

ÉVALUATION DU CONTRÔLE DU DIABÈTE : HbA1c OU TIME IN RANGE (TIR) ?

par **Sophie BOROT** (Besançon)

Cette question devient récurrente dans notre pratique quotidienne depuis que la mesure continue du glucose (MCG) est devenue la référence de l'autosurveillance glycémique dans la prise en charge des patients vivants avec un diabète de type 1 (DT1). Elle devient également un sujet de préoccupation en recherche clinique où il est de plus en plus question de remplacer l'HbA1c par le TIR (Time in Range : Temps dans la cible) 70-180 mg/dl comme critère principal d'évaluation de l'efficacité d'une thérapie (1).

L'HbA1c reflète l'exposition à l'hyperglycémie mais également le phénomène de glycation de l'hémoglobine qui peut être variable suivant les individus, en lien avec un âge moyen des globules rouges (GR) différents, sans lien avec les complications, ou une glycation différente dans le GR mais aussi dans les autres tissus, modifiant le risque de complications.

Le TIR donne le temps passé dans la cible mais est également un bon reflet du Time above Range : temps passé au dessus de la cible (TAR) du fait du peu de temps relatif passé en hypoglycémie. Il représente donc bien l'exposition à l'hyperglycémie, à l'exception des grandes excursions glycémiques.

Le TIR semble bien corrélé à la survenue de complications, même si la robustesse des données demande à être renforcée, et reflète mieux les modifications de la situation glycémique que l'HbA1c. Sa réalisation lors d'une MCG permet d'obtenir d'autres informations précieuses pour l'analyse de la situation (TAR, glucose moyen, Time Below Range : temps passé en dessous de la cible : TBR), particulièrement utile dans le cadre de la grossesse par exemple.

S'il semble pertinent d'utiliser le TIR, ou un critère composite avec le TBR comme critère principal de jugement d'essais cliniques ou d'études épidémiologiques, l'HbA1c reste indispensable en pratique clinique afin d'identifier les patients avec de fortes divergences HbA1c-glucose moyen pour individualiser leur prise en charge de façon adaptée.

Mots-clés : HbA1c, Temps dans la cible, Index de Glycation de l'hémoglobine (IGH), Mesure continue du glucose (MCG).

INTRODUCTION

BHbA1c ou Temps dans la cible (Time in Range = TIR) ? Cette question devient récurrente dans notre pratique quotidienne depuis que la mesure continue du glucose (MCG) est devenue la référence de l'autosurveillance glycémique dans la prise en charge des patients vivants avec un diabète de type 1 (DT1). Elle devient également un sujet de préoccupation en recherche clinique où il est de plus en plus question de remplacer l'HbA1c par le TIR 70-180 mg/dl comme critère principal d'évaluation de l'efficacité d'une thérapie (1). L'HbA1c est devenue incontournable depuis la publication des études DCCT en 1993 et UKPDS en 1998 (2, 3). Elle est à la fois un outil précieux d'évaluation de l'équilibre métabolique des

3 derniers mois et un indicateur fiable du risque de développement de complications à long terme. D'un autre côté, la MCG a apporté de nouveaux paramètres glycémiques qui viennent s'ajouter à l'HbA1c: le TIR mais aussi le temps en hypoglycémie (Time Below Range = TBR) inférieur à 70 mg/dl ou 54 mg/dl, en hyperglycémie (Time Above Range) supérieur à 180 mg/dl ($TAR_{>180}$) ou supérieur à 250 mg/dl ($TAR_{>250}$), et le taux de glucose moyen dont est extrait le GMI (Glucose Monitoring Index), que l'on peut définir comme la valeur statistiquement attendue de l'HbA1c d'après le taux de glucose moyen. La réponse à la question «HbA1c ou TIR?» pour l'évaluation du contrôle du diabète sous-entend en réalité plusieurs niveaux de réponses. Si le but du traitement du diabète est de réduire le risque des complications, il faut donc pour les études et la pratique clinique un marqueur fiable de ce risque de complications. Cependant, quel que soit ce marqueur, le principal paramètre sur lequel le patient peut agir pour réduire son risque de complication reste la glycémie. Il est donc indispensable de pouvoir disposer de marqueurs fiables rendant directement compte de la situation glycémique, très utiles pour bien comprendre la problématique glycémique du patient et pour évaluer l'efficacité d'une action thérapeutique, à l'échelle populationnelle comme individuelle.

QU'EST-CE QUE L'HBA1C ?

L'HbA1c est un marqueur indirect de l'équilibre glycémique puisqu'il s'agit du pourcentage de la fraction glyquée de l'hémoglobine (fraction A1c) sur l'hémoglobine totale. Une fois dans le tissu interstitiel, le glucose doit pénétrer à l'intérieur du globule rouge (GR) puis entrer dans une cascade de réactions biochimiques non enzymatiques pour aboutir à la glycation d'un résidu NH₂ sur une valine de l'extrémité N-terminale de la chaîne beta de l'hémoglobine. La formation de l'HbA1c au sein d'un GR est cumulative: elle est quasiment nulle au stade de réticulocytes puis va augmenter progressivement au cours de la vie du GR(4). Ainsi, lors d'un prélèvement sanguin réalisé à un instant t, les GR sont d'âges différents et l'HbA1c sur l'ensemble des GR sera proportionnelle à l'âge moyen des GR au moment du prélèvement. Le taux d'HbA1c d'une personne dépend donc:

- de son niveau hyperglycémique dans une relation d'exposition dose-durée
- de l'entrée du glucose à l'intérieur du GR
- de la réaction de glycation
- de l'âge moyen des GR au moment du prélèvement

L'HbA1c reflète l'exposition à l'hyperglycémie sur les 3 derniers mois mais il a été démontré que le dernier mois compte pour 50%, car si la durée de vie d'un GR est de 3 mois, l'âge moyen des GR au moment du prélèvement est d'environ 50 jours (4, 5).

C'est un examen peu coûteux, facile à réaliser sur un prélèvement sanguin sans nécessité d'être à jeun, aujourd'hui bien standardisé et reproductible.

DÉFINITION DU TIR

Le TIR actuel, tel qu'il est défini par le consensus international de 2019, est le temps moyen passé dans la cible 70-180 mg/dl sur une période donnée, au minimum de 14 jours pour être représentative (6). Il peut être exprimé en pourcentage du temps total passé dans la cible ou converti en heures et minutes passées dans la cible en effectuant une règle de proportionnalité sur une période de 24 h. Ainsi, 70% de TIR correspond à 16 h 48 sur 24 h dans la cible, 5% à 1 h 12 et 1% à 14 minutes.

Cet intervalle a été défini de façon pragmatique: en prenant comme valeur basse 70 mg/dl qui correspond à la définition de la valeur limite pour définir une hypoglycémie et la valeur haute maximale post-prandiale recommandée depuis longtemps par l'ADA et guidée par l'étude DCCT. Il est à noter que cet intervalle ne correspond cependant pas à la normalité glycémique puisque les enregistrements de MCG réalisés chez des sujets normaux (7) montrent que le taux de glucose reste dans un intervalle beaucoup plus réduit: 96 % des valeurs sont dans le TIR 70-140 avec une très faible variabilité entre les individus (interquartile range de 93 - 98 %), seulement 2,1 % en médiane (soit 30 min par jour) sont passés à plus de 140 mg/dl et 1,1 % à moins de 70 mg/dl. La moyenne glycémique est à 99 mg/dl et augmente légèrement chez les plus de 60 ans à 104 mg/dl.

Sa détermination nécessite le port d'un capteur de MCG pendant au minimum 14 jours, une étape d'extraction des données et de validation de qualité des données pour vérifier que le recueil remplit les critères de validité: une durée d'au minimum 14 jours avec au minimum 70 % de données sur la période (6). Il peut être réalisé à partir des données issues de la MCG que le patient utilise en routine, ou réalisé en aveugle chez des patients qui ne disposeraient pas de MCG au long cours. Ces systèmes en aveugle n'ont plus besoin de calibrations et ne nécessitent aucune éducation du patient, sauf si un déchargement et une repose du système est nécessaire pour une durée de 14 jours de données ou plus sans visite sur site du patient. L'utilisation de la MCG comme critère de jugement d'essais cliniques randomisés pose la question de quel système utiliser sachant qu'il est préférable pour la validité des données que tous les participants utilisent le même. Cela implique donc de ne sélectionner que des patients porteurs d'un même système ou de changer le système de MCG au long cours des patients si ce sont les données en ouvert qui seront utilisées pour l'étude, ou d'équiper en plus les patients d'un autre système de MCG en aveugle pour l'évaluation du critère de jugement.

