

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

Année 2013

Thèse n°

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement
le 4 décembre 2013, à Poitiers

par **Mademoiselle Claire HAWKEN**

**Trajectoire de l'hémoglobine glyquée
et impact des événements cardiovasculaires
chez le patient diabétique de type 2**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Richard MARECHAUD

Membres : Madame le Docteur Virginie MIGEOT
Madame le Docteur Stéphanie RAGOT
Madame le Docteur Aurélie MIOT

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Samy HADJADJ



Le Doyen,

Année universitaire 2013 - 2014

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, cancérologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie (**surnombre**)
15. DROUOT Xavier, physiologie
16. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
17. EUGENE Michel, physiologie (**surnombre**)
18. FAURE Jean-Pierre, anatomie
19. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
30. HERPIN Daniel, cardiologie
31. HOUETO Jean-Luc, neurologie
32. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
33. IRANI Jacques, urologie
34. JABER Mohamed, cytologie et histologie
35. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
36. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation
(**de septembre à décembre**)
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
44. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
45. MACCHI Laurent, hématologie
46. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (**surnombre**)
47. MARECHAUD Richard, médecine interne
48. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
49. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
50. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
51. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
52. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
53. NEAU Jean-Philippe, neurologie
54. ORIOU Denis, pédiatrie
55. PACCALIN Marc, gériatrie
56. PAQUEREAU Joël, physiologie
57. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
58. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
59. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
60. POURRAT Olivier, médecine interne
61. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
62. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
63. RICHER Jean-Pierre, anatomie
64. ROBERT René, réanimation
65. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
66. ROBLOT Pascal, médecine interne
67. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
68. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
69. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
70. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
71. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
72. TOUCHARD Guy, néphrologie
73. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
74. WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. HURET Jean-Loup, génétique
13. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
14. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
15. MIGEOT Virginie, santé publique
16. ROY Lydia, hématologie
17. SAPANET Michel, médecine légale
18. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
19. THILLE Arnaud, réanimation
20. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeur associé des disciplines médicales

MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique

Professeur associé de médecine générale

VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

BINDER Philippe
BIRAULT François
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
LILWALL Amy, maître de langues étrangères

Maître de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine

MAGNET Sophie, microbiologie, bactériologie

Professeurs émérites

1. DABAN Alain, oncologie radiothérapie
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
3. GIL Roger, neurologie
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONToux Daniel, rhumatologie (ex émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie - virologie - hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
16. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
17. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
18. GOMBERT Jacques, biochimie
19. GRIGNON Bernadette, bactériologie
20. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
21. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
22. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex émérite)
23. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
24. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
25. MARILLAUD Albert, physiologie
26. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

Au Professeur Samy HADJADI

Merci de m'avoir fait l'honneur d'être mon directeur de thèse et d'avoir cru en moi jusqu'au bout.

Au Professeur MARECHAUD

Vous me faites l'honneur de présider cette soutenance de thèse.

Merci de m'avoir appris mon métier et à le pratiquer avec rigueur. Merci de m'avoir accueilli dans votre équipe et de m'avoir permis de vivre un internat dans une ambiance familiale, pleine de bonne humeur.

A Madame le Docteur MIGEOT

Merci d'avoir pris le temps de répondre à mes questions. Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

A Madame le Docteur RAGOT

Merci d'avoir participé à ce travail et de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

A Madame le Docteur MIOT

Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Merci pour ta précieuse présence tout le long de mon internat.

A Elise

Merci pour tout le temps et les efforts que tu as consacré à cette thèse. Tu as toujours été disponible pour répondre à mes nombreuses questions, merci pour la gentillesse avec laquelle tu l'as fait.

A Florence et Xavier

Merci de m'avoir appris mon métier, et de m'avoir entourée et soutenue pendant mon internat, particulièrement durant le dernier semestre.

Liste des abréviations

HbA1c	Hémoglobine glyquée
DT2	Diabète de type 2
DCCT	Diabetes Control and Complication Trial
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation
DPP	Diabetes Prevention Program
ADA	American Diabetes Association
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
PROActive	Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events
DIGAMI	Diabetes mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction
ENTRED	Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques
MCG	Mesure continue du glucose
HGPO	Hyperglycémie provoquée orale
HOMA	Homeostatis Model Assessment
CV	Coefficient de variation
MMA	Moyenne des moyennes annuelles
IGH	Index de glycation de l'hémoglobine
GG	Glycation gap
EER	Epuration extra-rénale
RHD	Règles hygiéno-diététiques
GWAS	Genome-Wide Association Study
CHU	Centre hospitalier universitaire
ECVM	Evènement cardiovasculaire majeur

Table des matières

1. Introduction.....	8
1.1. Hémoglobine glyquée.....	8
1.2. Facteurs biologiques connus de variation de l'hémoglobine glyquée.....	11
1.3. Facteurs génétiques et ethniques impliqués dans le diabète de type 2 et l'HbA1c.....	12
1.4. Profils d'évolution de l'HbA1c au cours du temps, ce que l'on sait déjà.....	14
1.5. Impact des évènements majeurs sur l'évolution de l'hémoglobine glyquée.....	23
1.6. Objectifs de l'étude.....	25
2. Patients et méthodes.....	26
2.1. Type d'étude.....	26
2.2. Méthodes.....	26
2.2.1. Suivi des patients.....	26
2.2.2. Recueil de l'hémoglobine glyquée.....	27
2.2.3. Définition des critères analysés.....	29
2.2.3.1. Trajectoire de l'hémoglobine glyquée.....	29
2.2.3.2. Evènements étudiés.....	29
2.2.3.3. Variables de laboratoire.....	30
2.3. Statistiques.....	30
3. Résultats.....	31
3.1. Caractéristiques de la population.....	31
3.2. Evolution de l'hémoglobine glyquée au cours du temps.....	33
3.2.1. Evolution de l'HbA1c en fonction de l'HbA1c à l'inclusion.....	33
3.3. Relation entre l'HbA1c initiale ou prise au hasard et l'HbA1c au cours du suivi.....	38
3.4. Coefficient de variation.....	41
3.5. Etude de l'impact de la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs sur la trajectoire de l'HbA1c.....	41
3.5.1. Caractéristiques de la population.....	41
3.5.2. Analyse des trajectoires.....	43
3.6. Etude de l'impact d'une amputation sur la trajectoire de l'HbA1c.....	45
3.6.1. Caractéristiques de la population.....	45
3.6.2. Analyse des trajectoires.....	46
4. Discussion.....	48
4.1. Trajectoires.....	48

Trajectoire de l'hémoglobine glyquée et impact des évènements cardiovasculaires
chez le patient diabétique de type 2

4.1.1.	Relation entre l'HbA1c et la moyenne des moyennes annuelles d'HbA1c	48
4.1.2.	Evolution de l'HbA1c dans les 4 groupes	49
4.2.	Impact d'un évènement cardiovasculaire majeur	53
4.3.	Impact d'une amputation	55
4.4.	Limites de l'étude	57
4.5.	Perspectives	59
5.	Conclusion	60
6.	Bibliographie	61

1. Introduction

1.1. Hémoglobine glyquée

Le diabète est un problème majeur de santé publique, dont l'incidence augmente. La prise en charge de cette pathologie est multidisciplinaire et les stratégies thérapeutiques font l'objet de recommandations régulièrement mises à jour.

L'hémoglobine glyquée est utilisée en routine comme marqueur de l'équilibre glycémique. Elle est théoriquement dosée de façon trimestrielle et permet de guider le praticien dans la prise en charge, notamment thérapeutique, du patient [1].

L'intérêt de l'hémoglobine glyquée dans le suivi du diabète a été renforcé par l'étude Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) [2] chez le patient diabétique de type 1, qui a mis en évidence que la diminution du taux d'HbA1c était associée à la diminution du risque de complications microvasculaires. En ce qui concerne le patient diabétique de type 2, l'étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [3] a montré que la prise en charge intensive du diabète permettait de réduire significativement la survenue des complications microvasculaires. Du fait de données manquantes d'HbA1c au début de l'étude UKPDS, la diminution de l'HbA1c a été imputée dans la réduction de la survenue des complications microvasculaires et non formellement prouvée.

La concentration d'hémoglobine glyquée, formée par la glycation non-enzymatique d'une fraction de l'hémoglobine, est considérée comme le reflet de la glycémie moyenne au cours de 8 à 12 semaines précédentes – période correspondant à la durée de vie moyenne des globules rouges [4]. Cette notion dérive d'études anciennes dont les plus convaincantes ont analysé la corrélation entre ce marqueur et la glycémie capillaire après 6 mesures quotidiennes au cours d'une période de 6 à 8 semaines [5] [6]. De façon plus récente, l'étude de Nathan et al. en 2008 [7] portant sur 507 sujets dont des patients diabétiques de type 1, de type 2 et des patients non diabétiques, a démontré l'existence d'une corrélation entre, d'une part, la moyenne glycémique calculée à partir de données de mesure continue du glucose (MCG) et de glycémies capillaires et, d'autre part, l'hémoglobine glyquée,

permettant de calculer une estimation de la glycémie moyenne pour la majorité des patients diabétiques. Par ailleurs, l'étude de Riveline et al. en 2009 [8], portant sur l'évaluation de la mesure continue du glucose chez les patients dialysés, a montré, d'une part, que les mesures de glycémies capillaires étaient corrélées aux mesures issues de la MCG chez les patients dialysés et non dialysés (respectivement, $r : 0.90$, $p < 0.0001$ et $r : 0.81$, $p < 0.0001$), et, d'autre part, l'existence d'une forte corrélation entre la moyenne des glycémies issues de la MCG et l'HbA1c dans le groupe de patients non dialysés ($r : 0.71$, $p < 0.0001$) et d'une faible corrélation dans le groupe de patients dialysés ($r : 0.47$, $p=0.042$).

L'utilisation de l'HbA1c comme marqueur de l'équilibre glycémique est donc liée à la notion de corrélation entre l'hémoglobine glyquée et le taux moyen de glycémie sur plusieurs semaines ou mois. Cependant, plusieurs études ont suggéré l'absence de linéarité parfaite de cette relation avec une différence interindividuelle non négligeable [9] [10].

Par exemple, la mesure répétée de l'HbA1c chez des patients non diabétiques normoglycémiques a mis en évidence une plus grande variabilité interindividuelle (85%, coefficient de variation CV 6.8%) qu'intraindividuelle (6%, CV 1.9%). Ceci est en faveur d'une variabilité biologique non négligeable entre les individus [9]. Dans cette étude, certains patients avaient constamment un taux d'HbA1c à la limite inférieure de la norme, alors que d'autres avaient plutôt une HbA1c à la limite supérieure de la norme. De même, dans l'Islington Diabetes Survey [11] [12] [13], deux HGPO et le dosage de l'HbA1c ont été réalisés chez des patients non connus comme diabétiques, et, au sein même de ce groupe de patients non diabétiques, on a distingué un petit nombre de patients ayant, respectivement, une valeur forte et une valeur faible d'HbA1c en comparaison au niveau de glycémie de l'HGPO. En a découlé la notion de « fort glycateur » et de « faible glycateur » selon que l'HbA1c est plus élevée ou plus basse pour un même taux moyen de glycémie. Chez les patients diabétiques, on retrouve également des différences importantes de taux d'HbA1c malgré des taux moyens de glycémies semblables [10].

L'index de glycation de l'hémoglobine (IGH) a alors été développé grâce à une méthode statistique permettant de calculer un taux d'HbA1c attendu à partir des données de glycémies moyennes [10]. L'IGH est la différence entre l'HbA1c mesurée et l'HbA1c attendue. On distingue alors les sujets ayant un fort pouvoir de glycation et ceux ayant un

faible pouvoir de glycation selon que la valeur de cette différence est, respectivement, positive ou négative. Dans l'étude de Hempe [10], l'index de glycation apparaît constant dans le temps, ce qui est en faveur d'un mécanisme constant et non aléatoire.

Une variante de cette approche est la mesure de la différence entre l'HbA1c mesurée et l'HbA1c estimée à partir de la fructosamine, appelée « glycation gap » (GG). Dans l'étude de Cohen [14], le GG apparaît également constant dans le temps, ce qui est en faveur d'un mécanisme constant et non aléatoire.

Il semble, en réalité, que ces deux paramètres, « index de glycation de l'hémoglobine » et « glycation gap », soient deux façons différentes de mesurer le même phénomène : un pouvoir variable de glycation de l'hémoglobine indépendant de la glycémie. Ceci suggère l'existence de phénotypes de glycation de l'hémoglobine différents et pourrait expliquer pourquoi certains individus développent des complications malgré un taux optimal d'HbA1c, tandis que d'autres ne développent pas de complications malgré un contrôle inadéquat du diabète [15].

Mais, existe-t-il un lien entre ces deux paramètres et les complications du diabète ? L'étude rétrospective de Cohen et al. en 2003 [14] a mis en évidence une corrélation entre le GG et l'incidence de la néphropathie chez des patients diabétiques de type 1. Leur étude prospective de 2008 [16] a montré qu'une valeur positive du GG était prédictive de l'apparition de rétinopathie. Les études portant sur l'index de glycation de l'hémoglobine [17] [18] ont mis en évidence que l'index de glycation était corrélé à la survenue d'évènements microvasculaires (néphropathie et rétinopathie). Dans l'étude de Lachin et al. [18], il est montré que, de façon absolue, l'IGH est corrélé à la survenue de complications microvasculaires, mais, que de façon attendue, cette corrélation est dépendante de l'HA1c. En fait, l'objectif de ces études était la recherche de facteurs autres que la glycémie capillaire dans la survenue de complications microvasculaires. En ce sens, les études de Lachin et de McCarter [17] [18] [19] sont concordantes.

Ces deux marqueurs, IGH et GG, semblent mettre en évidence des déterminants de l'HbA1c contribuant à sa capacité à prédire les complications du diabète.

La relation entre l'hémoglobine glyquée et la glycémie est donc imparfaitement comprise. En effet, l'hémoglobine glyquée peut être influencée par certains facteurs indépendants de la glycémie.

1.2. Facteurs biologiques connus de variation de l'hémoglobine glyquée

L'hémoglobine glyquée est classiquement dosée par une méthode de chromatographie en phase liquide à haute pression (HPLC) par échange d'ions, retenue comme méthode de référence par les études DCCT [20]. Les résultats d'HbA1c sont exprimés selon le référentiel National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)/DCCT. Mais, depuis 2011, une autre méthode de référence pour le dosage de l'HbA1c établie par l'International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), la spectrométrie de masse ou l'électrophorèse capillaire, est recommandée [21]. Or, du fait de la plus grande spécificité, les résultats d'HbA1c obtenus sont inférieurs de 1 à 2% par rapport aux valeurs obtenues avec le référentiel NGSP/DCCT. Grâce à une équation, les valeurs d'HbA1c sont tout de même rendues par les laboratoires avec le référentiel NGSP/DCCT afin de ne pas induire une confusion dans l'interprétation des résultats.

1) Les perturbations de la durée de vie des érythrocytes telles que l'anémie hémolytique ou l'hémorragie aiguë abaissent faussement le taux d'HbA1c [22]. A l'opposé, une anémie ferriprive a plutôt tendance à majorer les résultats de l'hémoglobine glyquée [23].

