instability? *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 2728-33
12. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL : The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 1486-90
13. Dorchy H : Screening for subclinical complications in type 1 diabetic patients: experience acquired in Brussels. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004 ; 1 : 380-403
14. Tahara Y, Shima K : The response of GHb to stepwise plasma glucose change over time in diabetic patients. *Diabetes Care* 1993 ; 16 : 1313-4
15. Hillman N, Herranz L, Grande C, Villaroel A, Pallardo LF : Is HbA(1c) influenced more strongly by preprandial or postprandial glycemia in type 1 diabetes? *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 1100-1
16. Bonora E, Muggeo M : Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type II diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia* 2001 ; 44 : 2107-14
17. Dorchy H : Sources d'erreurs dans l'autosurveillance glycémique chez 100 jeunes diabétiques. *Rev Med Brux* 2003 ; 24 : 77-81
18. Dorchy H, Roggemans MP : Improvement of the compliance with blood glucose monitoring in young insulin-dependent diabetes mellitus patients by the Sensorlink system. *Diabetes Res Clin Pract* 1997 ; 36 : 77-82
19. Dorchy H : Quel contrôle glycémique peut être obtenu chez des jeunes diabétiques sans sécrétion résiduelle d'insuline endogène? Quelle est la fréquence des hypoglycémies sévères et des complications subcliniques? *Arch Pediatr* 1994 ; 1 : 970-81
20. Dorchy H, Roggemans MP, Willems D : Glycated hemoglobin and related factors in diabetic children and adolescents under 18 years of age: a Belgian experience. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 2-6
21. Selam JL : How to measure glycemic instability? *Diabetes Metab* 2000 ; 26 : 148-51

22. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL : Effect of glucose variability on long-term risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009 ; 32 : 1901-3
23. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA, Ryle AJ, Davie S, Gould BJ : Unexplained variability of glycosylated haemoglobin in nondiabetic subjects not related to glycaemia. *Diabetologia* 1990 ; 33 : 208-15
24. Kilpatrick ES, Maylor PW, Keevil BG : Biological variation of glycosylated hemoglobin: implications for diabetes screening and monitoring. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 261-4
25. Chalew S, Hempe JM : Caveats regarding the use of HbA1c for prediction of mean blood glucose. *Diabetologia* 2008 ; 51 : 903-4
26. Network (DirecNet) Study Group : Relationship of HbA1c to glucose concentrations in children with type 1 diabetes. Assessment by high-frequency glucose determinations by sensors. *Diabetes Care* 2008 ; 31 : 381-5
27. Nathan DM, Turgeon H, Regan S : Relationship between glycosylated haemoglobin levels and mean blood glucose levels over time. *Diabetologia* 2007 ; 50 : 2239-44
28. Osterman-Golkar SM, Vesper HW : Assessment of the relationship between glucose and A1c using kinetic modeling. *J Diabetes Complications* 2006 ; 20 : 285-94
29. Dorchy H, Noel P, Kruger M, De Maertelaer V, Dupont E, Toussaint D, Pelc S : Peroneal motor nerve conduction velocity in diabetic children and adolescents. Relationships to metabolic control, HLA-DR antigens, retinopathy, and EEG. *Eur J Pediatr* 1985 ; 144 : 310-5
30. Dorchy H, Roggemans MP, Willems D : Quel contrôle glycémique peut être obtenu chez des jeunes diabétiques et quelle est la fréquence des complications subcliniques? Avec 4 ans de recul supplémentaire. *Arch Pediatr* 1994 ; 3 : 1294-6
31. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN, for the DCCT/ENDIC Research Group : Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial-revisited. *Diabetes* 2008 ; 57 : 995-1001
32. Kilpatrick ES : Estimated average glucose (eAG) : fit for purpose ? *Diabet Med* 2008 ; 25 : 899-901
33. Chalew S, Hempe JM : Caveats regarding the use of HbA1c for prediction of mean blood glucose. *Diabetologia* 2008 ; 51 : 903-4

Correspondance et tirés à part :

H. DORCHY
 Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola
 Clinique de Diabétologie
 Avenue JJ Crocq, 15
 1020 Bruxelles
 Courriel : hdorchy@ulb.ac.be

Travail reçu le 31 décembre 2008 ; accepté dans sa version définitive le 12 novembre 2009