L'HBA1C ET LE TIR SONT-ILS DES BONS INDICATEURS DU RISQUE DE COMPLICATIONS ?

La prise en charge des patients vivants avec un diabète est définie par l'objectif principal qui est de réduire l'incidence des complications chroniques. Il est donc nécessaire de disposer de marqueurs fiables de ce critère dur.

Les études fondatrices randomisées prospectives DCCT chez les patients atteints d'un DT1 (2) et UKPDS chez les patients porteurs d'un DT2 (3) ont montré qu'une intervention pour réduire la glycémie, représentée dans ces études par l'HbA1c, s'accompagne d'une réduction de l'incidence des complications microangiopathiques, proportionnelle au niveau d'HbA1c obtenu. L'étude DCCT montre une bonne corrélation entre l'HbA1c et la glycémie moyenne (8), faisant de l'HbA1c l'indicateur de référence pour à la fois la qualité du contrôle glycémique et l'estimation du risque de complications. Ces études ont permis de définir la cible de moins de 7 % afin d'éviter le développement de complications à long terme.

Nous ne disposons pas d'études prospectives à grande échelle étudiant le TIR sur l'incidence des complications, ce marqueur étant trop récent, mais il existe des études de corrélation entre TIR et prévalence des complications (9,10). Une étude chinoise (11) a déterminé le TIR de 3 262 patients porteurs d'un DT2 sur 3 jours de MCG et les a séparés en 4 groupes en fonction de leur stade de rétinopathie: le TIR moyen était de 68 % +/- 23,6 dans le groupe sans rétinopathie contre 57,8 % +/- 23,9 dans le groupe rétinopathie modérée. Par ailleurs,

une rétinopathie modérée et sévère était diagnostiquée chez respectivement 10% et 9,7% des patients dans le quartile inférieur de TIR (TIR < 51%) contre seulement 3,9 et 3,5% chez les patients dans le quartile supérieur de TIR (TIR > 86%). L'analyse multivariée ajustée sur différents facteurs dont l'HbA1c retrouvait une persistance de la corrélation entre TIR et prévalence de la rétinopathie, laissant supposer que pour un même niveau d'HbA1c, un TIR plus bas était corrélé à plus de rétinopathies.

En 2019, une analyse post-hoc de l'étude DCCT (1983-1993) a tenté de recalculer un TIR moyen par patient sur la durée de l'étude, dérivé des profils glycémiques sur 24h en 7 points que faisaient les patients une fois tous les 3 mois tout au long de l'étude, pour le corréler à la survenue des complications (TIR_{DCCT} = moyenne des pourcentages de valeurs entre 70 et 180mg/dl sur le profil en 7 points)(1). La fréquence d'apparition ou de développement d'une rétinopathie et d'une microalbuminurie était croissante, plus le TIRDCCT diminuait: 5% des patients des patients avec un $TIR_{DCCT} > 70\%$ avaient développé ou aggravé une rétinopathie contre 35% des patients avec un TIR_{DCCT} entre 20 et 30%. De même, la microalbuminurie se développait chez 3% des patients avec un $TIR_{DCCT} > 70\%$ contre 17% des patients avec un TIR_{DCCT} entre 20 et 30%. Finalement, dans cette analyse, une réduction de 10% de TIR_{DCCT} s'accompagnait d'une augmentation de 64% (51-78) du risque de développement ou d'aggravation d'une rétinopathie et d'une augmentation de 40% (25-56%) du risque de développement d'une microalbuminurie.

Une étude récente rétrospective publiée en 2020 chez des 866 patients porteurs d'un DT2 disposant d'une MCG d'une durée de 3 à 6 jours retrouvait également une association entre microalbuminurie et TIR(12). Un lien entre TIR et neuropathie a également été rapporté(9).

Le niveau de preuve est bien sûr plus faible avec le TIR puisque nous ne disposons pas d'études prospectives ayant réalisé des enregistrements MCG et un suivi de l'incidence des complications. Cependant, des études de plus en plus nombreuses retrouvent une association entre TIR et prévalence des complications et la relecture de l'étude DCCT, bien que basée sur un TIR en 7 points sur 24h, semble bien confirmer la pertinence du TIR comme indicateur de l'incidence des complications.

HBA1C ET TIR SONT-ILS DES INDICATEURS D'HYPOGLYCÉMIE ?

L'étude DCCT avait posé comme dogme que la prévention des complications par l'obtention d'une HbA1c à moins de 7% passait inévitablement par l'augmentation des événements hypoglycémiques(2). Il est clair maintenant que la survenue d'hypoglycémies répétées ou sévères a des conséquences graves: augmentation de la mortalité, de la morbidité avec des conséquences sociales majeures, altération profonde de la qualité de vie, coût sociétal important. Même si l'arrivée de la MCG en temps réel a permis de faire tomber ce dogme (plus on scanne, plus l'HbA1c ET les hypoglycémies diminuent (13)), l'absence de survenue d'hypoglycémie reste un objectif majeur de la prise en charge des patients vivants avec un diabète, et c'est finalement ce qui rend la situation délicate: il faut réduire au maximum les complications en normalisant la glycémie mais ne pas induire d'hypoglycémies.

Or, l'HbA1c reflète mal les hypoglycémies. En comparant rétrospectivement l'HbA1c avec des données de MCG de 530 patients adultes inclus dans 4 essais randomisés, Hirsch a montré que la corrélation entre HbA1c et TBR était faible, aussi bien pour le TBR < 70 mg/dl (Figure 1a) que pour le TBR < 54 mg/dl(14). Les mêmes résultats ont été retrouvés dans

une population pédiatrique italienne (15). Ces données récentes viennent confirmer les données plus anciennes, chez 7012 participants au T1D Exchange Clinic Registry sur les hypoglycémies sévères qui montraient que, contrairement aux acido-cétoses qui survenaient d'autant plus fréquemment que l'HbA1c était élevée, la fréquence des hypoglycémies sévères était peu différente entre les différents niveaux d'HbA1c et similaires aussi bien pour des HbA1c à moins de 7 % que à plus de 8 % (Figure 1b) (16).

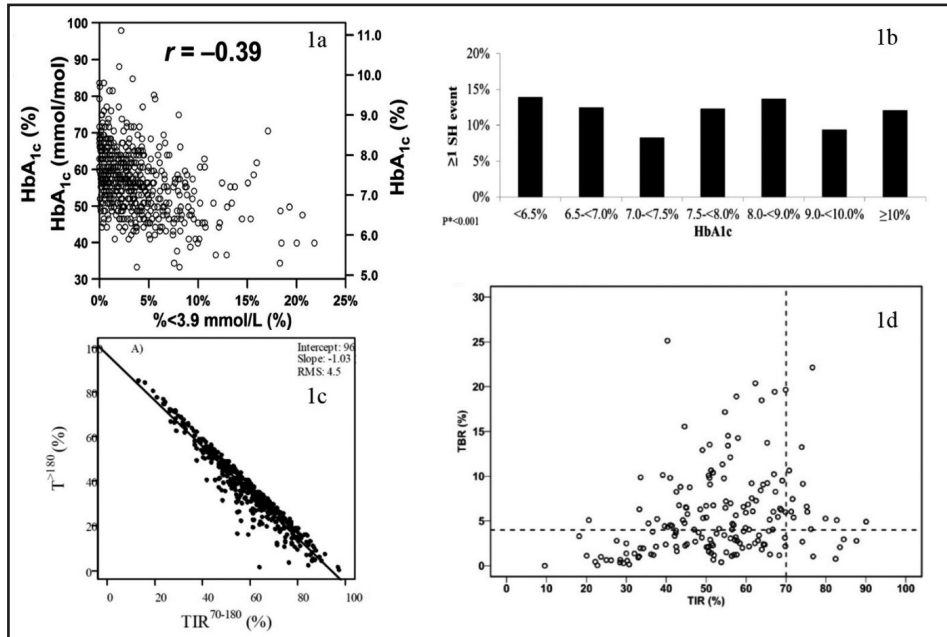


Figure 1. - HbA1c, TIR et hypoglycémies.