2) Les anomalies de l'hémoglobine sont également sources d'erreurs. La présence d'une hémoglobine fœtale HbF (thalassémie) en excès peut entraîner une sous-estimation du taux d'HbA1c [24] [25], alors qu'au contraire, la présence d'une hémoglobine S HbS (drépanocytose) peut entraîner une surestimation du taux d'HbA1c [25] [26]. Ces variants sont plus souvent retrouvés dans les populations d'origine africaine.

3) La grossesse est une situation physiologique de perturbation du taux de l'HbA1c. En effet, le taux d'HbA1c est globalement plus faible tout au long de la grossesse par rapport aux femmes de même âge en dehors de la grossesse. Au premier trimestre, la diminution de l'HbA1c semble liée à des valeurs basses des glycémies pré et post prandiales, à l'hémodilution et à l'augmentation de la proportion de jeunes érythrocytes qui diminue le pourcentage d'hémoglobine glyquée [27] [28] [29]. L'HbA1c a tendance à augmenter au

troisième trimestre du fait de l'apparition progressive d'une insulino-résistance gravidique et de l'augmentation de la valeur moyenne de la glycémie postprandiale [30] [31]. Le rôle de la carence martiale, plus marquée au troisième trimestre, a également été évoqué [32]. Chez les patientes diabétiques, qu'il s'agisse d'un diabète gestationnel ou d'un diabète de type 1, une étude de Ghandi et al. [33] a montré une forte corrélation entre la glycémie moyenne et l'HbA1c ($r : 0.71, p < 0.0001$). Les données de cette étude suggéraient qu'en comparaison avec les patientes en dehors de la grossesse, la valeur d'HbA1c est inférieure pour une même moyenne glycémique, de par les phénomènes liés à la grossesse cités ci-dessus.

4) L'insuffisance rénale altère la mesure de l'hémoglobine glyquée par différents mécanismes, en particulier l'acidose, l'anémie par carence en EPO ou la présence d'hémoglobine carbamylée [34]. Cette dernière peut mettre en défaut la méthode HPLC [35].

5) Les pathologies hépatiques chroniques, avec ou sans cirrhose, entraînent une sous-estimation de l'hémoglobine glyquée, dont les mécanismes restent encore flous [36]. L'intoxication alcoolique chronique peut également entraîner une surestimation de l'HbA1c par suppression érythropoïétique ou la formation d'acétaldéhyde [37].

1.3. Facteurs génétiques et ethniques impliqués dans le diabète de type 2 et l'HbA1c

Le diabète de type 2 (DT2) est une pathologie complexe car multifactorielle. On parle de maladie polygénique : la survenue d'un diabète de type 2 dépend d'une forte composante environnementale interagissant avec un large spectre de variants génétiques situés dans des loci de susceptibilité au DT2 [38].

La forte concordance du DT2 chez les jumeaux monozygotes (96%) [39] et la fréquence de survenue du DT2 dans les apparentés au 1^{er} degré (40% contre 6% dans la population générale) [39] témoignent de la forte composante génétique dans la survenue de cette pathologie.

De son côté, l'hémoglobine glyquée a également une forte composante génétique. En effet, les études portant sur les jumeaux monozygotes ou dizygotes sains ou diabétiques de type 1, ont estimé que l'héritabilité explique 62 à 75% de la variabilité de l'hémoglobine glyquée [40] [41]. L'étude des jumeaux monozygotes a montré une corrélation concernant

l'HbA1c chez les jumeaux concordants pour le diabète mais également pour les jumeaux discordants [40]. Ceci suggère un effet familial indépendant du diabète. Les autres facteurs impliqués seraient l'environnement et l'âge. L'héritabilité est moindre en ce qui concerne la variabilité de la glycémie à jeun, entre 38 et 57%, et les gènes impliqués sont différents de ceux impliqués dans la variabilité de l'HbA1c [41].

Le consortium MAGIC s'est donné pour tâche de réaliser une méta-analyse de toutes les études GWAS de glycémie et d'insulinémie à jeun, réalisées à ce jour sur des populations européennes. Il a servi à confirmer et aussi à identifier nombre de loci impliqués dans la variabilité des traits du contrôle glycémique.

Ainsi, le gène *HK1* codant l'hexokinase 1 (HK1) a été mis en évidence par une étude GWAS de l'HbA1C [42]. Il s'agit du facteur génétique ayant le plus d'effet sur les valeurs d'HbA1c, cependant il n'intervient pas sur les mécanismes physiologiques de la régulation de la glycémie. C'est uniquement de par les effets des variants d'HK1 sur la fonction des globules rouges (et sur le risque d'anémie) que ce gène modifie indirectement l'HbA1c. HK1, permet d'engager le glucose dans la voie de la glycolyse au niveau du cytoplasme cellulaire. *HK1* est en outre exprimé dans la grande majorité des cellules et des tissus dépendants de la capture de glucose pour leurs besoins énergétiques et métaboliques. Les données suggèrent que les variants d'HK1 augmentent l'HbA1c via leurs effets pro-anémiques [43].

Cette étude GWAS a aussi confirmé l'existence de trois autres loci significativement associés à la variabilité de l'HbA1c : *GCK*, *SLC30A8* et *G6PC2* [42].

Une méta-analyse de GWAS de l'HbA1c [44], réalisée en collaboration avec le consortium MAGIC, a rassemblé 46 368 participants Européens non-diabétiques, issus de 31 cohortes. Cette méta-analyse a permis d'identifier 10 loci associés significativement à l'HbA1c : *FN3K*, *HFE*, *TMPRSS6*, *ANK1*, *SPTA1*, *ATP11A/TUBGCP3*, et les loci déjà connus pour influencer ce trait *HK1*, *MTNR1B*, *GCK* et *G6PC2*. Les loci *GCK*, *MTNR1B* et *G6PC2* étaient déjà connus pour être associés à la glycémie à jeun et à l'HOMA- β (Homeostatis Model Assessment).

On sait, d'un point de vue empirique, que la variabilité de l'HbA1c ne dépend pas seulement de la glycémie ambiante. L'étude précédemment citée [44], associée pourtant à

une très grande puissance statistique concernant l'HbA1c, n'explique que 5% de la variation de l'HbA1c. 95% de la part génétique influençant HbA1c restent à donc à découvrir.

L'ethnie semble également être un facteur impliqué dans la variabilité de l'hémoglobine glyquée entre les individus. En effet, des différences de taux d'HbA1c selon les ethnies ont été mises en évidence au sein de populations non diabétiques, sans que cela soit expliqué par des différences de valeurs de glycémies et après ajustement selon l'âge, le poids, le sexe et le niveau socio-économique [45]. De même, dans l'étude DPP (Diabetes Prevention Program) [46], qui concernait une population de patients présentant une intolérance au glucose, il existait un taux d'HbA1c significativement plus élevé dans les populations noires, amérindiennes, asiatiques et hispaniques par rapport à la population caucasienne. Par ailleurs, chez des patients diabétiques récemment diagnostiqués et naïfs de traitement, il existait un taux d'HbA1c significativement plus élevé dans les populations noires et hispaniques par rapport à la population caucasienne [47]. Les raisons de ces différences ethniques restent inconnues.

Récemment, l'ADA [48] a proposé l'utilisation de l'hémoglobine glyquée pour le diagnostic du diabète avec un seuil de 6.5%. Or, la constatation de différences ethniques de l'HbA1c soulève des interrogations concernant la détermination d'un seuil d'hémoglobine glyquée. Ce point reste débattu [49].

1.4. Profils d'évolution de l'HbA1c au cours du temps, ce que l'on sait déjà

L'évolution de l'hémoglobine glyquée au cours du temps chez le patient diabétique de type 2 est une notion qui est très peu étudiée. Dans les grandes études portant sur la prise en charge du patient diabétique, deux phénomènes s'opposent à l'étude de l'évolution de l'HbA1c chez ces patients. D'une part, il s'agit d'études interventionnelles et donc une partie des données est influencée par « l'intervention ». D'autre part, les bras « témoin » et « intervention » sont étudiés dans leur globalité, c'est à dire que l'évolution de l'HbA1c représentée sur les courbes correspond à l'ensemble de la population de chaque bras.

En reprenant les données d'évolution d'HbA1c dans les études « phares » portant sur la prise en charge du patient diabétique, nous avons constaté des profils d'évolution de l'HbA1c différents.

En effet, dans l'étude DCCT [2], chez les patients diabétiques de type 1, l'hémoglobine glyquée présente une évolution différente initialement, lors de l'intensification de traitement dans bras « intervention ». Par la suite, l'évolution de l'HbA1c apparaît linéaire avec une valeur d'HbA1c qui reste constante que ce soit dans le groupe de traitement intensif ou conventionnel (figure 1).

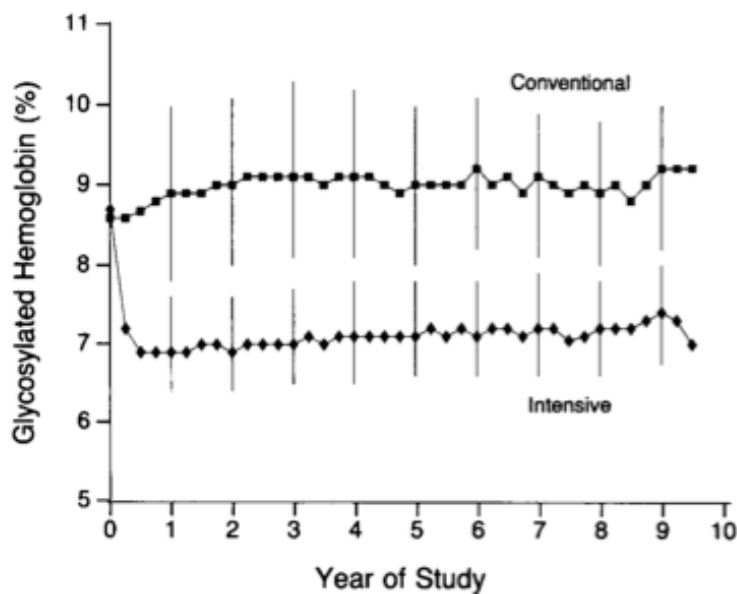
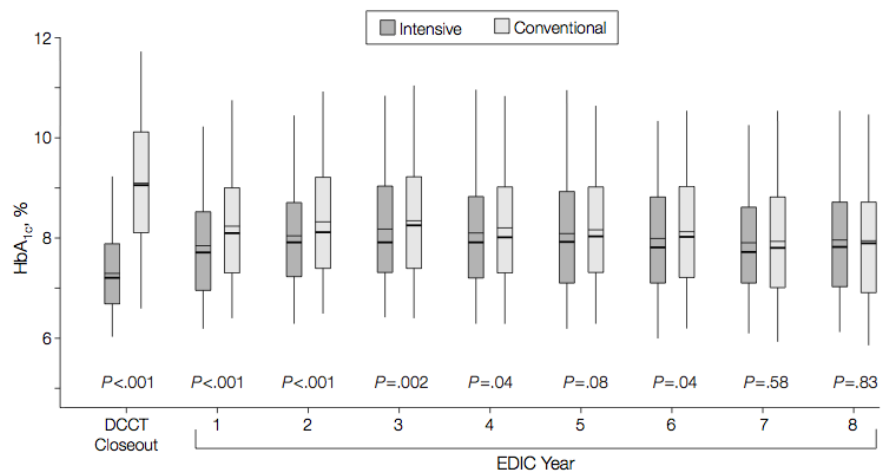


Figure 1 : Evolution de l'HbA1c dans les groupes de traitement intensif et conventionnel, d'après l'étude DCCT [2]

Trajectoire de l'hémoglobine glyquée et impact des évènements cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2

Dans l'étude Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) [50], correspondant au suivi pendant une durée moyenne de 8 ans de la cohorte de l'étude DCCT, on constate un rapprochement initial des courbes d'HbA_{1c} dans les deux groupes autour de 8%, puis une évolution linéaire avec une valeur constante de l'HbA_{1c} (figure 2).



DCCT indicates Diabetes Control and Complications Trial; EDIC, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications; HbA_{1c}, glycosylated hemoglobin. Boxes indicate 25th and 75th percentiles of HbA_{1c} level; whiskers, 5th and 95th percentiles; heavy horizontal lines, medians; thin horizontal lines, means.

Figure 2 : Evolution de l'HbA_{1c} dans les groupes de traitement intensif et conventionnel, d'après l'étude EDIC [50]

De façon différente, dans l'étude UKPDS [3], chez les patients diabétiques de type 2, l'HbA_{1c} augmente de façon progressive dans le groupe de traitement conventionnel. Dans le groupe de traitement « intensif », l'hémoglobine glyquée diminue initialement au cours de la première année puis augmente progressivement et parallèlement au groupe de traitement « conventionnel ». Il a été suggéré que ce profil d'évolution était en faveur d'une dégradation progressive et inéluctable de l'équilibre glycémique au cours du temps (figure 3).

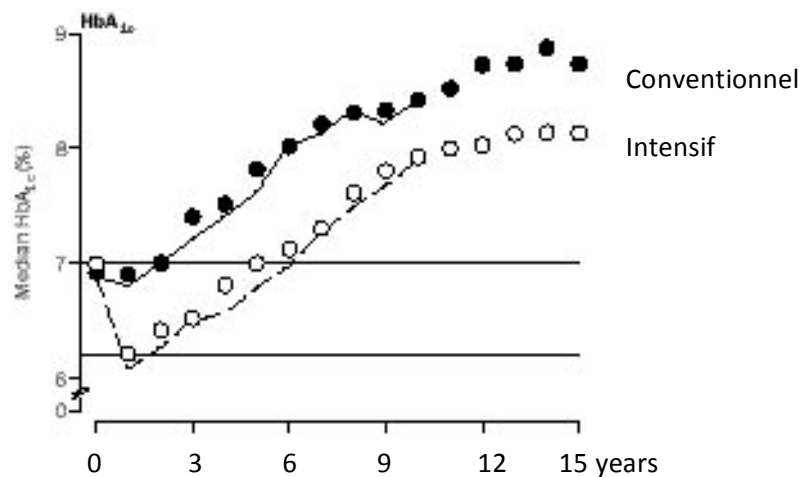


Figure 3 : Evolution de l'HbA_{1c} dans le groupe de traitement intensif et conventionnel, d'après l'étude UKPDS [3]

L'étude UKPDS 80 [51], correspondant au suivi 10 ans après la clôture de l'étude UKPDS, montre, après un rapprochement initial autour de 8.5% des courbes d'HbA1c dans les deux groupes, une évolution descendante et parallèle des courbes vers des valeurs d'HbA1c de 7.5 à 8% (figure 4). Cette évolution a été décrite comme la conséquence de l'application des enseignements d'UKPDS avec une prise en charge plus intensive du diabète.