1a: Relation entre HbA1c et TBR < 70 d'après Hirsch *et al* (14), 1b: Survenue d'hypoglycémies sévères en fonction des catégories d'HbA1c dans le T1D Exchange Registry (16), 1c: Relation entre l'hyperglycémie (TAR > 180) et le TIR montrant que le TIR est très représentatif du TAR > 180 d'après Beck *et al* (17), 1d: Relation entre TBR < 70 et TIR d'après Hansen *et al* (18).

Le TIR reflète également mal les hypoglycémies: il reflète le temps dans la cible mais ne donne pas de renseignement sur la répartition du temps en dehors de la cible entre le TAR et le TBR. Cependant, comme le TBR est en général faible, la grande majorité du temps en dehors de la cible est représentée par le $TAR_{>180}$. Le travail de Beck (17), d'après une population de patients issus de 4 études randomisées ayant utilisé une MCG a montré que le TIR était parfaitement corrélé au $TAR_{>180}$ car le $TBR_{<70}$ avait une médiane à 3,2 %, les 96,8 % restant étant forcément partagés entre le TIR et le $TAR_{>180}$. Seuls les quelques patients avec un TBR important déviaient de la courbe de corrélation (Figure 1c). Le TAR est donc très bien corrélé au TIR mais pas le TBR. Dans une étude réalisée chez 169 patients porteurs d'un DT1, Hansen a montré une très mauvaise corrélation entre le TBR et le TIR (18) (Figure 1d).

Un autre élément prouvant l'inefficacité de l'HbA1c et du TIR à évaluer le risque hypoglycémique est apporté par l'étude randomisée REPLACE ayant équipé des patients porteurs d'un DT2 sous basal/bolus d'un système FreeStyle Libre (19). Ni l'HbA1c, ni le

TIR n'étaient significativement différents entre les 2 bras en fin d'étude, mais le TBR < 70 était réduit en moyenne de 43 % (-30 minutes par jour) et le TBR < 54 de 53 % (-13 minutes par jour).

HbA1c ET TIR SONT-ILS DES REFLETS DE LA GLYCÉMIE MOYENNE ?

Corrélation HbA1c et glycémie moyenne

Avant même l'apparition de la MCG, la question de la corrélation entre l'HbA1c et la glycémie moyenne était déjà au centre des débats. Ce besoin de corréler l'HbA1c et la glycémie moyenne s'explique par le fait que le principal moyen d'action sur le diabète pour éviter les complications reste l'amélioration du contrôle glycémique. C'est donc en termes de glycémie que le patient raisonne puisque c'est à ce paramètre qu'il est confronté quotidiennement pour influencer son dosage d'HbA1c. Afin d'atteindre l'objectif d'HbA1c, il est donc important que cet objectif soit traduit en glycémie afin de pouvoir donner au patient une cible précise dans son quotidien. D'ailleurs, l'intérêt éducatif de la glycémie capillaire chez des patients non insulinés est bien connu et des études avec l'utilisation de la MCG en temps réel chez ces patients commencent à démontrer également un bénéfice sur l'HbA1c(20).

La première équation entre HbA1c et glycémie moyenne a été proposée par Rohlfing à partir de l'étude DCCT et du profil en 7 points sur 24h tous les 3 mois(8), puis revue en 2008 dans l'étude ADAG par Nathan *et al* (21) chez 507 patients d'après un taux de glucose moyen obtenu lors d'une MCG de 24-48h par mois et de glycémies capillaires. Il appelle eA1c la valeur attendue de l'HbA1c d'après la moyenne glycémique. De façon récente, l'eA1c a laissé la place au Glucose Management Indicator GMI(22), l'équation étant été revue par Bergenstal en 2018 sur la base de taux de glucose moyens déterminés sur au moins 4 semaines de MCG.

Il ressort de ces équations que l'HbA1c est très bien corrélée au glucose moyen, mais, malgré l'affinement de la formule avec la plus grande représentativité des données glycémiques sur la période, la disparité interindividuelle persiste (*Figure 2a*): pour une HbA1c mesurée à 7 %, l'intervalle de confiance à 95 % à moyenne varie entre 128 et 190 mg/dl, il varie entre 155 et 210 mg/dl pour une HbA1c à 8 % pouvant donc correspondre chez

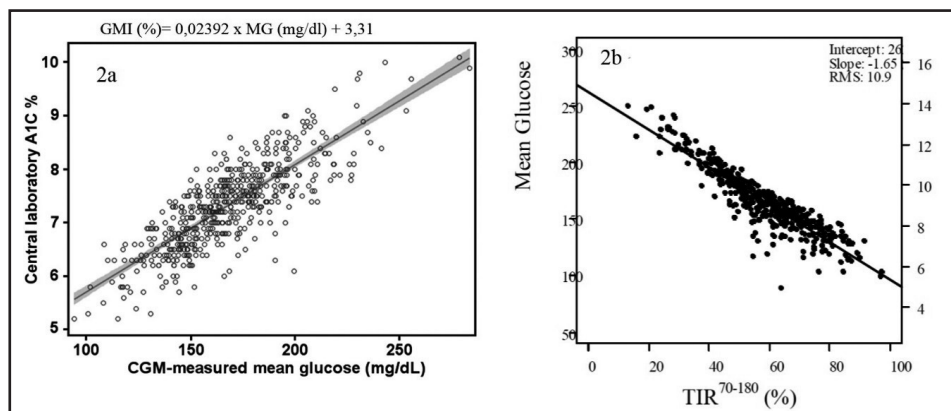


Figure 2. - Relations entre taux de glucose moyen et HbA1c (2a) d'après Bergenstal *et al* (22) et entre taux de glucose moyen et TIR (2b) d'après Beck *et al* (17)

d'autres patients à une HbA1c variable entre 7 et 8,5 % (22). La situation de discordance est par ailleurs fréquente puisque 28 % des couples de valeurs de l'étude de Bergenstal avait plus de 0,5 % de différence entre GMI et HbA1c, 12 % plus de 0,7 % mais seulement 3 % plus de 1 %. Le *Tableau 1* indique le pourcentage de risque d'avoir une HbA1c dans l'intervalle indiqué en fonction du GMI : pour une valeur de glucose moyen de 180 mg/dl par exemple, le GMI indiqué sur le rapport de MCG sera de 7,6 % mais l'HbA1c mesurée n'aura que 19 % de chance d'être entre 7,5 et 7,7 %, 49 % d'être entre 7,3 et 7,9 % et 81 % entre 7 et 8,2 %, ce qui veut dire que finalement 19 % des patients qui ont un GMI à 7,6 % auront une HbA1c mesurée à moins de 7 % ou plus de 8,2 % (23).

Tableau 1. - **Relation entre glucose moyen et GMI et probabilité que l'HbA1c mesurée soit dans l'intervalle indiqué**, d'après (22, 23)

Glucose moyen (mg/dl)	GMI (%)	Probabilité de l'intervalle attendu d'HbA1c			
		97 %	81 %	49 %	19 %
80	5,2	4,2 - 6,2	4,6 - 5,8	4,9 - 5,5	5,1 - 5,3
100	5,7	4,7 - 6,7	5,1 - 6,3	5,4 - 6,0	5,6 - 5,8
120	6,2	5,2 - 7,2	5,6 - 6,8	5,9 - 6,5	6,1 - 6,3
140	6,7	5,7 - 7,7	6,1 - 7,3	6,4 - 7,0	6,6 - 6,8
150	6,9	5,9 - 7,9	6,3 - 7,5	6,6 - 7,2	6,8 - 7,0
160	7,1	6,1 - 8,1	6,5 - 7,7	6,8 - 7,4	7,0 - 7,2
180	7,6	6,6 - 8,6	7,0 - 8,2	7,3 - 7,9	7,5 - 7,7
200	8,1	7,1 - 9,1	7,5 - 8,7	7,8 - 8,4	8,0 - 8,2
220	8,6	7,6 - 9,6	8,0 - 9,2	8,3 - 8,9	8,5 - 8,7
240	9,1	8,1 - 10,1	8,5 - 9,7	8,8 - 9,4	9,0 - 9,2
260	9,5	8,5 - 10,5	8,9 - 10,1	9,2 - 9,8	9,2 - 9,6
280	10,0	9,0 - 11,0	9,4 - 10,6	9,7 - 10,3	9,9 - 10,1
300	10,5	9,5 - 11,5	9,9 - 11,1	10,2 - 10,8	10,4 - 10,6
320	11,0	10,0 - 12,0	10,4 - 11,6	10,7 - 11,3	10,9 - 11,1

Il a par ailleurs été démontré que cette variation était bien inter-individuelle avec une faible variation intra-individuelle, la différence d'HbA1c étant souvent reproductible dans le temps chez un même patient (18).

L'HbA1c est donc bien corrélée à la glycémie moyenne à l'échelon populationnel mais avec une grande variation inter-individuelle posant la question de son interprétation chez un patient donné en cas de discordance à la moyenne.

Quelles sont les causes de discordances HbA1c-GMI ?

L'âge moyen des GR

L'effet de la durée de vie des GR sur l'HbA1c, ou plus précisément l'âge moyen des GR au moment du dosage, est bien connu des cliniciens en cas d'hémolyse ou de régénération d'une anémie dans les suites d'un traitement par fer IV par exemple, où il n'est pas surprenant d'observer des différences majeures entre le GMI et l'HbA1c, beaucoup plus basse. Cependant, il est fréquent que malgré un bilan parfois poussé (NFS, LDH, haptoglobine,

réticulocytes, électrophorèse de l'hémoglobine, ferritine...) aucune étiologie ne peut être mise en évidence. Cohen *et al* en 2008 a étudié la durée de vie réelle des GR chez 12 individus en leur re-transfusant des GR autologues marqués à la biotine, et en réalisant ensuite des prélèvements sanguins réguliers sur 3 mois(4). Il montre que l'âge moyen des GR circulants à un instant t peut varier de 38 à 60 jours, soit une variation de 20% autour de la moyenne. Il mesure l'HbA1c uniquement sur les GR marqués, montre qu'elle augmente au cours du temps avec le vieillissement de ces GR, et définit pour chaque individu une courbe linéaire dont la pente représente le taux de glycation. En utilisant ensuite le taux moyen de glycation, il estime ainsi qu'entre 2 patients dont l'âge moyen des GR varie entre 38 et 60 jours, la différence d'HbA1c pourrait être plus élevée de 32% pour un âge moyen de 60 jours, soit +2% pour une HbA1c à 7%.

En dehors des situations pathologies évidentes (transfusion, traitement par fer, hémorragie, hémolyse franche...), il est difficile d'apprécier l'impact de l'âge moyen des GR sur la différence GMI/HbA1c et le lien reste aujourd'hui assez flou et le débat ouvert. Il est possible que pour un individu donné une modification de l'âge moyen puisse expliquer une grande différence sans que l'on puisse estimer son impact sur les discordances à l'échelle populationnelle(24).

Une glycation plus importante

En 1982, Higgins *et al* comparait, sur des échantillons sanguins de différentes espèces, l'HbA1c avec les valeurs de glucose plasmatique et intra-érythrocytaire. Il montre une hétérogénéité dans le rapport cellule/plasma (reflet de la captation cellulaire du glucose par le GR) suivant les espèces: 67% chez l'homme contre 34% chez le chien et 3,8% chez le cochon, très corrélée à la fraction glyquée de l'hémoglobine, plus élevée chez l'homme et quasiment nulle chez le cochon(25). L'entrée de glucose dans le GR se fait surtout de manière passive par le transporteur GLUT1 exprimé fortement à la membrane des GR. Somogyi avait déjà identifié en 1928 que le ratio de la concentration intra-érythrocytaire de glucose avec le sérum était d'environ 0,77 mais pouvait varier entre 0,66 et 0,95 (26). Higgins retrouve un ratio à 0,67 +/- 14 (25). Le concept de faibles et forts « glyqueurs » émerge en 1990 quand Yudkin compare les résultats d'HbA1c de 223 personnes non diabétiques avec une HGPO, et observe que l'HGPO n'explique que 30% de la variance d'HbA1c(27). La même équipe anglaise étudie ensuite le ratio intra-érythrocytaire de glucose chez 5 patients faibles glyqueurs et 7 forts glyqueurs, et retrouve un ratio très significativement plus faible chez les faibles glyqueurs (0,77 +/-0,12) que les forts glyqueurs (0,94 +/-0,13, $p < 0,0001$) (28).

La mesure de la captation du glucose étant difficile à réaliser à grande échelle, il est actuellement impossible de savoir si l'augmentation de la captation cellulaire du glucose concerne uniquement le GR, et donc l'HbA1c, ou si elle impacte toutes les cellules, et donc le risque de complications. Cependant, les complications microangiopathiques, spécifiques au diabète, surviennent préférentiellement dans des tissus exprimant le GLUT1, et il est donc probable que les patients ayant un fort ratio intra-érythrocytaire de glucose, l'ait également dans les autres cellules, en particulier endothéliales, à l'origine d'une glycation élevée également dans ces tissus.

D'autres paramètres que le taux de pénétration du glucose peuvent également influencer la réaction de glycation pour une même exposition à l'hyperglycémie. De grandes études d'association de génome ont pu mettre en évidence des niveaux d'HbA1c différents suivants des polymorphismes géniques de gènes touchant différentes étapes de la glycation (29). Il a,

par exemple, été montré que les patients présentant un déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase ont tendance à avoir des HbA1c plus basses. La capacité de « déglycation » des protéines peut varier: il a été décrit qu'une enzyme, la fructosamine 3 kinase, était capable de réverser la glycation dans les cellules lorsqu'elle est encore au stade intermédiaire des produits d'Amadori (30).

Le concept des patients forts ou faibles « glyqueurs »

En 2004, une étude issue de la population du DCCT (1 profil glycémique en 7 points vs HbA1c) sépare les patients en 3 groupes selon leur tertile d'Index de Glycation de l'Hémoglobine (IGH), défini comme la différence entre HbA1c et glycémie moyenne: IGH élevé (> 0,42 %), IGH modéré (0,38-0,42 %) et IGH bas (< 0,38 %). Il détermine ensuite l'incidence des complications dans ces 3 groupes (31). Le risque de survenue ou de progression d'une rétinopathie après 7 ans de suivi était 3 fois plus élevé dans le groupe IGH élevé (30 %) versus IGH modéré (20 %) ou bas (9 %) (Figure 2a). Le risque de développement (> 100 mg/24 h) ou de progression (> 300 mg/24 h) d'une macro-albuminurie était également plus fréquent (6 % vs 2 % vs 1 %) (Figure 2b). Les auteurs ont ensuite cherché à analyser l'impact du niveau glycémique dans deux sous-groupes de patients (1^{er} tertile de glycémie moyenne vs 3^{ème} tertile). La différence de survenue de rétinopathie était bien plus importante dans le sous-groupe des patients bien équilibrés où un IGH élevé augmentait considérablement le risque de développer une rétinopathie comparativement à un IGH bas (30 % vs 2-4 % dans les 2 autres groupes d'IGH) (Figure 2c). Le sur-risque restait également présent chez les patients les moins bien équilibrés (Figure 2d: 35 % vs 23 % (IGH modéré) et 7 % (IGH bas)). Ces résultats laissent donc supposer qu'en cas de discordance importante entre glucose moyen et HbA1c, la physiopathologie la plus probable est bien une augmentation de la glycation à l'origine d'un sur-risque de complications et que l'HbA1c reste ici le marqueur le plus fiable du risque de complications.

Un argument supplémentaire allant dans le sens du concept de l'existence de forts glyqueurs est apporté par l'étude des populations d'origine africaine. Les études sont unanimes sur le fait que les patients d'origine africaine ont un IGH plus élevé: pour une même glycémie moyenne, leur HbA1c moyenne était plus élevée de 0,4 % (0,2-0,6) (32). Il a été également démontré que ces patients sont plus souvent traités pour des hypoglycémies sévères pour des niveaux d'HbA1c similaires (33), conséquences d'un sur-traitement guidé par l'HbA1c mesurée. Leur taux de complications semble cependant rester proportionnel à l'HbA1c mesurée (34), allant dans le sens d'une plus forte glycation dans ces populations.

Le dernier argument de l'existence de patients forts glyqueurs est apporté par plusieurs études montrant un sur-risque d'hypoglycémie dans cette situation, facilement repérable chez des patients porteurs d'une MCG au long cours (35) mais plus délicat à identifier chez des patients atteints d'un DT2 sous insuline basale seule ou sulfamides sans MCG. Dans une analyse post hoc de l'étude ACCORD porteurs d'un DT2, un IGH élevé, calculé sur la différence entre HbA1c mesurée et estimée d'après la glycémie veineuse à jeun, était associé à un sur-risque d'hypoglycémies chez les patients avec un IGH élevé quel que soit le groupe de randomisation (36).