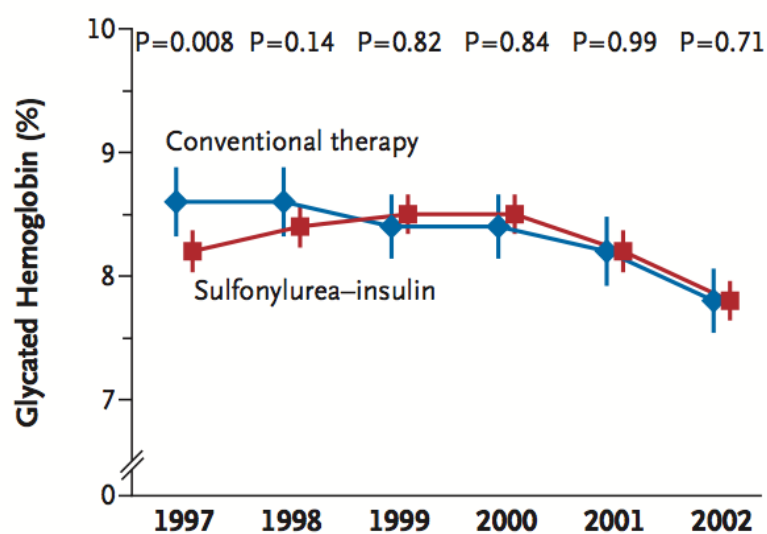


Figure 4 : Evolution de l'HbA1c dans les groupes de traitement intensif et conventionnel, d'après l'étude UKPDS 80 [51]

Trajectoire de l'hémoglobine glyquée et impact des évènements cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2

Plus récemment, dans les études Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) [52] et Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) [53], qui comparaient également une prise en charge intensive *versus* une prise en charge conventionnelle de patients diabétiques de type 2, l'évolution de l'HbA1c était linéaire avec une valeur constante de l'HbA1c (figure 5).

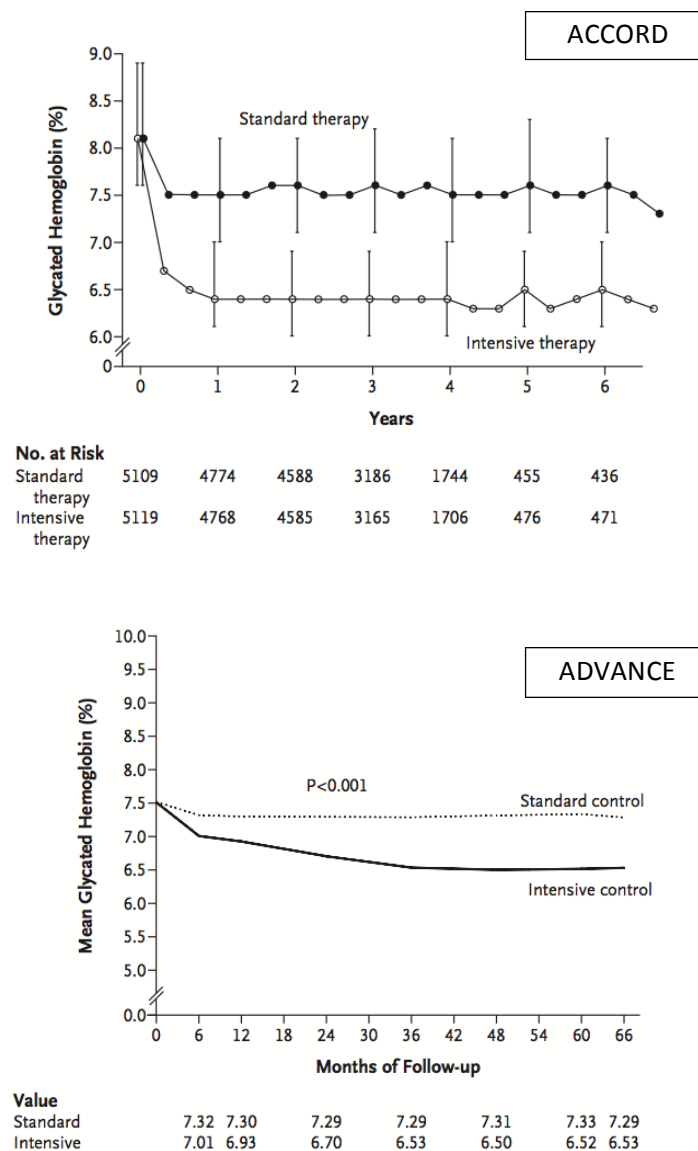


Figure 5 : Evolution de l'HbA1c dans les groupes de traitement intensif et conventionnel, d'après les études ACCORD [52] et ADVANCE [53]

Trajectoire de l'hémoglobine glyquée et impact des évènements cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2

Le Veteran Affairs Diabetes Trial VADT [54] comparant une prise en charge intensive et une prise en charge conventionnelle du diabète chez des patients d'âge moyen 60.5 ans et ayant un équilibre médiocre de leur diabète (HbA1c à l'inclusion 9.4% en moyenne dans les deux groupes) sur la survenue d'évènements cardiovasculaires, retrouve également un profil linéaire d'HbA1c (figure 6), tout à fait similaire à celui de l'étude ACCORD.

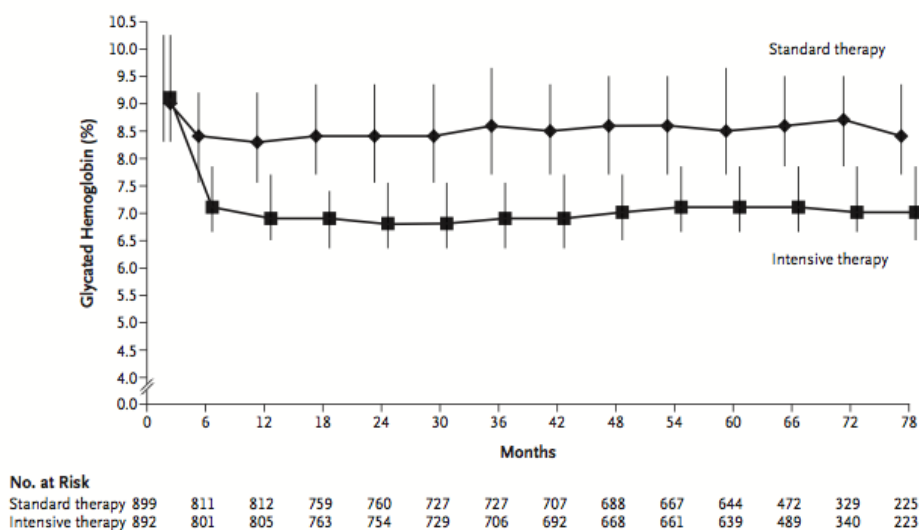


Figure 6 : Evolution de l'HbA1c dans les groupes de traitement intensif et conventionnel, d'après l'étude VADT [54]

Très récemment, Forga et al. ont publié une étude chez le patient diabétique de type 1, s'intéressant à l'évolution de l'HbA1c au cours du temps selon l'âge au diagnostic [55]. Les données ont été recueillies dès le diagnostic et pendant une durée moyenne de 10 ans. L'analyse statistique s'est fondée sur des modèles mixtes additifs généralisés et des modèles linéaires. L'étude montre que l'évolution du contrôle glycémique n'est pas linéaire et est différente dans tous les groupes d'âge (figure 7). L'apparition du diabète de type 1 après l'âge de 45 ans est associée à un mauvais équilibre glycémique. Les enfants atteignent leurs taux les plus élevés d'HbA1c lors de l'adolescence. Cette étude a donc permis de mettre en évidence des profils particuliers d'évolution de l'HbA1c dans la population de patients diabétiques de type 1.

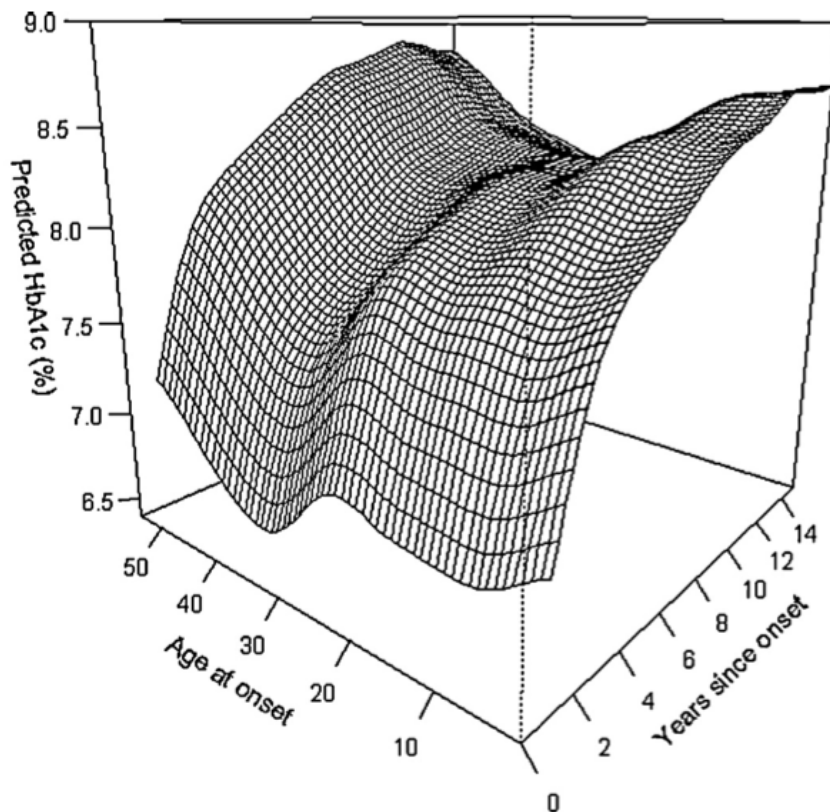


Figure 7 : Evolution au cours du temps de l'HbA1c selon l'âge au moment du diagnostic, d'après Forga et al. [55]

La notion d'évolution de l'HbA1c au cours du temps peut être enrichie par le concept de « trajectoire ». L'idée serait que l'HbA1c aurait plus qu'une trajectoire au sens strict du terme mais peut être aussi, de façon sous entendue, un « trajet » identifiable ou prédéfini.

Le concept de trajectoire en pathologie est une notion qui commence à apparaître dans la littérature. En effet, la simple recherche du terme « trajectory(ies) », dans Pubmed aboutit à 2297 réponses en 2013, mais uniquement 398 en 2000 tous sujets de recherche confondus. La recherche « trajectories AND diabetes AND hemoglobin » retrouve 21 résultats.

Dans notre spécialité, la notion de trajectoire de l'HbA1c se trouve dans peu d'études. Deux études s'intéressaient à la phase pré-diabétique [56] [57], la trajectoire (figure 8 et 9) représentée est celle de l'hémoglobine glyquée avant le diagnostic du diabète.

Trajectoire de l'hémoglobine glyquée et impact des évènements cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2

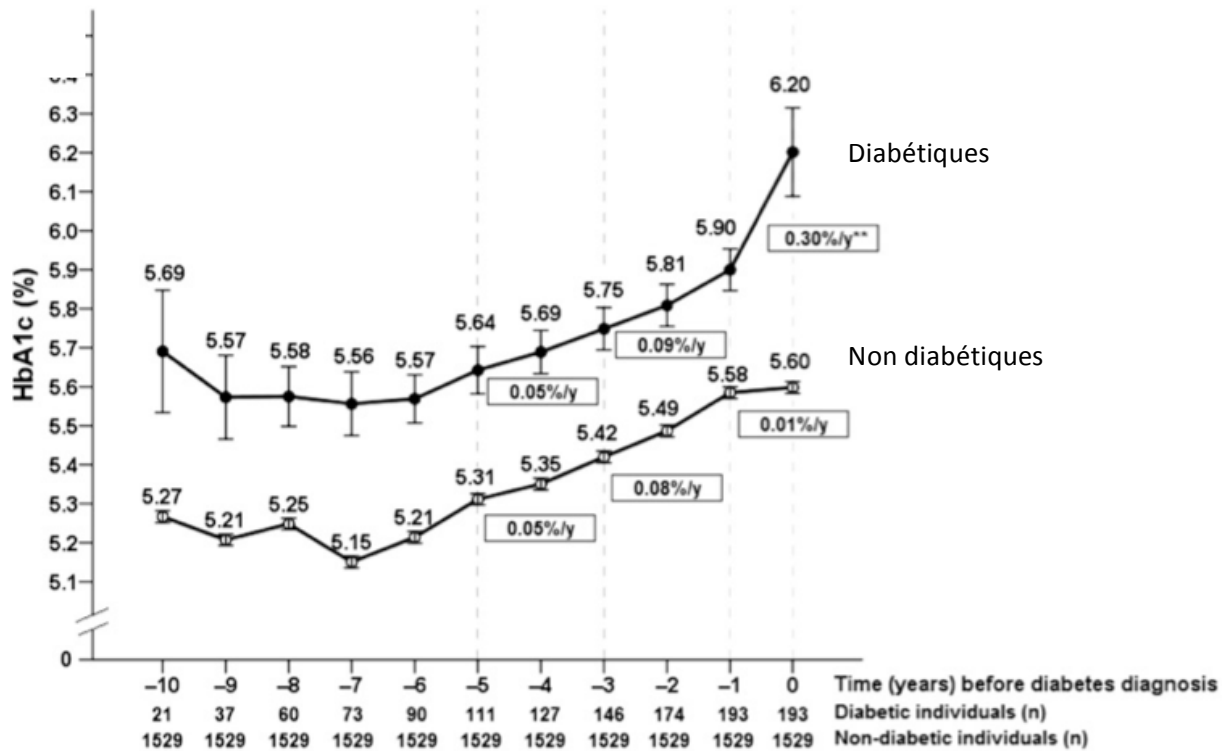


Figure 8 : Trajectoire de l'HbA1c avant le diagnostic du diabète de type 2, comparaison entre des patients non diabétiques et diabétiques, d'après Heianza et al. [56]

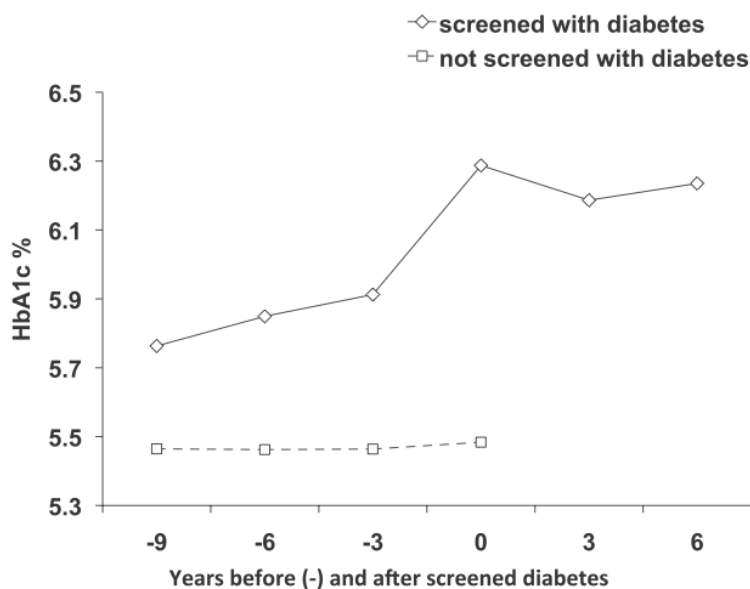


Figure 9 : Trajectoire de l'HbA1c avant et après le diagnostic de diabète chez des patients non diabétiques et diabétiques, d'après Gautier et al. [57]

La notion de trajectoire chez le patient connu comme diabétique n'a été retrouvée que dans une seule étude, existant à l'heure actuelle sous forme d'*abstract* et non publiée [58]. Notre recherche bibliographique exhaustive n'a pas permis d'étayer la notion de trajectoire de l'HbA1c en dehors des études interventionnelles citées ci-dessus, et dont nous avons mentionné les limites.

Ainsi, le sujet de cette thèse est devenu une façon originale d'appréhender de façon plus individuelle l'histoire du diabète chez nos patients diabétiques de type 2.

1.5. Impact des événements majeurs sur l'évolution de l'hémoglobine glyquée

Un des objectifs majeurs de la prise en charge du diabète est la lutte contre la survenue de complications micro et macrovasculaires.

Le risque cardiovasculaire est majoré chez le patient diabétique, avec une corrélation entre la survenue d'événements et le taux d'hémoglobine glyquée, comme l'a montré en particulier l'étude UKPDS [59].

En revanche, il n'a pas été montré que la diminution de l'HbA1c chez les patients diabétiques de type 2 diminue significativement le risque de survenue d'événements cardiovasculaires.

En ce qui concerne l'impact d'un événement majeur sur la trajectoire de l'hémoglobine glyquée, on peut distinguer l'impact de l'événement à la phase aiguë et à distance de l'événement.

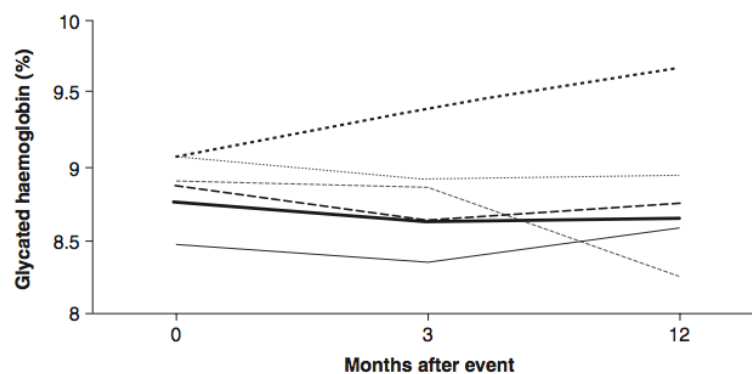
En effet, au moment de la survenue d'un événement cardiovasculaire de type infarctus du myocarde (IDM), il est fréquent de constater une phase d'hyperglycémie transitoire que ce soit chez le patient diabétique ou non [60]. Cette hyperglycémie serait corrélée à un pronostic plus sombre au décours de l'événement [61]. Chez le patient diabétique, la relation entre l'hyperglycémie aiguë et la mortalité intra-hospitalière dessine une courbe en U avec un meilleur pronostic pour une glycémie 9-10mmol/L [62]. La prise en charge du patient diabétique lors d'un IDM a été évaluée par les études DIGAMI 1 et 2 [63] [64].

De même, lors de la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC), une hyperglycémie peut être constatée dans 30 à 40% des cas, que le patient soit diabétique ou

non. L'hyperglycémie à la phase aiguë de l'AVC est corrélée avec un mauvais pronostic fonctionnel au décours de l'évènement en participant à l'aggravation des lésions ischémiques. La prise en charge de l'hyperglycémie à la phase aiguë de l'AVC est en cours d'étude [65].

A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée jusqu'à maintenant à l'évolution des glycémies à distance d'un évènement cardiovasculaire majeur chez les patients diabétiques de type 2.

Chez le patient diabétique de type 1, l'impact de la survenue de complications majeures telles que les événements cardiovasculaires, l'amputation, la photocoagulation rétinienne ou la cécité, a été étudié par Nybo et al., dans une cohorte de 460 patients entre 1994 et 2006. Il n'a pas été mis en évidence d'impact significatif de ces événements sur l'évolution ultérieure de l'HbA1c (figure 10) [66].



Mean levels of glycated haemoglobin in relation to first diabetes-related event 1994–2006. Blindness ; Cardiac event ----- ; Limb amputation - - - - - ; Stroke ————— ; All events ————— ; Photocoagulation — · — · — .

Figure 10 : Trajectoires de l'HbA1c après évènement chez le patient diabétique de type 1, d'après Nybo et al. [66]

L'amputation d'un membre inférieur est une complication grave du diabète liée à une atteinte micro et macrovasculaire. Les patients diabétiques de type 2 sont plus à risque de connaître ce type d'évènement que les patients non diabétiques, cela avec des conséquences potentiellement graves [67]. En effet, il existe une surmortalité et une morbidité accrue chez ces patients [68].

Les études UKPDS [3] et PROActive [69] n'ont pas montré de différence significative entre le groupe de traitement intensif ou le groupe de traitement conventionnel de l'impact

d'un meilleur équilibre glycémique sur la survenue de cet évènement (hazard ratio 0.70 [95% IC 0.37–1.35] et 1.01 [95% IC 0.58-1.73], respectivement). A l'inverse, la méta-analyse de Adler et al. en 2010 [67], conclue à une association entre l'augmentation du risque d'amputation et le taux d'HbA1c chez les patients diabétiques de type 1 et 2 (RR 1.26 [95% IC 1.16–1.36] pour l'augmentation de 1 point d'HbA1C). Ceci suggère l'intérêt d'un équilibre optimal du diabète dans cette population.

Une étude portant sur 122 patients diabétiques entre 2003 et 2004, a montré que les patients ayant subi une amputation présentaient un moins bon équilibre glycémique (HbA1c 10.1% et 9.4%) que ceux non amputés (8.1%), avant l'amputation et une amélioration de leur équilibre glycémique 1 an après leur prise en charge (HbA1c 8.4% et 7.9%) [70].

L'étude de Nybo et al. [66], citée ci-dessus, chez le patient diabétique de type 1, ne retrouvait pas d'impact significatif de la survenue d'une amputation sur l'évolution ultérieure de l'hémoglobine glyquée.

A notre connaissance, l'impact de ce type d'évènement sur l'équilibre glycémique n'a pas été étudié de manière précise chez les patients diabétiques de type 2.

Ainsi, l'impact d'un évènement cardiovasculaire de type AVC et IDM, et l'impact d'une amputation, sur l'équilibre glycémique reflété par l'HbA1c, ne sont pas connus chez le patient diabétique de type 2.

1.6. Objectifs de l'étude

L'objectif de notre travail était donc d'étudier le profil d'évolution de l'hémoglobine glyquée au cours du temps chez des patients diabétiques de type 2, et d'étudier l'impact des évènements cardiovasculaires majeurs et amputations sur la trajectoire de l'hémoglobine glyquée.

2. Patients et méthodes

2.1. Type d'étude

SURDIAGENE (SURvie, DIAbète de type 2 et GENétique) est une étude prospective, mono-centrique, dont le but est d'identifier les déterminants génétiques et environnementaux des complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète de type 2. Le détail des données concernant cette étude a fait l'objet d'une première publication en 2008 [71], après que 917 sujets aient été suivis jusqu'en fin 2007. Les données analysées ici concernent de fait plus de sujets avec un suivi plus long, cependant la méthodologie de recrutement et de suivi est similaire.

1470 patients diabétiques de type 2 ont été recrutés et suivis au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Poitiers de décembre 2001 à février 2012. Les principaux critères d'exclusion étaient la domiciliation hors de la région Poitou-Charentes et la présence d'une maladie rénale non diabétique. A l'inclusion des patients, ont été recueillis les antécédents personnels (notamment cardiovasculaires), les antécédents familiaux de diabète, les données cliniques (pression artérielle, poids, taille...) et biologiques (HbA1c, créatininémie...) et les traitements.

Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique du CHU de Poitiers (Comité de Protection des personnes Ouest 3), et, après information éclairée, un consentement écrit a été obtenu pour chaque patient.

2.2. Méthodes

2.2.1. Suivi des patients

Les 1470 patients de l'étude ont été suivis de manière prospective de leur inclusion à l'année 2012. Les événements cliniques, en particulier cardiovasculaires et rénaux, ont été recueillis par des médecins à partir des comptes rendus de consultation ou d'hospitalisation. Si aucune donnée n'a été retrouvée après le 1^{er} janvier 2010, les médecins traitants des

patients ont été contactés par téléphone. La dernière actualisation des données de suivi a été réalisée en 2011. Les données étudiées ici prennent en compte les données obtenues lors de cette mise à jour.

2.2.2. Recueil de l'hémoglobine glyquée

L'analyse de la trajectoire de l'hémoglobine glyquée s'est portée sur l'ensemble des déterminations d'hémoglobines glyquées de chaque patient de la cohorte SURDIAGENE. Ces valeurs ont été recueillies par l'intermédiaire du logiciel TELEMAQUE et du logiciel CYBERLAB.

TELEMAQUE est un logiciel de recueil de données cliniques et biologiques dans le suivi de ces patients, utilisé pour chaque patient diabétique du service d'Endocrinologie du CHU de Poitiers. À chaque consultation ou hospitalisation, est enregistrée la valeur d'HbA1C correspondante ainsi que, dans la mesure du possible, les valeurs d'HbA1c intermédiaires. Il peut s'agir d'HbA1C dosées au CHU de Poitiers ou dans un laboratoire de ville.

Les dosages réalisés au CHU sont archivés et accessibles par l'intermédiaire du logiciel CYBERLAB.

Nous avons fusionné les données d'HbA1c issues de TELEMAQUE avec celles de CYBERLAB et celles de SURDIAGENE afin d'obtenir un maximum de données pour chaque patient (figure 11).

Nous n'avons pas pris en compte les patients dialysés à l'entrée dans l'étude ni les hémoglobines glyquées dosées après instauration d'une épuration extra-rénale, car, comme expliqué ci-dessus, l'interprétation de l'HbA1c chez ces patients est complexe.

Trajectoire de l'hémoglobine glyquée et impact des évènements cardiovasculaires
chez le patient diabétique de type 2

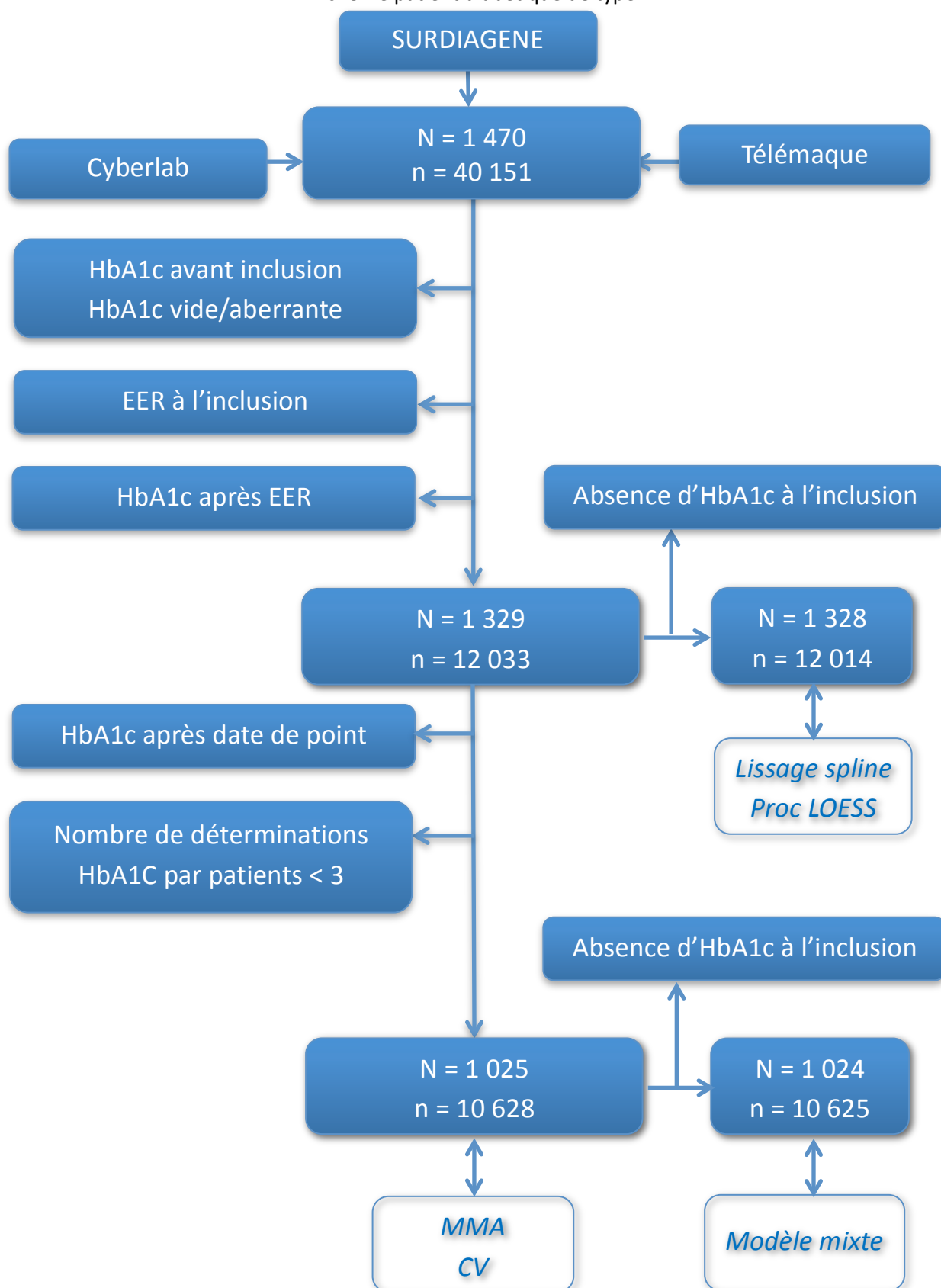


Figure 11 : Diagramme de flux

N : nombre de patients, n : nombre de détermination d'HbA1c, EER : épuration extra-rénale
MMA : moyenne des moyennes annuelles, CV : coefficient de variation

2.2.3. Définition des critères analysés

2.2.3.1. Trajectoire de l'hémoglobine glyquée

Une trajectoire est un ensemble de positions occupées par un point dans le temps.

Pour mettre en évidence les trajectoires de l'HbA1c, nous avons décidé d'étudier la distribution des HbA1c selon l'HbA1c à l'inclusion, ceci dans un souci d'objectivité.

2.2.3.2. Evènements étudiés

Nous avons cherché à étudier l'impact de la survenue d'un évènement cardiovasculaire majeur (ECVM) ou d'une amputation sur l'évolution de l'hémoglobine glyquée.

Les ECVM ont été définis comme étant la survenue d'un infarctus du myocarde (IDM) ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC).

Ces critères ont été étudiés individuellement en prenant en compte le premier évènement cardiovasculaire survenue (IDM ou AVC).

L'évènement « infarctus du myocarde » (IDM) peut correspondre à deux situations :

1) L'infarctus du myocarde (IDM) non fatal est défini comme

- l'augmentation d'une ou plusieurs des enzymes cardiaques spécifiques (troponine ou CPKM-B) au-dessus de la limite normale (99^e percentile) du laboratoire,
- associée à au moins l'un des trois critères suivants : symptôme clinique d'ischémie (douleur thoracique ou non), signes ECG d'ischémie, ou mise en évidence à l'imagerie de nouveaux segments myocardiques non viables.

2) Découverte d'une séquelle d'un IDM silencieux non connu au préalable

- apparition de nouvelles ondes Q avec ou sans symptômes,
- mise en évidence à l'imagerie d'une perte de myocarde viable, aminci, akinétique,
- des résultats d'examens en faveur d'un IDM semi-récent ou ancien.