Que faire en cas de discordance GMI/HbA1c chez un patient ?

L'étude du rapport entre glycémie moyenne et HbA1c a permis de mettre en évidence de nombreuses situations de discordances, avec des IGH élevés ou négatifs pouvant

correspondre soit à un âge moyen des GR différents ou un variant de l'hémoglobine n'impactant donc pas le risque de complications, soit à une glycation plus ou importante pour une même glycémie moyenne, alors en lien avec le risque de complications à long terme. Le *Tableau 2* résume les différentes circonstances cliniques pouvant être associées à ces situations de discordance.

Tableau 2. - **Exemples de situations pouvant expliquer une discordance HbA1c / GMI**, d'après (23, 24, 49)

	HbA1c > GMI = IGH élevé	HbA1c < GMI = IGH négatif
Pathologies isolées du GR	<ul style="list-style-type: none"> ↘ érythroïèse : carence en fer, âge, autres anémies, médicaments ↗ âge moyen des GR : splénectomie Hémoglobinopathies : thalassémies (HbH, HbF) 	<ul style="list-style-type: none"> ↗ érythroïèse : traitement par fer, EPO, hémorragie récente, grossesse, haute altitude ↘ âge moyen des GR : splénomégalie, hémolyse, insuffisance hépatique, IRC, médicaments (anti-HIV) Hémoglobinopathies : HbS, HbC, HbD
Modification de la glycation en général	<ul style="list-style-type: none"> IRC Sujets d'origine africaine Inflammation chronique Génétique 	<ul style="list-style-type: none"> Aspirine forte dose, vitamine C, vitamine E Génétique

Ainsi, de façon contre-intuitive, il a été démontré qu'une carence en fer s'accompagnait plutôt d'une diminution de l'érythroïèse et d'un allongement de la durée de vie des GR allant dans le sens d'une HbA1c faussement élevée, en passant dans une étude récente de 5,4 à 5,7% chez les femmes qui avaient des marqueurs ferriques dans le sens d'une carence (37).

Le cas particulier des thalassémies mineures ou du trait thalassémique est à soulever. Cette situation doit être évoquée en cas de discordance, quel que soit le sens, et surtout de l'observation d'une microcytose alors même que l'électrophorèse de l'hémoglobine peut s'avérer normale.

L'insuffisance rénale sévère est une situation où plusieurs facteurs de discordance sont impliqués : l'érythroïèse est variable ainsi que la durée de vie des GR (carence en fer, vitamine B12, carence en EPO, puis traitement par EPO et fer, hémolyse en hémodialyse) et l'hémoglobine carbamylée par l'urée peut interférer avec le dosage de l'HbA1c. Une étude prospective publiée en 2020 chez 104 patients porteurs d'un DT2 (hors dialyse) montrait une relation qui restait correcte entre GMI et HbA1c jusqu'à 30 ml/min ($r=0,91$) mais qui s'altérait en dessous de 30 ml/min ($r=0,61$) (38). Dans cette étude l'IGH était plutôt négatif (= sous-estimation de l'HbA1c mesurée) en dessous de 30 ml/min alors qu'une étude rétrospective franco-belge récente retrouvait plutôt une HbA1c mesurée plus élevée (8,2%) que le GMI (7,52%) chez des patients avec un débit de filtration glomérulaire moyen à 37,7 ml/min +/- 16 (39).

Cependant, dans la majorité des cas, en l'absence de tests permettant d'évaluer facilement l'âge moyen des GR ou la pénétration intra-cellulaire du glucose, il est impossible de savoir si la différence observée est en lien avec une glycation modifiée et donc les complications, ou un âge moyen des GR différent, donc sans lien avec les complications.

Cette variation inter-individuelle importante de la relation entre HbA1c et GMI, pose la question de l'interprétation à lui donner (22):

- Le principe de précaution exige que, devant un IGH élevé, c'est l'HbA1c qui doit être prise en compte pour évaluer le risque de complications, bien que les paramètres glycémiques soient meilleurs, en étant très vigilant au fait de ne pas surtraiter pour ne pas induire d'hypoglycémies et de ne pas juger les actions du patient sur sa maladie par son taux d'HbA1c mais plutôt directement sur ses paramètres glycémiques.
- À l'inverse, devant un IGH bas, bien que l'HbA1c soit rassurante, il convient de ne pas banaliser la situation glycémique mais plutôt d'optimiser l'équilibre glycémique et de le rapprocher le plus possible de la cible glycémique indiquée par le TIR qui est donc considéré, dans le doute, comme reflétant le mieux le risque de complications.

Corrélation TIR et glycémie moyenne

Le TIR est très logiquement bien corrélé à la glycémie moyenne et n'est pas impacté par des paramètres non glycémiques (17). Mais si la relation entre TIR et glucose moyen est excellente, elle n'est cependant pas parfaite (Figure 2b). En effet, pour un même TIR, la moyenne glycémique peut varier en fonction des valeurs à l'intérieur du TIR : plus proche de 70 mg/dl ou plus de 180 mg/dl. Elle peut varier également en fonction de l'importance des glycémies dans le TAR et dans une moindre mesure en fonction du TBR.

EST-CE QUE TIR ET L'HBA1C SONT CORRÉLÉS ?

Si la question est de savoir si le TIR doit remplacer l'HbA1c, il est important d'étudier la relation directe entre ces 2 paramètres. Bien qu'il ne représente pas la glycation, les études ont montré une bonne corrélation entre le TIR et l'HbA1c. Beck *et al* a analysé la relation entre les paramètres de MCG et l'HbA1c dans une population de 545 patients porteurs d'un DT1 issue de 4 études randomisées disposant d'une MCG (médiane de 26 jours) et d'un dosage d'HbA1c (17). Il retrouve une corrélation négative significative entre le TIR et l'HbA1c à l'échelle de toute la population, mais avec une dispersion assez importante, de façon similaire à ce qui avait déjà été observé entre l'HbA1c et la glycémie moyenne (Figure 3a). En utilisant la droite de régression calculée sur la population entière, il en déduit qu'un TIR de 70% correspond à une HbA1c moyenne de 7%. Cette étude a permis de fixer l'objectif de 70%, correspondant en moyenne à une HbA1c de 7% (6). Dans une méta-analyse réalisée sur 18 études chez 1 131 patients (majoritairement porteurs d'un DT1) (40), Vigersky retrouve une correspondance assez proche : 70% de TIR correspondait à une HbA1c de 6,7% et chaque incrément de 10% de TIR était associé à une modification de

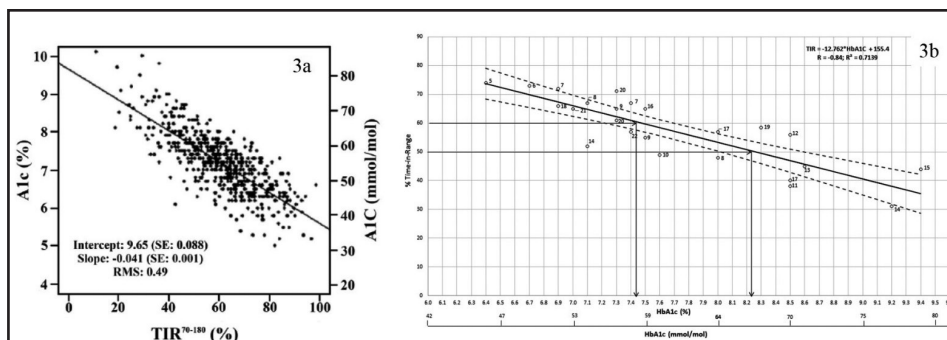


Figure 3. - Relation entre HbA1c et TIR d'après Beck *et al* (3a) (17) et Vigersky (3b) (40)

l'HbA1c de 0,8 %, soit un gain de 0,5 % d'HbA1c pour une moyenne de 1 h 30 supplémentaire passée dans la cible sur 24h (= + 6 % de TIR) (Figure 3b). Le Tableau 3 donne la correspondance moyenne entre HbA1c et TIR retrouvée par Vigersky.