L'évènement « accident vasculaire cérébral » (AVC) se définit comme la présence de séquelles de lésions tissulaires à l'imagerie cérébrale par scanner et/ou IRM au décours

d'une anomalie neurologique focale à l'origine de la prise en charge. Il inclut les AVC hémorragiques et les AVC ischémiques, et exclut les accidents ischémiques transitoires (AIT).

L'évènement « amputation » se définit comme l'amputation de membre inférieur, en amont du niveau méta-tarso-phalangien (MTP, jambe, cuisse).

2.2.3.3. Variables de laboratoire

Notre étude porte sur l'analyse de l'hémoglobine glyquée au cours du suivi des patients diabétique de type 2. Les valeurs utilisées sont issues de plusieurs laboratoires, CHU et laboratoires de ville essentiellement. Au CHU, la méthode de dosage utilisée est la chromatographie en phase liquide à haute performance. Les techniques de dosage utilisées dans les laboratoires privés n'ont pas été recensées dans notre étude.

2.3. Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées via le logiciel SAS version 9.3 software package (SAS Inc, Cary, NC, USA).

Les données qualitatives sont présentées en nombre (pourcentage) et ont été comparées à l'aide d'un test du chi² ou de Fisher exact.

Les données quantitatives sont présentées en moyenne ($\pm$ écart-type) ou en médiane (espace interquartile) et ont été comparées à l'aide d'un test de Student ou d'une ANOVA (variables normales) ou d'un test de Wilcoxon ou Kruskal Wallis (variables non normales).

La corrélation linéaire entre deux variables quantitatives a été testée à l'aide d'un test de Pearson.

Un modèle linéaire mixte a été utilisé pour l'analyse des données répétées d'HbA1c en vue de la modélisation des trajectoires en fonction de la survenue d'un évènement au cours du suivi, ajusté sur l'HbA1c initiale.

Le lissage a été réalisé grâce à la méthode spline et la méthode LOESS.

Le seuil de significativité était de 5 % pour l'ensemble des analyses.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques de la population à l'inclusion dans l'étude sont indiquées dans le tableau 1. Nous avons inclus 1329 patients initialement et les avons ensuite répartis par quartile d'HbA1c à l'inclusion. La population décrite dans le tableau 1 comporte 1328 patients car, pour un patient parmi les 1329 inclus, la valeur d'HbA1c initiale est manquante.

Notre population est caractérisée par une prédominance d'hommes (58%), avec un âge moyen de 65 ans (± 10.62), une ancienneté moyenne du diabète de 14 ans (± 10) et une hémoglobine glyquée moyenne de 7.79% (± 1.53) à l'inclusion.

La durée moyenne de suivi était de 4,8 ans (± 2.9) pour l'ensemble de la cohorte.

L'incidence des événements cardiovasculaires majeurs (IM et/ou AVC) est de 2.2% patient-année (95% IC 1.8-2.5) et l'incidence des amputations est de 0.8% patient-année (95% IC 0.6-1.1).

Le nombre moyen de déterminations d'HbA1c par patient est de 9 (± 7) avec un minimum de 1 et un maximum de 44. La moyenne du nombre de déterminations par an et par individu est de 2.24 (± 1.28) avec un minimum de 1 et un maximum de 12.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients de la cohorte SURDIAGENE, selon quartile d'HbA1c à l'inclusion

Variables	Tous	Groupe 1 HbA1c<6.7	Groupe 2 6.7≤HbA1c <7.5	Groupe 3 7.5≤HbA1c <8.6	Groupe 4 HbA1c ≥8.6	P value
	n=1 328	n=313 (24%)	n=323 (24%)	n=352 (27%)	n=340 (26%)	
Sexe (hommes/femmes) : n (%)	769(58%)/559(42%)	199(64%)/114(36%)	193(60%)/130(40%)	197(56%)/155(44%)	180(53%)/160(47%)	0.0357
Age (années)	64.98± 10.62	64.57± 10.31	65.52± 10.39	65.38± 10.34	64.43± 11.37	0.4410
IMC (kg/m ²)	31.44± 6.32	31.38± 6.20	31.07± 6.24	31.47± 6.13	31.82± 6.68	0.4957
Tabagisme actif : n (%)	141 (11%)	34 (11%)	34 (11%)	32 (9%)	41 (12%)	0.6697
Ancienneté du diabète (années)	14.39± 10.00	11.52± 9.66	14.02± 10.10	15.77± 9.75	15.96± 9.90	<0.0001
HbA1c (%)	7.79± 1.53	6.13± 0.39	7.04± 0.23	7.98± 0.30	9.83± 1.24	<0.0001
Créatininémie (μmol/L)	82 (31.5)	81 (37)	84 (30)	83 (30)	80 (30)	0.1516
eGFR CKD EPI (ml/min/1.73m ²)	73.98± 23.80	73.50± 25.28	73.00± 22.68	73.64± 23.35	75.72± 23.93	0.4644
ATCD rénaux : n (%)	774 (58%)	164 (52%)	191 (59%)	208 (59%)	211 (62%)	0.0841
Pression artérielle systolique (mmHg)	132.21± 17.73	130.56± 17.33	132.84± 18.43	132.97± 17.28	132.35± 17.84	0.2917
Pression artérielle diastolique (mmHg)	72.42± 11.22	71.61± 11.28	72.43± 11.77	72.22± 10.38	73.35± 11.43	0.2575
Cholestérol total (mmol/L)	4.77± 1.10	4.66± 1.04	4.68± 1.08	4.70± 1.02	5.03± 1.23	<0.0001
Fréquence cardiaque de repos (bpm)	73.29± 13.59	72.43± 13.87	72.68± 14.24	72.84± 13.89	75.18± 12.13	0.0398
Biguanides : n (%)	634 (48%)	165 (53%)	164 (51%)	160 (46%)	145 (43%)	0.0319
Sulfamides hypoglycémiants, apparentés : n (%)	540 (41%)	153 (49%)	130 (40%)	125 (36%)	132 (39%)	0.0038
Insuline : n (%)	795 (60%)	108 (35%)	174 (54%)	256 (73%)	257 (76%)	<0.0001
Autres (Glitazone, Inh. α glucosidases) : n (%)	90 (7%)	22 (7%)	14 (4%)	22 (6%)	32 (9%)	0.0728

Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes ± déviation standard
ou médiane (IQR)

ATCD rénaux : RAC urinaire > 3.5 mg/mmol (H) et > 2.5 mg/mmol (F) ou eGFR (CKD EPI) ≤60ml/min

RAC urinaire : ratio albumine/créatinine urinaire

eGFR : débit de filtration glomérulaire estimé

CKD EPI : méthode d'estimation du DFG

3.2. Evolution de l'hémoglobine glyquée au cours du temps

3.2.1. Evolution de l'HbA1c en fonction de l'HbA1c à l'inclusion

A ce jour, peu ou pas d'études se sont intéressées à la notion de trajectoire de l'hémoglobine glyquée. Nous avons cherché à évaluer l'existence d'un ou plusieurs profils de trajectoire dans notre population. Pour cette étude, nous avons choisi de répartir les patients en quatre groupes en fonction de leur HbA1c initiale avec une distribution selon des quartiles d'HbA1c, permettant d'obtenir des groupes d'effectifs homogènes (tableau 1). La répartition selon l'HbA1c initiale nous a semblé être le moyen le plus objectif de faire une première évaluation du profil d'évolution de l'HbA1c au cours du temps.

Nous avons choisi d'utiliser deux méthodes de lissage, lissage spline et procédure LOESS, pour permettre une description plus fine des trajectoires. Les courbes de lissage obtenues sont équivalentes.

Les différentes courbes d'évolution de l'HbA1c au cours du temps, selon le lissage spline (a) et la procédure LOESS (b), sont représentées sur la figure 12.

Les courbes d'évolution de l'ensemble de la population puis de chaque quartile d'HbA1c initiale sont représentées dans les figures 13 à 17.

Trajectoire de l'hémoglobine glyquée et impact des évènements cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2

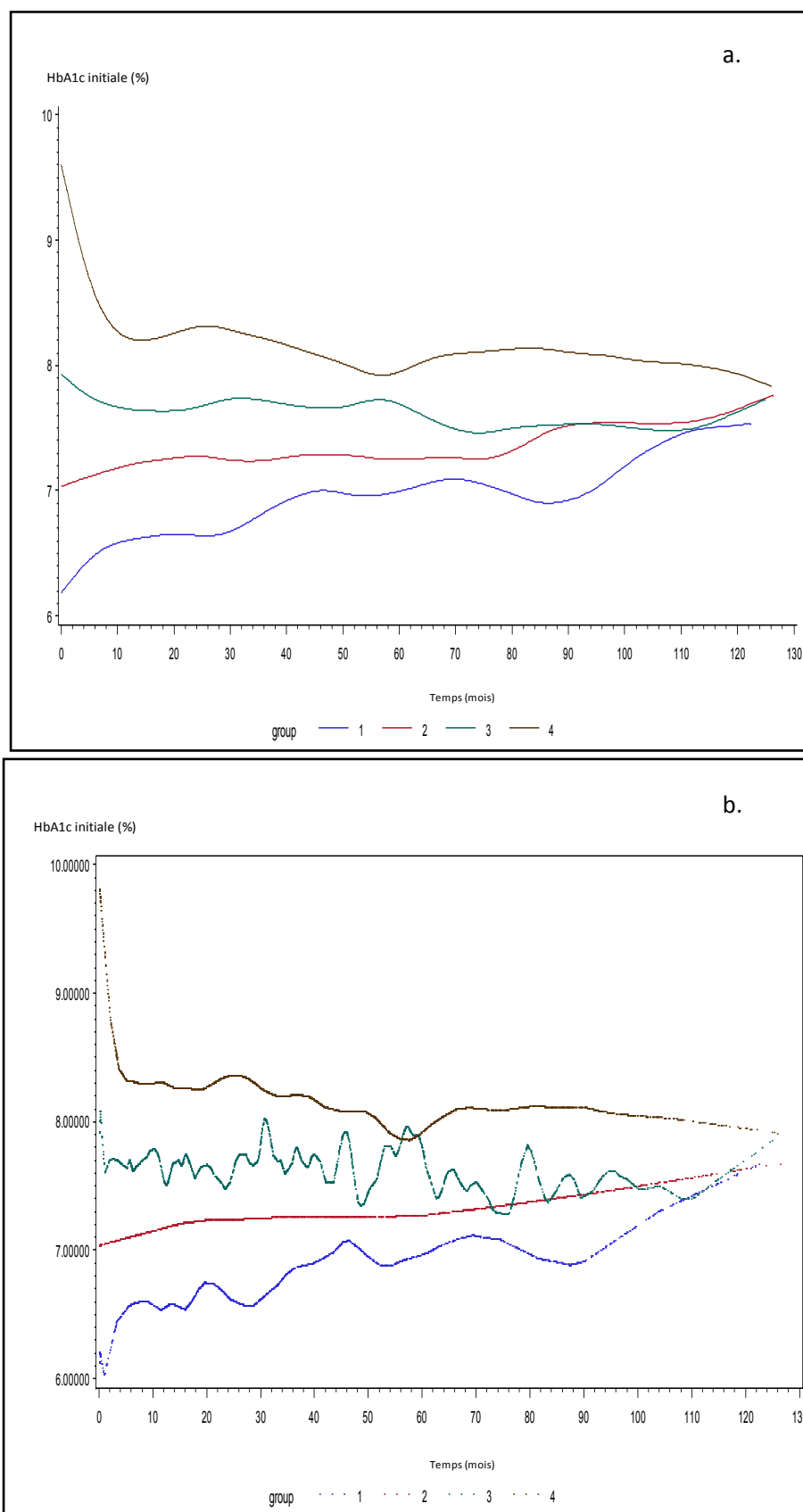


Figure 12 : Evolution de l'HbA1c en fonction de l'HbA1c initiale selon un lissage spline (a) et selon la procédure LOESS (b)

Trajectoire de l'hémoglobine glyquée et impact des évènements cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2

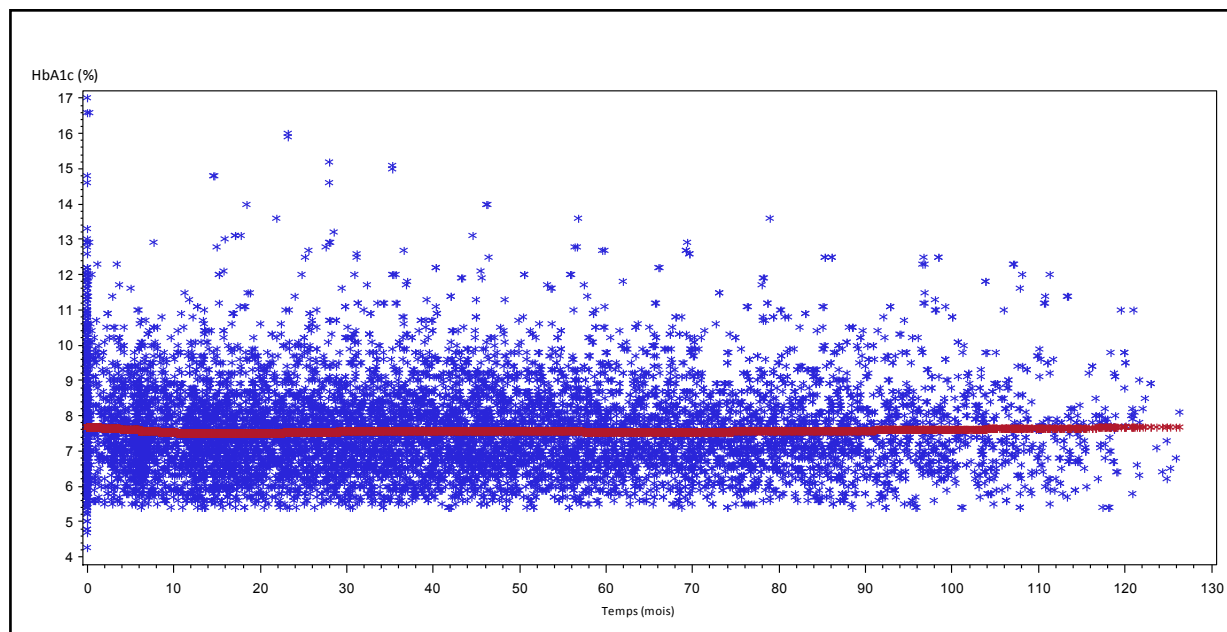


Figure 13 : Evolution du taux d'hémoglobine glyquée pour l'ensemble des patients avec un lissage effectué avec la procédure LOESS

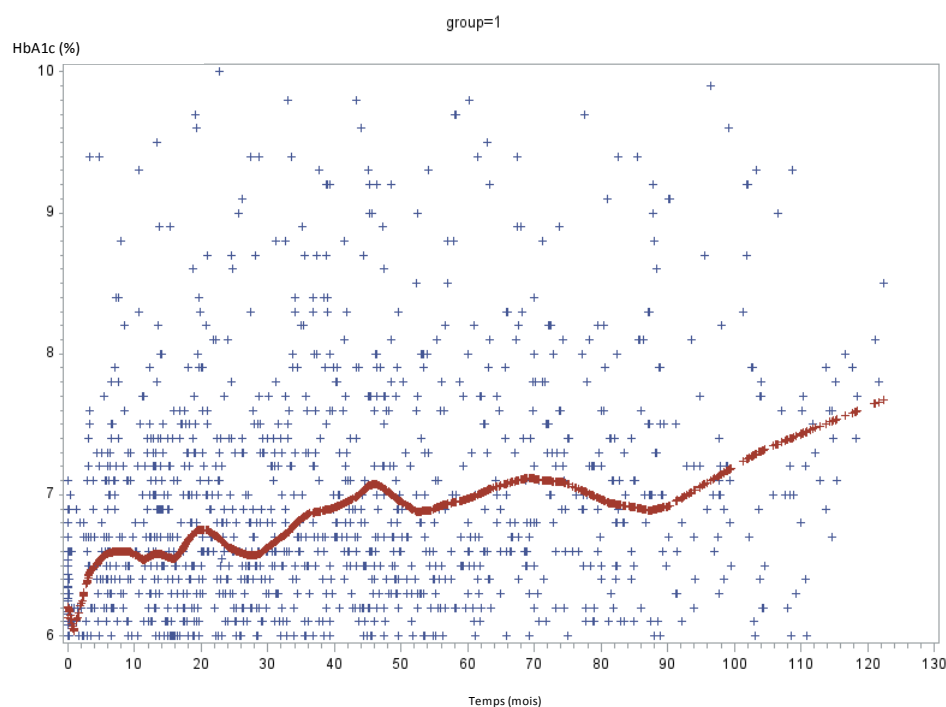


Figure 14 : Evolution du taux d'HbA1c pour les patients ayant une HbA1c initiale dans le 1^{er} quartile (HbA1c < 6.7%) avec un lissage effectué par la procédure LOESS

Trajectoire de l'hémoglobine glyquée et impact des évènements cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2

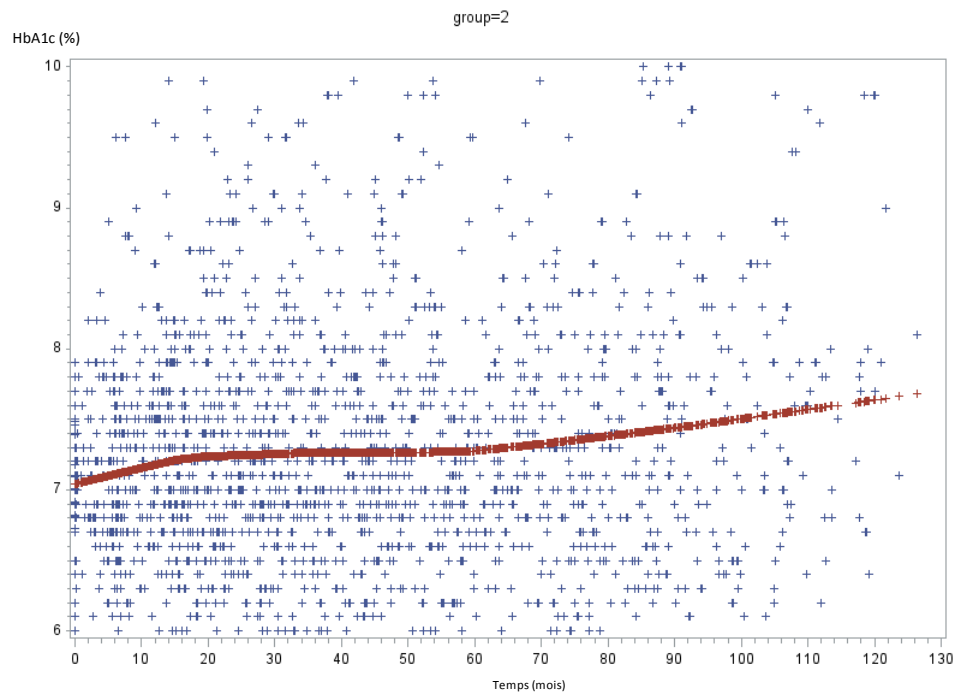


Figure 15 : Evolution du taux d'HbA1c pour les patients ayant une HbA1c initiale dans le 2^{ème} quartile (entre 6.7 et 7.5%) avec un lissage effectué par la procédure LOESS

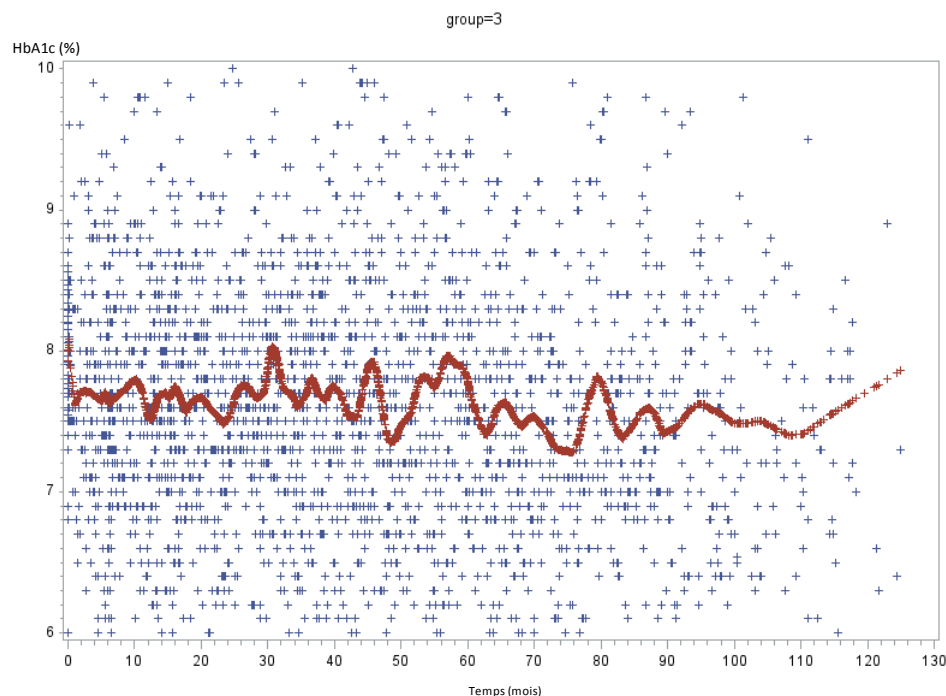


Figure 16 : Evolution du taux d'HbA1c pour les patients ayant une HbA1c initiale dans le 3^{ème} quartile (7.5 à 8.6%) avec un lissage effectué par la procédure LOESS

Trajectoire de l'hémoglobine glyquée et impact des évènements cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2

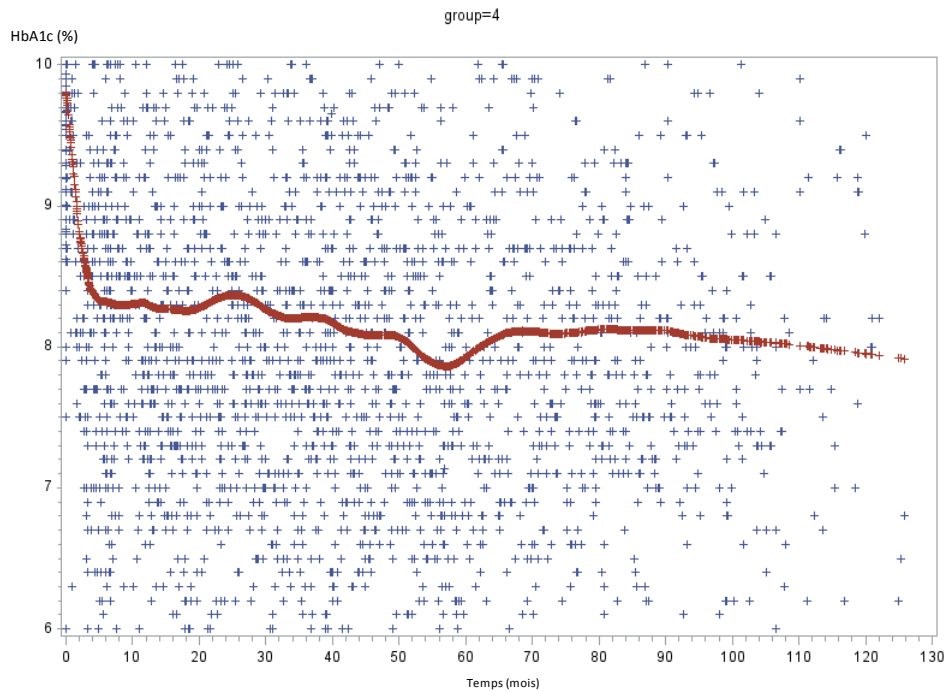


Figure 17 : Evolution du taux d'HbA1c pour les patients ayant une HbA1c initiale dans le 4^{ème} quartile ($\geq 8.6\%$) avec un lissage effectué par la procédure LOESS

Les quatre groupes ont tendance à converger en fin de suivi vers des valeurs d'HbA1c de 7.5 à 8%. La courbe issue du lissage de l'ensemble de la population (figure 13) montre une évolution linéaire autour de 7.5%.

Dans le groupe 1 (313 patients, HbA1c initiale inférieure à 6.7 %), l'HbA1c a une évolution globale ascendante vers la zone de convergence à la fin du suivi. Les valeurs d'HbA1c sont majoritairement inférieures à 7 %.

Dans le groupe 2 (323 patients, HbA1c initiale comprise entre 6.7 et 7.5 %), l'évolution globale de l'HbA1c est une discrète ascension vers la zone de convergence. Cette ascension est moindre que celle du groupe 1. Les valeurs d'HbA1c sont majoritairement autour de 7-7.5 %.

Dans le groupe 3 (352 patients, HbA1c initiale comprise entre 7.5 et 8.6 %), l'évolution globale de l'HbA1c est une variation entre 7.5-8 % pour aboutir dans la zone de convergence.

Dans le groupe 4 (340 patients, HbA1c initiale supérieure à 8.6%), l'HbA1c a une évolution globale descendante, plus marquée initialement, puis une stabilisation dans cette zone de convergence. Les valeurs d'HbA1c sont majoritairement supérieures à 8%.

Au total, les quatre groupes convergent vers une valeur d'HbA1c comprise entre 7.5 et 8%. Les courbes de lissage montrent que, même si l'équilibre du diabète est initialement mauvais, l'HbA1c va diminuer et tendre vers des valeurs à la fourchette haute de la zone de convergence. A l'inverse, en cas de diabète initialement bien équilibré, l'HbA1c va progressivement augmenter vers des valeurs supérieures à la fourchette basse de la zone de convergence.

3.3. Relation entre l'HbA1c initiale ou prise au hasard et l'HbA1c au cours du suivi

Pour cette analyse, nous avons sélectionné les patients ayant au moins trois déterminations d'HbA1c au cours du suivi, soit 1025 patients. Pour le choix de l'hémoglobine glyquée « prise au hasard », nous avons utilisé le logiciel SAS et attribué de façon aléatoire une valeur à 16 chiffres comprise entre 0 et 1 à chaque détermination d'HbA1c et, pour chaque patient, l'HbA1c tirée au hasard correspond à celle ayant la valeur la plus élevée.

L'étude de la moyenne des moyennes annuelles (MMA) d'hémoglobine glyquée en fonction du taux d'hémoglobine glyquée initiale met en évidence une corrélation entre ces deux paramètres (coefficient de Pearson : 0.72, test de Pearson p value < 0.0001) (figure 18). Avoir un taux d'hémoglobine glyquée initial supérieur ou inférieur à la moyenne donne un taux moyen au cours du suivi respectivement supérieur et inférieur à la moyenne.

Nous nous apercevons néanmoins que lorsque nous avons un taux initial faible, la MMA est plus forte que celui-ci, alors que, lorsque le taux d'HbA1c initial est plus fort, la MMA est moins importante que ce taux. Cela va dans le sens d'une régression à la moyenne comme le montrent les trajectoires d'HbA1c présentées précédemment.

La MMA donne une approche individuelle et permet de limiter les biais possibles liés aux différences de durée de suivi, de nombre de déterminations par patients et de délais entre les déterminations.

Trajectoire de l'hémoglobine glyquée et impact des évènements cardiovasculaires
chez le patient diabétique de type 2

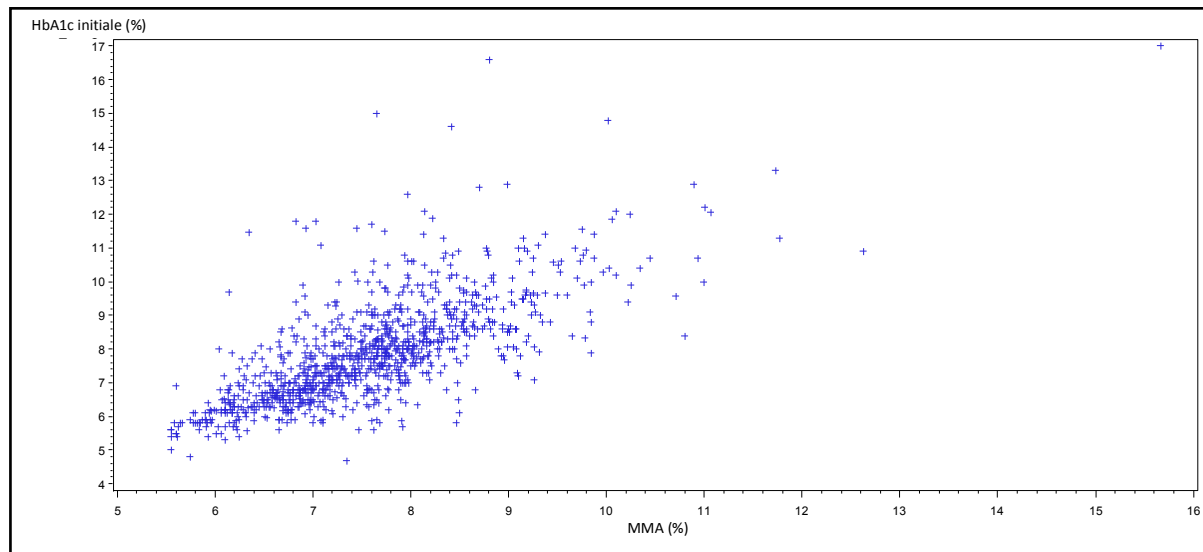


Figure 18 : Tracé de l'HbA1c initiale en fonction de la moyenne des moyennes annuelles (MMA) d'hémoglobine glyquée au cours du suivi

L'étude de la MMA d'hémoglobine glyquée en fonction du taux d'hémoglobine glyquée pris au hasard au cours du suivi, met en évidence une corrélation entre ces deux paramètres (coefficient de Pearson 0.79, test de Pearson p value < 0.0001) (figure 19). Cela suggère que l'HbA1c est stable pour chaque individu au cours du temps.