Tableau 3. - **Correspondance moyenne entre TIR et HbA1c proposée par Vigersky et al (40)**

TIR (%)	HbA1c (%)
0	12,1
10	11,4
20	10,6
30	9,8
40	9,0
50	8,3
60	7,5
70	6,7
80	5,9
90	5,1
100	4,3

Ces études retrouvent cependant, comme pour la relation HbA1c-glycémie moyenne une variation interindividuelle importante. Si un TIR de 70 % correspond en moyenne à une HbA1c de 7 %, l'intervalle de confiance à 95 % à la moyenne est entre 5,6 % et 8,3 %, ce qui veut dire que, pour un patient donné avec un TIR de 70 %, il y a 95 % de chance que son HbA1c se situe entre 5,6 % et 8,3 %. Inversement, pour une HbA1c mesurée à 7 %, 95 % des patients auront un TIR dans la fourchette 44-84 % (17). Hirsch, sur une population très proche de l'étude de Beck, retrouve également ce chevauchement possible entre différents niveaux d'HbA1c et de TIR(14). Vigersky retrouve également cette variabilité (40): si pour un incrément de 10 % de TIR, l'augmentation d'HbA1c attendue est de 0,8 % en moyenne, l'intervalle de confiance de ce gain est situé entre -0,35 et + 1,21.

Il apparaît donc clairement, qu'il existe bien une corrélation statistique entre TIR et HbA1c, tous deux corrélés à la survenue de complications, faisant du TIR un marqueur valable à la fois de l'équilibre glycémique et des complications tout aussi intéressant que l'HbA1c à l'échelle populationnelle. À l'échelle individuelle, la variabilité observée entre les patients déjà observée entre HbA1c et glycémie moyenne renvoie surtout à la variabilité de l'HbA1c en raison de facteurs non glycémiques (Cf supra) et dans une bien moindre mesure à la variabilité du TIR pouvant refléter différents niveaux d'hyperglycémie.

LE TIR EST-IL SENSIBLE QUE L'HBA1C POUR REFLÉTER UNE MODIFICATION DE LA SITUATION GLYCÉMIQUE ?

Si l'on décide de remplacer l'HbA1c par le TIR comme critère principal de jugement, il est intéressant de savoir le TIR est en mesure de montrer des différences significatives et pertinentes cliniquement que l'HbA1c ne pourrait pas démontrer.

Le TIR est plus sensible à des modifications rapides de l'état glycémique

Le TIR a l'avantage de pouvoir être évalué de façon fiable et pertinente sur 14 jours(41) et il n'est donc pas nécessaire d'attendre 3 mois pour voir une différence significative sur

l'équilibre glycémique. Cet aspect est très intéressant en pratique clinique pour observer l'efficacité de différentes actions, le patient pouvant tester un comportement sur un temps très court pour en étudier le bénéfice. C'est également intéressant dans la recherche clinique où il n'est plus forcément utile d'attendre 3 ou 6 mois pour juger du critère principal ou pour montrer la rapidité d'efficacité d'une action sur le diabète.

Le TIR est plus sensible que l'HbA1c surtout pour des HbA1c peu élevées

En 2016, l'étude IN CONTROL en cross over (2 périodes de 16 semaines) réalisée chez 52 patients porteurs d'un DT1 présentant un non ressenti des hypoglycémies a étudié l'intérêt d'une MCG en temps réel versus glycémies capillaires (42). Le critère principal était le TIR, et le nombre de patients calculés pour montrer une différence de 1,5 h (soit 6,25 % de TIR) avec une SD de 3,5 h. Bien que le TIR soit significativement amélioré dans cette étude (65 % vs 55,4 %, soit un gain de 9,6 % = 2 h 20), de même que la glycémie moyenne, le TAR et le TBR, et même les hypoglycémies sévères, l'HbA1c n'était pas différente, équivalente dans les 2 groupes à 7,3 % (7,1-7,5).

L'étude IMPACT, publiée la même année et réalisée chez des patients porteurs d'un DT1 bien équilibrés (HbA1c < 7,5 %), a étudié l'impact d'une mesure flash du glucose versus glycémies capillaires classique pendant 6 mois (43). Le critère principal était le TBR, amélioré dans le groupe intervention à 2 h contre 3 h 16 dans le groupe contrôle. L'HbA1c n'était pas différente (6,94 vs 6,95 %) et avait même légèrement augmenté au cours de l'étude dans les 2 groupes. Le TIR était cependant statistiquement amélioré : 65,8 % vs 60,1 % ($p = 0,0006$), de même que le TAR > 250. La différence de glycémie moyenne n'était pas significative et même légèrement plus élevée dans le groupe intervention, laissant supposer que les patients avaient moins de TBR, moins de TAR > 250 mais un TAR > 180 légèrement plus important ou une glycémie plus haute dans le TIR.

Un autre exemple est apporté par l'étude CONCEPTT chez les patientes enceintes atteintes de DT1 randomisées CGM ou surveillance classique. Le critère principal était, cette fois-ci l'HbA1c moyenne à 24 semaines, qui était assez peu améliorée même si la différence atteignait la significativité : 6,23 % (0,53) vs 6,4 % (0,68), $p = 0,027$. L'amélioration du TIR₆₄₋₁₄₀ était cependant bien plus évidente : 68 % (13) vs 61 % (15), $p = 0,0034$ avec également moins de TAR > 140. Helen Murphy pointe d'ailleurs l'importance de 5 % de TIR (« Every 5 % time in range matters ») sur le critère dur d'évènement foeto-maternels (44).

Le TIR semble donc plus sensible que l'HbA1c pour démontrer une différence statistiquement significative et néanmoins pertinente cliniquement, surtout lorsque les HbA1c de départ ne sont pas très élevées, ce qui est de plus en plus le cas avec l'amélioration progressive de la prise en charge du diabète.

HBA1C OU TIR : CAS PARTICULIER DE LA GROSSESSE

L'HbA1c pendant la grossesse

Il est connu que l'HbA1c est modifiée en cours de grossesse. Une étude publiée en 2004 chez des femmes enceintes sans diabète montre une réduction de l'HbA1c : 5,5 % +/- 0,4 chez les femmes hors grossesse, 5,1 % +/- 0,3 en début de grossesse et 5,0 % +/- 0,3 en fin de grossesse (45). Cette réduction peut s'expliquer par une réduction glycémique mais aussi par une réduction de l'âge moyen des GR par une érythropoïèse majorée. En 2007, une étude

prospective chez des patientes porteuses d'un DT1 compare la moyenne des glycémies capillaires sur 3 mois avec l'HbA1c, avant, et au 3^{ème} trimestre de grossesse (T3)(46). La droite de régression entre la glycémie moyenne et l'HbA1c chez les femmes enceintes au T3 était décalée vers le bas, allant dans le sens d'une HbA1c mesurée plus basse pour une même moyenne glycémique, en moyenne d'environ 0,3 à 0,4%, avec cependant une plus grande dispersion individuelle autour de la droite. En 2017, Law *et al* compare les données de MCG sur des périodes de 5 à 7 jours avec l'HbA1c mesurée dans un délai d'une semaine avant ou après le recueil MCG chez 117 femmes enceintes et porteuses d'un diabète(47). De façon surprenante, il retrouve une courbe de corrélation plus plate comparativement à celle de l'étude ADAG : l'HbA1c avait tendance à être plus basse qu'attendue par la formule de l'eA1c pour des HbA1c < 6% (sous-estimation) mais plutôt plus élevée qu'attendue à partir de 7% d'HbA1c (surestimation) : une glycémie moyenne à 131 mg/dl correspondait à une HbA1c mesurée à 7% contre 154 mg/dl dans l'étude ADAG). La variation interindividuelle de l'HbA1c en fonction de la glycémie moyenne était là aussi importante, rendant l'interprétation individuelle compliquée, et met en avant l'intérêt de la MCG : fiable, plus informative sur le contrôle glycémique, et plus apte à mettre en évidence des changements récents de l'équilibre métabolique. La grossesse est donc une situation particulière où la discordance observée entre HbA1c et GMI est plus fréquente et sa signification sur les critères durs de morbi-mortalité materno-foetaux est importante à connaître. En effet, la glycation maternelle en cours de gestation ne participe pas majoritairement à la morbi-mortalité, alors que la glycémie a un effet pathologique direct, en particulier sur les complications fœtales.

Relation HbA1c et TIR avec les événements foeto-maternels

Une analyse pré-spécifiée de l'étude randomisée CONCEPTT, réalisée chez des patientes porteuses d'un DT1 étudiant l'intérêt de la MCG en temps réel contre la surveillance capillaire classique, s'est intéressée à la performance prédictive des marqueurs de MCG (glucose moyen, temps dans la cible, en hypo- et en hyperglycémie), et de diverses fractions glyquées dont l'HbA1c, sur les complications foeto-maternelles(48). Il ressort que l'HbA1c reste très corrélée aux complications, tout autant que la moyenne glycémique et le temps en hyperglycémie, et bien mieux que le TIR, car on peut avoir un même TIR avec cependant une moyenne différente selon les valeurs à l'intérieur du TIR et l'importance des valeurs dans le TAR.