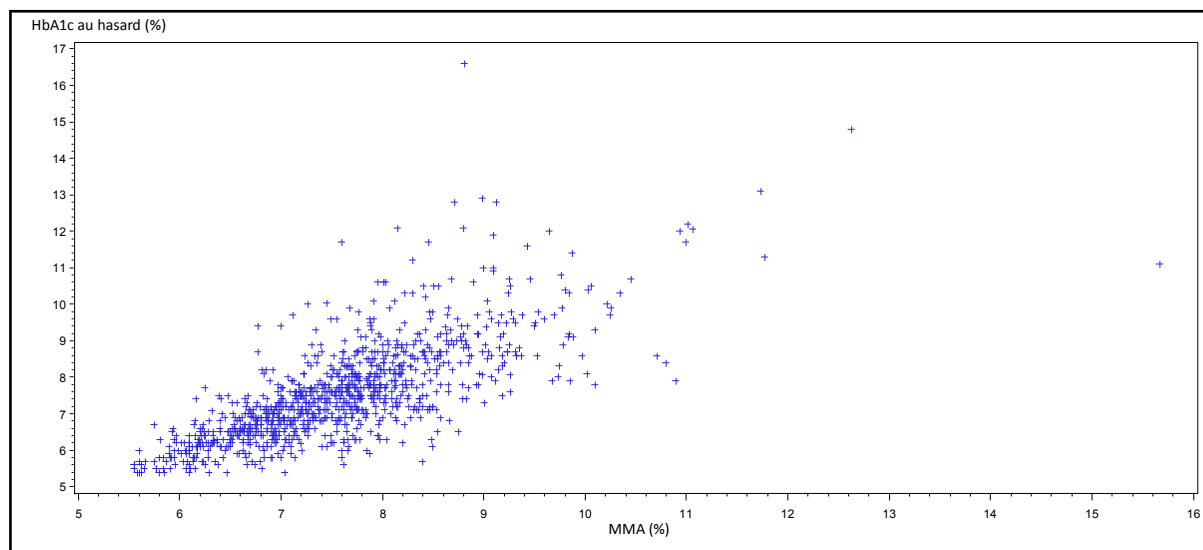


Figure 19 : Tracé d'une valeur d'HbA1c tirée au hasard en fonction de la moyenne des moyennes annuelles (MMA) d'hémoglobine glyquée au cours du suivi

Trajectoire de l'hémoglobine glyquée et impact des évènements cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2

L'étude de la MMA d'hémoglobine glyquée en fonction du taux d'hémoglobine glyquée pris au hasard et en fonction de l'ancienneté du diabète montre des coefficients de corrélation forts (tableau 2) et une répartition homogène des points d'HbA1c quel que soit l'ancienneté du diabète (figure 20). La corrélation de l'ensemble de la population ne semble donc pas induite par un sous-groupe en fonction de la durée du diabète.

Durée du diabète	N	Coefficient de corrélation
Inférieure ou égal à 5 ans	216	R=0.73 p<0.0001
5 à 15 ans	363	R=0.83 p<0.0001
Supérieure ou égale à 15 ans	446	R=0.77 p<0.0001

Tableau 2 : Corrélation entre l'HbA1c prise au hasard et la moyenne des moyennes annuelles (MMA) en fonction de la durée de diabète des patients

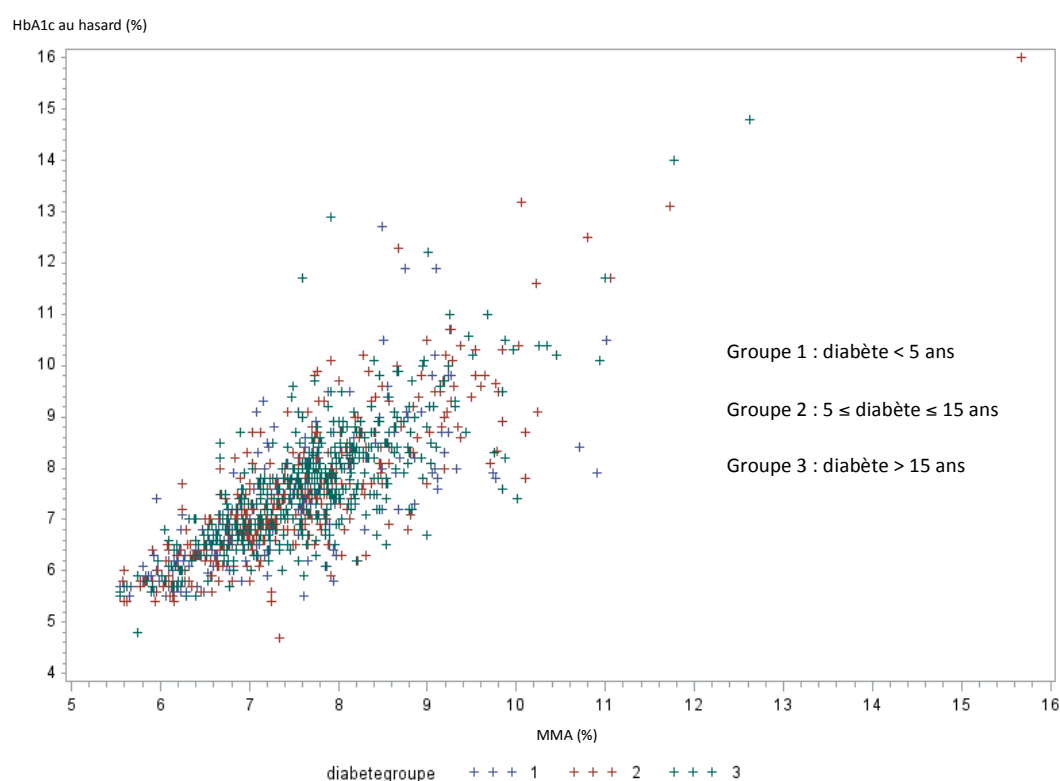


Figure 20 : Tracé d'une valeur d'HbA1c tirée au hasard en fonction de la moyenne des moyennes annuelles d'HbA1c (MMA) et de l'ancienneté du diabète au cours du suivi

3.4. Coefficient de variation

Nous avons étudié le coefficient de variation dans les groupes de patients définis selon le quartile d'HbA1c initiale après extraction des données d'HbA1c correspondant aux dix premiers mois de suivi, c'est-à-dire à la période de forte fluctuation d'HbA1c, en particulier dans le groupe 4. Les coefficients de variations moyens et médians sont représentés dans le tableau 3. Six patients ont toujours la même valeur d'HbA1c au cours du suivi. Il y a une différence significative entre les groupes d'HbA1c initiale ($\chi^2=8.61$, $p \text{ value}=0.0350$).

	CV en %	N	Moyenne $\pm$ DS	Médiane (IQR)
Groupe HbA1C initiale				
Groupe 1		147	7.91 $\pm$ 5.82	6.24 (6.97)
Groupe 2		169	7.89 $\pm$ 4.31	7.10 (4.15)
Groupe 3		237	8.41 $\pm$ 4.90	7.99 (5.62)
Groupe 4		223	9.13 $\pm$ 5.58	7.79 (7.11)

Tableau 3 : Coefficient de variation moyen et médian en fonction du quartile d'HbA1c initial

Le CV moyen pour l'ensemble de la population est de 8.41 % ($\pm$ 5.19) avec un minimum de 0% et un maximum de 34.64%. Le CV moyen est faible pour l'ensemble de la population, ainsi que par quartile d'HbA1c, ce qui va dans le sens d'une relative stabilité de l'HbA1c au cours du temps dans les quatre groupes.

3.5. Etude de l'impact de la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs sur la trajectoire de l'HbA1c

3.5.1. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques de la population sont représentées dans le tableau 4. Au total, 128 événements cardiovasculaires de type infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux sont survenus au cours du suivi.

Trajectoire de l'hémoglobine glyquée et impact des évènements cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2

Les patients ayant présenté un ECVI sont plus âgés (69.52 ans vs 64.49 ans), ont un diabète plus ancien (18.32 ans vs 13.97 ans), une fonction rénale plus altérée (clairance 64.77ml/min/1.73m² vs 74.97ml/min/1.73m²) et ont plus souvent un traitement par insuline (73% vs 59%).

Variables	Tous n=1 328	ECVI n=128 (10%)	Sans ECVI n=1200 (90%)	P value
Sexe (homme/femme) : n (%)	769(58%) / 559(42%)	85 (66%)/ 43 (34%)	684 (57%)/ 516 (43%)	0.0405
Age (années)	64.98± 10.62	69.52± 9.43	64.49± 10.63	<0.0001
IMC (kg/m ²)	31.44± 6.32	29.11± 5.04	31.69± 6.39	<0.0001
Tabagisme actif : n (%)	141 (11%)	12 (9%)	129 (11%)	0.6129
Ancienneté du diabète (années)	14.39± 10.00	18.32± 10.07	13.97± 9.90	<0.0001
Créatininémie (μmol/l)	82 (31.5)	90 (41)	81 (30)	<0.0001
HbA1c (%)	7.79± 1.53	8.18 ± 1.61	7.75± 1.51	0.0045
eGFR CKD EPI (ml/min/1.73m ²)	73.98± 23.80	64.77± 26.30	74.97± 23.32	<0.0001
ATCD rénaux : n (%)	774 (58%)	95 (74%)	679 (57%)	0.0001
ATCD cardiovasculaires : n (%)	263 (20%)	39 (30%)	224 (19%)	0.0012
Pression artérielle systolique (mmHg)	132.21± 17.73	136.95± 18.34	131.70± 17.59	0.0024
Pression artérielle diastolique (mmHg)	72.42± 11.22	73.42± 11.07	72.31± 11.23	0.2827
Cholestérol total (mmol/L)	4.77± 1.10	4.93± 1.22	4.75± 1.09	0.1052
Fréquence cardiaque de repos (bpm)	73.29± 13.59	73.48± 14.33	73.27± 13.51	0.8750
Biguanides : n (%)	634 (48%)	48 (38%)	586 (49%)	0.0133
Sulfamides hypoglycémisants, apparentés : n (%)	540 (41%)	39 (30%)	501 (42%)	0.0125
Insuline : n (%)	795 (60%)	93 (73%)	702 (59%)	0.0022
Autres (Glitazone, Inh. α glucosidases) : n (%)	90 (7%)	6 (5%)	84 (7%)	0.3224

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± déviation standard ou médiane (IQR)

ATCD rénaux définis par RAC urinaire > 3.5 mg/mmol (H) et > 2.5 mg/mmol (F) ou eGFR (CKD EPI) ≤ 60 ml/min

RAC urinaire : ratio albumine /créatinine urinaire

eGFR CKD EPI : débit de filtration estimé par la méthode CKD EPI

CKD EPI : méthode d'estimation du débit de filtration glomérulaire

Tableau 4 : Caractéristiques des patients ayant présenté ou non un évènement cardiovasculaire majeur

L'HbA1c moyenne évaluée au plus proche de l'évènement (sur 81 patients) est de 7.35% (± 1.23), avec un minimum de 5.4% et un maximum de 11.2%. Si nous nous limitons aux déterminations d'HbA1c faites à un mois autour de l'évènement (sur 11 patients), l'HbA1c moyenne est de 7.05% (± 1.06), avec un minimum de 5.6% et un maximum de 9.1%.

3.5.2. Analyse des trajectoires

Nous avons utilisé deux méthodes de lissage, lissage spline et procédure LOESS, pour permettre une description plus fine de la trajectoire de l'hémoglobine glyquée. Les résultats sont équivalents pour les deux méthodes de lissage.

L'évolution de l'hémoglobine glyquée au cours du temps chez les patients ayant présenté un évènement cardiovasculaire majeur (ECVM) est représentée sur la figure 21. L'évènement se produit au temps 0, la trajectoire de l'hémoglobine glyquée est en effet représentée avec un réalignement (ou *rescaling*) sur l'évènement.

Il est difficile de prendre en compte l'aspect des courbes avant le temps de -70 mois et après le temps de +70 mois en raison du faible nombre de déterminations d'HbA1c.

Dans le groupe de patients ayant présenté une ECVM, l'HbA1c a une évolution globale discrètement descendante qui se poursuit après l'évènement de façon similaire.

L'évolution de l'hémoglobine glyquée au cours du temps chez les patients n'ayant pas présenté un ECVM est représentée sur la figure 22. Le temps 0 correspond à la date d'inclusion.

L'évolution de l'HbA1c chez les patients n'ayant pas présenté un ECVM est horizontale.

Lorsque nous effectuons un modèle mixte à partir des données d'HbA1c avant l'évènement ou à la fin du suivi pour les patients ne faisant pas d'évènement, le fait de présenter un ECVM au cours du suivi ne modifie pas les pentes d'hémoglobine glyquée ($p=0.5216$).

Trajectoire de l'hémoglobine glyquée et impact des évènements cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2

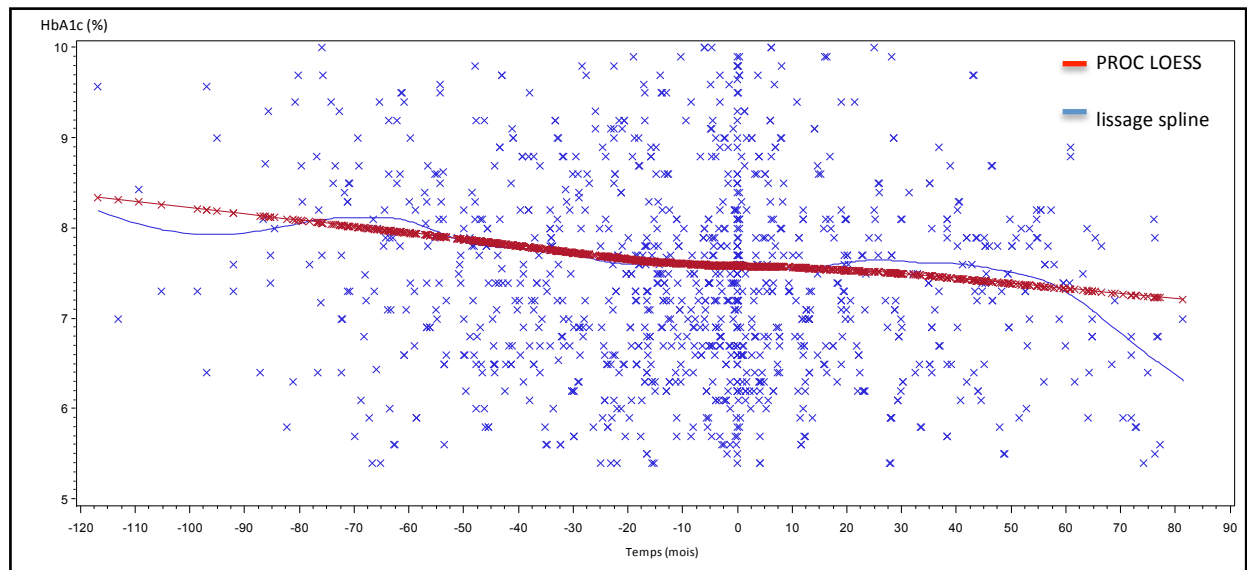


Figure 21 : Evolution du taux d'HbA1c pour les patients faisant un ECVM avec un *rescaling* sur l'évènement