La situation de la grossesse est peut-être la seule situation où la glycation n'est pas le phénomène à l'origine des événements et où des marqueurs directs de l'équilibre glycémique sont plus intéressants. Cependant, le TIR seul n'est pas très prédictif des événements et il est important de le balancer avec la glycémie moyenne et le TAR, toutes ces variables étant fournies avec le TIR.

ALORS FINALEMENT : HBA1C OU TIR ?

Nous avons vu que la réflexion est différente suivant que l'on raisonne à l'échelle populationnelle pour la recherche clinique par exemple, ou individuelle dans le cadre du colloque singulier. Le *tableau 4* résume les différentes caractéristiques de l'HbA1c et du TIR.

Pour la recherche clinique ou les études épidémiologiques, HbA1c et TIR sont tous deux de bons marqueurs du risque de complications, même si le niveau de preuve avec le TIR doit encore s'améliorer, et reflètent bien l'exposition à l'hyperglycémie mais moins bien

Tableau 4. - **Résumé des différentes caractéristiques de l'HbA1c et du TIR**

	HbA1c	TIR 70-180mg/dl
Définition	% de la fraction glyquée de l'hémoglobine sur l'hémoglobine totale	Temps moyen passé dans l'intervalle 70-180 mg/dl (exprimé en unité de temps sur 24h ou en % de temps)
Paramètres physiologiques évalués	Exposition à l'hyperglycémie et glycation de l'hémoglobine sur les 3 derniers mois	Glucose entre 70-180mg/dl sur la période évaluée
Conditions de réalisation	Prélèvement sanguin/capillaire Non à jeun	Port d'une MCG >14 jours Récupération des données Validité si > 70% et hors période atypique
Corrélation avec les complications	Bonne très haut niveau de preuve	Oui mais niveau de preuve plus faible
Corrélation avec la glycémie moyenne	Oui mais avec de grandes variations interindividuelles	Oui ++
Corrélation avec les hyperglycémies	Oui mais avec de grandes variations interindividuelles	Oui : très lié au TAR > 180mg/dl mais moins au TAR > 250 mg/dl
Corrélation avec les hypoglycémies	Mauvaise	Mauvaise
Variations inter-individuelles	Variations de la glycation (origine ethnique, génétique)	Non
Faux positifs / négatifs	Altération de la durée de vie des GR, variants de l'hémoglobine Grossesse IRC	Non si recueil bien réalisé
Autres avantages	Identifie les forts ou faibles glyqueurs pour adapter la prise en charge (à condition de disposer AUSSI d'une MCG)	- Résultats faciles à comprendre - Bonne réactivité pour détecter des changements à court terme - Plus sensible que l'HbA1c - Apporte simultanément beaucoup d'autres données permettant de préciser la situation glycémique (TBR, TAR, glucose moyen, variabilités)

l'exposition à l'hypoglycémie. Le TIR permet de mettre en évidence des modifications plus rapides et plus faibles de l'équilibre glycémique, qui sont cependant pertinentes cliniquement. La signification d'une modification de TIR est plus facile à concevoir pour les patients et les soignants qu'une modification d'HbA1c. Il apporte de plus avec lui les autres paramètres déterminés lors de la MCG : glucose moyen, TAR et surtout le TBR non représenté par l'HbA1c et qui fait cependant partie des objectifs prioritaires de la prise en charge des patients. Il serait intéressant d'imaginer pour les essais cliniques un critère composite constitué du TIR et du TBR. Il est à noter cependant que la logistique à mettre en place pour obtenir ces paramètres est plus complexe que pour l'HbA1c.

À l'inverse, en pratique clinique, l'HbA1c semble rester un paramètre important à prendre en compte en raison de l'existence de forts et faibles glyqueurs associés à une modification du risque de complications qu'il est souvent impossible de différencier des patients avec un taux d'HbA1c altéré par un âge moyen des GR différent. Il est donc important d'identifier ces patients : tâche aisée quand ils sont équipés d'une MCG au long cours mais plus complexe par ailleurs. L'intérêt d'une MCG diagnostique à la prise en charge du

diabète par exemple, aurait ici tout son sens. En cas de forte glycation (HbA1c > GMI), l'équilibre glycémique demandera à être optimisé au maximum en étant vigilant aux hypoglycémies, tout en soulignant que l'HbA1c ne reflète pas les actions du patient sur son diabète, et la surveillance des complications devra être régulière. En cas de faible glycation (HbA1c < GMI), c'est donc du TIR qu'il faudra tenir compte pour évaluer le risque de complications. Dans tous les cas, il est certain que la MCG au long cours permet de réduire les dosages d'HbA1c, la différence observée étant souvent conservée chez un même patient. Il serait utile de pouvoir faire la part entre une glycation modifiée ou un rôle de l'âge moyen des GR afin de pouvoir se concentrer sur les véritables forts glyqueurs et utiliser le TIR chez les patients dont l'HbA1c est faussée par l'âge moyen des GR.

**Service d'Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques - Université de Franche-Comté - UMR 1098 - CHU Besançon - Hôpital Minjoz
3 Boulevard Fleming - BESANÇON**

Adresse pour la correspondance : Dr Sophie BOROT, MD, PhD - Service d'Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques - Université de Franche-Comté - UMR 1098 - CHU Besançon - Hôpital Minjoz - 3 Boulevard Fleming - 25030 BESANÇON CEDEX - **E-mail :** sophie.borot@univ-fcomte.fr

ASSESSMENT OF DIABETES CONTROL:
HBA1C OR TIME IN RANGE (TIR)?

by **Sophie BOROT** (Besançon - France)

ABSTRACT

This question is recurrent since continuous glucose monitoring (CGM) has become the reference for glucose self-monitoring in the management of patients living with type 1 diabetes (T1DM). It is also increasing discussion of replacing HbA1c with the TIR 70-180mg/dl as the primary endpoint for assessing therapy efficiency (1).

HbA1c reflects exposure to hyperglycemia but also the hemoglobin glycation, which may be variable between individuals, related to different mean red blood cell (RBC) age, then unrelated to complications, or to different glycation in the RBC but also in other tissues, with impact on the complication risk.

TIR gives the time spent in the target but is also a good reflection of the Time Above Range (TAR) because of the small relative time spent in hypoglycemia. However, TIR does not indicate the distribution of TAR and is not representative of large hyperglycemic excursions.

TIR seems to be well correlated to complication occurrence, even though data would need to be strengthened, and reflects changes in the glycemic situation better than HbA1c. CGM reports provide also other valuable information (TAR, mean glucose, Time Below Range ou TBR), which is particularly useful, especially during pregnancy.

Whereas it seems appropriate to use TIR, or a composite criterion with the TBR, as the primary endpoint for clinical trials or epidemiological studies, HbA1c remains essential in clinical practice, in order to identify patients with significant HbA1c-mean glucose discrepancies, and to individualize their management accordingly.

Key-words: HbA1c, Time In Range, TIR, Hemoglobin Glycation Index (HGI), Continuous Glucose Monitoring (CGM).

BIBLIOGRAPHIE

1. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. mars 2019; **42(3)**: 400-5. -
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. 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*. 30 sept 1993; **329(14)**: 977-86. -
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl*. 12 sept 1998; **352(9131)**: 837-53. -
4. Cohen RM, Franco RS, Khera PK, Smith EP, Lindsell CJ, Ciralo PJ, et al. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c. *Blood*. 15 nov 2008; **112(10)**: 4284-91. -
5. Tahara Y, Shima K. The response of GHb to stepwise plasma glucose change over time in diabetic patients. *Diabetes Care*. sept 1993; **16(9)**: 1313-4. -
6. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. août 2019; **42(8)**: 1593-603. -
7. Shah VN, DuBose SN, Li Z, Beck RW, Peters AL, Weinstock RS, et al. Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy Nondiabetic Participants: A Multicenter Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 oct 2019; **104(10)**: 4356-64. -
8. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. févr 2002; **25(2)**: 275-8. -
9. Yapanis M, James S, Craig ME, O'Neal D, Ekinci EI. Complications of Diabetes and Metrics of Glycemic Management Derived From Continuous Glucose Monitoring. *J Clin Endocrinol Metab*. 17 mai 2022; **107(6)**: e2221-36. -
10. Raj R, Mishra R, Jha N, Joshi V, Correa R, Kern PA. Time in range, as measured by continuous glucose monitor, as a predictor of microvascular complications in type 2 diabetes: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Res Care*. janv 2022; **10(1)**: e002573. -
11. Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. nov 2018; **41(11)**: 2370-6. -
12. Yoo JH, Choi MS, Ahn J, Park SW, Kim Y, Hur KY, et al. Association Between Continuous Glucose Monitoring-Derived Time in Range, Other Core Metrics, and Albuminuria in Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. oct 2020; **22(10)**: 768-76. -
13. Dunn T, Xu D, Hayter G. Evidence of a strong association between frequency of flash glucose monitoring and glucose control measures during real-world usage. 2017; **19(Suppl 1)**: A-12. -
14. Hirsch IB, Welsh JB, Calhoun P, Puhf S, Walker TC, Price DA. Associations between HbA1c and continuous glucose monitoring-derived glycaemic variables. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. déc 2019; **36(12)**: 1637-42. -
15. Piona C, Marigliano M, Mozzillo E, Rosanio F, Zanfardino A, Iafusco D, et al. Relationships between HbA1c and continuous glucose monitoring metrics of glycaemic control and glucose variability in a large cohort of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. juill 2021; **177**: 108933. -
16. Weinstock RS, Xing D, Maahs DM, Michels A, Rickels MR, Peters AL, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2013; **98(8)**: 3411-9. -
17. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol*. juill 2019; **13(4)**: 614-26. -
18. Hansen KW, Bibby BM. Glycemic Metrics Derived From Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring. *J Diabetes Sci Technol*. janv 2022; **16(1)**: 113-9. -
19. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. 20 déc 2016. -
20. Carlson AL, Mullen DM, Bergenstal RM. Clinical Use of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. mai 2017; **19(S2)**: S4-11. -
21. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. août 2008; **31(8)**: 1473-8. -
22. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. nov 2018; **41(11)**: 2275-80. -
23. Gomez-Peralta F, Choudhary P, Cosson E, Irace C, Rami-Merhar B, Seibold A. Understanding the clinical implications of differences between glucose management indicator and glycated haemoglobin. *Diabetes Obes Metab*. avr 2022; **24(4)**: 599-608. -
24. Cohen RM, Franco RS, Smith EP, Higgins JM. When HbA1c and Blood Glucose Do Not Match: How Much Is Determined by Race, by Genetics, by Differences in Mean Red Blood Cell Age? *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mars 2019; **104(3)**: 707-10. -
25. Higgins PJ, Garlick RL, Bunn HF. Glycosylated hemoglobin in human and animal red cells. Role of glucose permeability. *Diabetes*. sept 1982; **31(9)**: 743-8. -
26. Somogyi M. Distribution of blood sugar between corpuscles and plasma in diabetic and in alimentary

hyperglycemia. *Arch Intern Med.* 1 déc 1928; **42(6)**: 931. - **27. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA, Ryle AJ, Davie S, Gould BJ.** Unexplained variability of glycated haemoglobin in non-diabetic subjects not related to glycaemia. *Diabetologia.* avr 1990; **33(4)**: 208-15. - **28. Gould BJ, Davie SJ, Yudkin JS.** Investigation of the mechanism underlying the variability of glycated haemoglobin in non-diabetic subjects not related to glycaemia. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 4 avr 1997; **260(1)**: 49-64. - **29. Sarnowski C, Leong A, Raffield LM, Wu P, de Vries PS, DiCorpo D, et al.** Impact of Rare and Common Genetic Variants on Diabetes Diagnosis by Hemoglobin A1c in Multi-Ancestry Cohorts: The Trans-Omics for Precision Medicine Program. *Am J Hum Genet.* 3 oct 2019; **105(4)**: 706-18. - **30. Delpierre G, Collard F, Fortpied J, Van Schaftingen E.** Fructosamine 3-kinase is involved in an intracellular deglycation pathway in human erythrocytes. *Biochem J.* 1 août 2002; **365(Pt 3)**: 801-8. - **31. McCarter RJ, Hempe JM, Gomez R, Chalew SA.** Biological variation in HbA1c predicts risk of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* juin 2004; **27(6)**: 1259-64. - **32. Bergenstal RM, Gal RL, Connor CG, Gubitosi-Klug R, Kruger D, Olson BA, et al.** Racial Differences in the Relationship of Glucose Concentrations and Hemoglobin A1c Levels. *Ann Intern Med.* 18 juill 2017; **167(2)**: 95-102. - **33. Tseng CL, Aron DC, Soroka O, Lu SE, Myers CE, Pogach LM.** Racial differences in trends of serious hypoglycemia among higher risk older adults in US Veterans Health Administration, 2004-2015: Relationship to comorbid conditions, insulin use, and hemoglobin A1c level. *J Diabetes Complications.* mars 2020; **34(3)**: 107475. - **34. Parrinello CM, Sharrett AR, Maruthur NM, Bergenstal RM, Grams ME, Coresh J, et al.** Racial Differences in and Prognostic Value of Biomarkers of Hyperglycemia. *Diabetes Care.* avr 2016; **39(4)**: 589-95. - **35. Toschi E, Slyne C, Sifre K, O'Donnell R, Greenberg J, Atakov-Castillo A, et al.** The Relationship Between CGM-Derived Metrics, A1C, and Risk of Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* oct 2020; **43(10)**: 2349-54. - **36. Hempe JM, Liu S, Myers L, McCarter RJ, Buse JB, Fonseca V.** The hemoglobin glycation index identifies subpopulations with harms or benefits from intensive treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care.* juin 2015; **38(6)**: 1067-74. - **37. Rao LV, Pratt GW, Bi C, Kroll MH.** Large-scale retrospective analyses of the effect of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c concentrations. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 1 avr 2022; **529**: 21-4. - **38. Zelnick LR, Batacchi ZO, Ahmad I, Dighe A, Little RR, Trenche DL, et al.** Continuous Glucose Monitoring and Use of Alternative Markers To Assess Glycemia in Chronic Kidney Disease. *Diabetes Care.* oct 2020; **43(10)**: 2379-87. - **39. Oriot P, Viry C, Vandelaer A, Grigioni S, Roy M, Philips JC, et al.** Discordance Between Glycated Hemoglobin A1c and the Glucose Management Indicator in People With Diabetes and Chronic Kidney Disease. *J Diabetes Sci Technol.* 25 avr 2022; 19322968221092050. - **40. Vigersky RA, McMahon C.** The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* févr 2019; **21(2)**: 81-5. - **41. Herrero P, Alalitei A, Reddy M, Georgiou P, Oliver N.** Robust Determination of the Optimal Continuous Glucose Monitoring Length of Intervention to Evaluate Long-Term Glycemic Control. *Diabetes Technol Ther.* avr 2021; **23(4)**: 314-9. - **42. van Beers CAJ, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MHH, et al.** Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* nov 2016; **4(11)**: 893-902. - **43. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R.** Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 5 nov 2016; **388(10057)**: 2254-63. - **44. Murphy HR.** Continuous glucose monitoring targets in type 1 diabetes pregnancy: every 5% time in range matters. *Diabetologia.* juill 2019; **62(7)**: 1123-8. - **45. Nielsen LR, Ekbom P, Damm P, Glümer C, Frandsen MM, Jensen DM, et al.** HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care.* mai 2004; **27(5)**: 1200-1. - **46. Herranz L, Saez-de-Ibarra L, Grande C, Pallardo LF.** Non-glycemic-dependent reduction of late pregnancy A1C levels in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* juin 2007; **30(6)**: 1579-80. - **47. Law GR, Gilthorpe MS, Secher AL, Temple R, Bilous R, Mathiesen ER, et al.** Translating HbA1c measurements into estimated average glucose values in pregnant women with diabetes. *Diabetologia.* avr 2017; **60(4)**: 618-24. - **48. Meek CL, Tundidor D, Feig DS, Yamamoto JM, Scott EM, Ma DD, et al.** Novel Biochemical Markers of Glycemia to Predict Pregnancy Outcomes in Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* mars 2021; **44(3)**: 681-9. - **49. Hempe JM, Hsia DS.** Variation in the hemoglobin glycation index. *J Diabetes Complications.* juill 2022; **36(7)**: 108223.