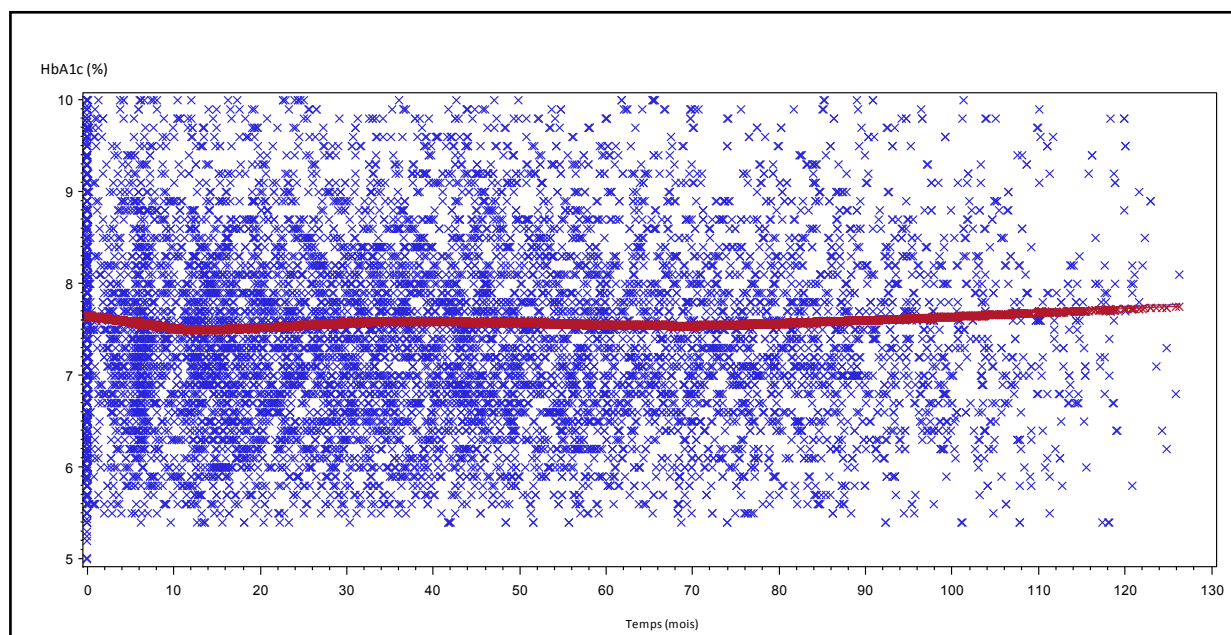


Figure 22 : Evolution du taux d'HbA1c pour les patients ne subissant pas d'ECVM au cours du suivi avec un lissage effectué avec la procédure LOESS

Trajectoire de l'hémoglobine glyquée et impact des évènements cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2

3.6. Etude de l'impact d'une amputation sur la trajectoire de l'HbA1c

3.6.1. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques de la population sont représentées dans le tableau 5. Au total, 53 patients ont subi une amputation au cours du suivi.

Les patients ayant subi une amputation sont de façon prédominante des hommes (92%), sont plus âgés (68.19 ans vs 64.84 ans), ont un diabète plus ancien (17.62 ans vs 14.26 ans), une fonction rénale plus altérée (clairance 58.74ml/min/1.73m2 vs 74.62ml/min/1.73m2), et ont plus souvent un antécédent d'amputation (42%).

Variables	Tous	Amputation	Sans Amputation	P value
	n=1 328	n=53 (4%)	n=1275 (96%)	
Sexe (homme/femme) : n (%)	769(58%) / 559(42%)	49 (92%)/ 4 (8%)	720 (56%)/ 555 (44%)	<0.0001
Age (années)	64.98± 10.62	68.19± 7.37	64.84± 10.71	0.0246
IMC (kg/m2)	31.44± 6.32	30.11± 4.61	31.49± 6.38	0.1195
Tabagisme actif : n (%)	141 (11%)	7 (13%)	134 (11%)	0.5232
Ancienneté du diabète (années)	14.39± 10.00	17.62± 10.30	14.26± 9.97	0.0231
Créatininémie (μmol/l)	82 (31.5)	106 (72)	82 (30)	<0.0001
HbA1c (%)	7.79± 1.53	7.53± 1.56	7.80± 1.53	0.2256
eGFR CKD EPI (ml/min/1.73m2)	73.98± 23.80	58.74± 27.12	74.62± 23.46	<0.0001
ATCD rénaux : n (%)	774 (58%)	45 (85%)	729 (57%)	<0.0001
ATCD amputation : n (%)	63 (5%)	22 (42%)	41 (3%)	<0.0001
Pression artérielle systolique (mmHg)	132.21± 17.73	140.68± 19.13	131.86± 17.58	0.0017
Pression artérielle diastolique (mmHg)	72.42± 11.22	74.74± 10.33	72.32± 11.25	0.1022
Cholestérol total (mmol/L)	4.77± 1.10	4.68± 1.09	4.77± 1.11	0.5356
Fréquence cardiaque de repos (bpm)	73.29± 13.59	72.98± 11.23	73.30± 13.68	0.8490
Biguanides : n (%)	634 (48%)	16 (30%)	618 (49%)	0.0085
Sulfamides hypoglycémisants, apparentés : n (%)	540 (41%)	15 (28%)	525 (41%)	0.0591
Insuline : n (%)	795 (60%)	35 (66%)	760 (60%)	0.3633
Autres (Glitazone, Inh. α glucosidases) : n (%)	90 (7%)	1 (2%)	89 (7%)	0.3599

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± déviation standard ou médiane (IQR)

ATCD rénaux définis par RAC urinaire > 3.5 mg/mmol (H) et > 2.5 mg/mmol (F) ou eGFR (CKD EPI) ≤ 60 ml/min

RAC urinaire : ratio albumine /créatinine urinaire

eGFR CKD EPI : débit de filtration estimé par la méthode CKD EPI

CKD EPI : méthode d'estimation du débit de filtration glomérulaire

Tableau 5 : Caractéristiques des patients ayant présenté ou non une amputation

L'HbA1c moyenne au plus proche de l'évènement (sur 24 patients) est de 6.95% (± 1.41), avec un minimum de 5.4% et un maximum de 12%. Si nous nous limitons aux déterminations

d'HbA1c faites un mois autour de l'évènement (sur 8 patients), l'HbA1c moyenne est de 6.9% (± 1.34), avec un minimum de 5.9% et un maximum de 9.2%.

3.6.2. Analyse des trajectoires

L'évolution de l'hémoglobine glyquée au cours du temps dans le groupe de patients ayant subi une amputation est représentée sur la figure 23. L'évènement se produit au temps 0, la trajectoire de l'hémoglobine glyquée est là encore représentée avec un réalignement (ou *rescaling*) sur l'évènement.

L'évolution de l'HbA1c chez les patients ayant subi une amputation (figure 23) est descendante de façon marquée jusqu'au moment de l'évènement puis horizontale avec une valeur d'HbA1c constante autour de 7%.

L'évolution de l'hémoglobine glyquée au cours du temps chez les patients n'ayant pas subi une amputation est représentée sur la figure 24. Le temps 0 correspond à la date d'inclusion.

La courbe des patients n'ayant pas subi d'amputation (figure 24) est horizontale.

Lorsque nous effectuons un modèle mixte à partir des données d'HbA1c avant l'évènement dans le premier groupe ou la fin du suivi pour le second, le fait de subir une amputation au cours du suivi ne modifie pas les pentes d'hémoglobine glyquée ($p=0.7040$).

Trajectoire de l'hémoglobine glyquée et impact des évènements cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2

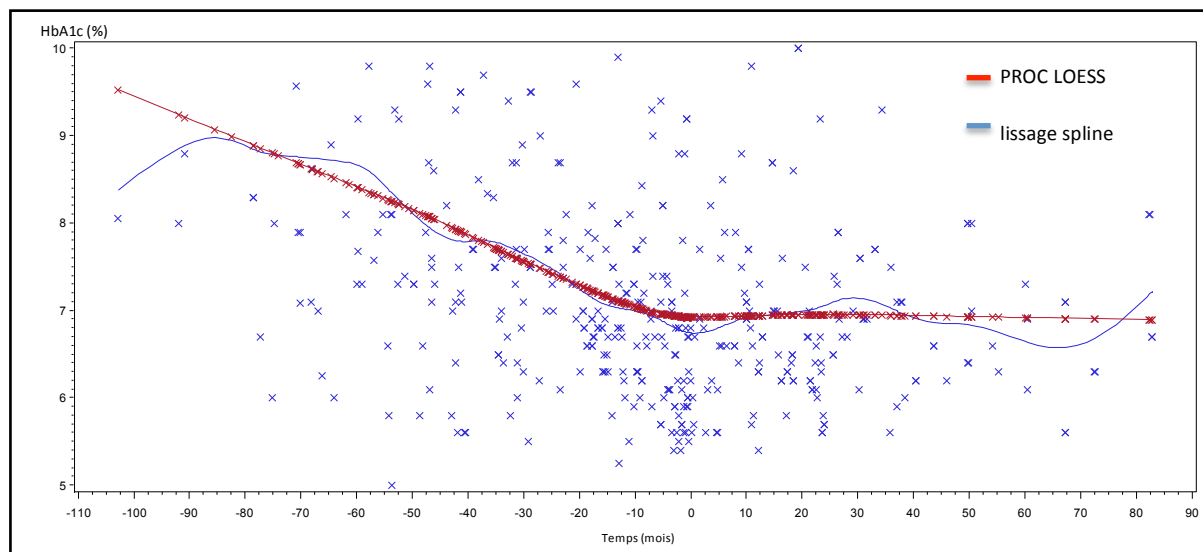


Figure 23 : Evolution du taux d'HbA1c pour les patients subissant une amputation au cours du suivi avec un rescaling sur l'amputation

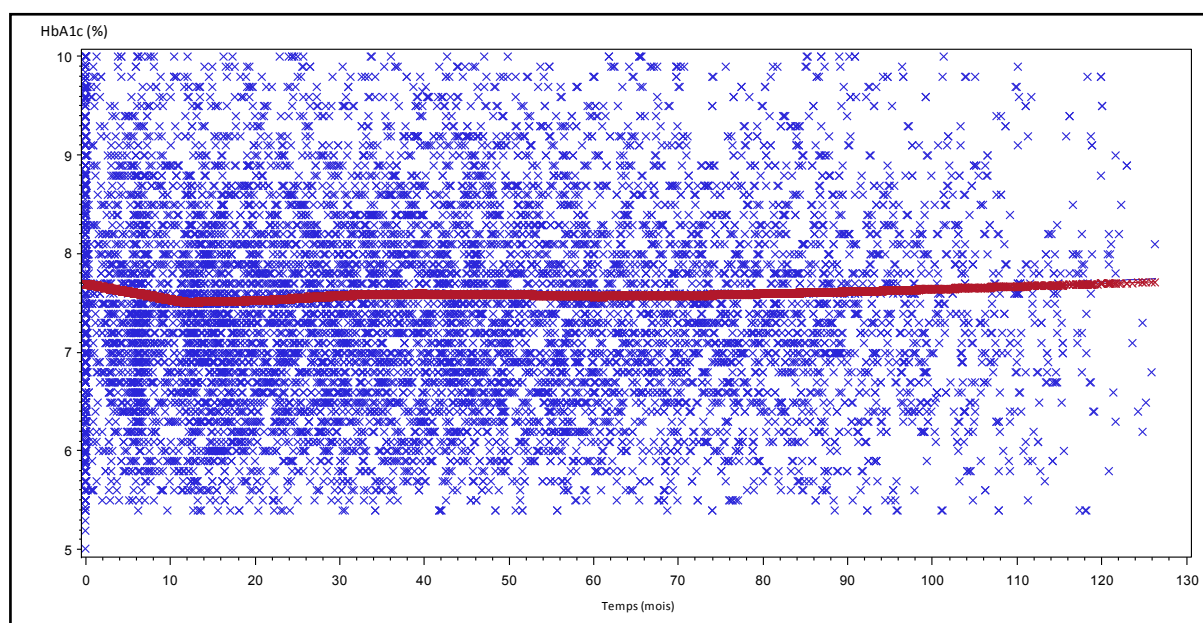


Figure 24 : Evolution du taux d'HbA1c pour les patients ne subissant pas d'amputation au cours du suivi avec un lissage effectué avec la procédure LOESS

4. Discussion

4.1. Trajectoires

4.1.1. Relation entre l'HbA1c et la moyenne des moyennes annuelles d'HbA1c

L'existence d'une corrélation entre l'hémoglobine glyquée prise au hasard et la moyenne des moyennes annuelles de l'HbA1c suggère que l'hémoglobine glyquée atteint une phase d'équilibre au cours de l'évolution du diabète. L'existence d'une telle corrélation avait déjà été évoquée chez le patient diabétique de type 1 dans l'étude de Tarnow et al. [72] portant sur les facteurs liés à la survenue d'une néphropathie. Nos résultats sont concordants avec les résultats de cette étude avec un coefficient de corrélation de 0.79 (p value < 0.0001) versus 0.74 (p value < 0.001) dans l'étude de Tarnow et al [72].

Le niveau de cet équilibre semble différer en fonction de l'hémoglobine glyquée initiale comme le montrent la courbe de corrélation entre l'HbA1c à l'inclusion et la MMA (figure 18) et les courbes de lissage (figure 19).

Les profils de trajectoire mis en évidence ici sont issus d'une analyse à partir de l'hémoglobine glyquée à l'inclusion. La pertinence de ce choix est confirmée par l'existence d'une corrélation entre l'hémoglobine glyquée à l'inclusion et la moyenne des moyennes d'HbA1c au cours du suivi (r : 0.72, p value < 0.0001) (figure 18). Cette notion avait déjà été évoquée dans l'étude de Hadjadj et al. [73] portant sur la valeur pronostique du polymorphisme du gène de l'angiotensine convertase chez le diabétique de type 1, qui retrouvait, de façon similaire, une forte corrélation entre les valeurs d'HbA1c mesurées au cours du suivi et la valeur à l'inclusion (r^2 : 0.92).

Au total, notre étude retrouve des résultats concordants avec la littérature. La durée moyenne de suivi est plus courte dans notre étude (4.8 ans versus 13.5 ans dans l'étude de Tarnow et al. [72], et 6 ans dans l'étude de Hadjadj et al. [73]). Il est intéressant de noter que notre travail, à l'inverse des deux études mentionnées ci-dessus, porte sur le diabète de type 2 et non de type 1. La prise en charge thérapeutique du patient diabétique de type 1 (DT1) diffère de celle du patient diabétique de type 2 (DT2). En effet, dans le cadre d'un diabète de

type 1, le traitement est l'insulinothérapie dès le début de la maladie ; on pourrait imaginer que la maladie aurait tendance à être stable. Dans le cadre du diabète de type 2, le diagnostic peut être porté alors que la maladie est présente depuis plusieurs années, et l'évolution de la maladie s'accompagne d'une modulation des traitements en fonction de l'HbA1c ; on pourrait imaginer que la maladie aurait tendance à être instable. On aurait ainsi pu s'attendre à avoir des résultats différents entre le DT1 et DT2 concernant la relation entre l'HbA1c initiale, l'HbA1c au hasard et la MMA. En fait, l'HbA1c semble évoluer dans tous les cas vers un état de stabilité à long terme.

4.1.2. Evolution de l'HbA1c dans les 4 groupes

L'évolution initiale de l'HbA1c dans le groupe 4 ($HbA1c \geq 8.6\%$) est descendante. Ce groupe correspond à une population de patients où le diabète est déséquilibré à l'inclusion, et on peut suspecter que l'amélioration de l'HbA1c est la conséquence d'une intervention thérapeutique. On constate ensuite que l'HbA1c atteint une phase de plateau quasiment parallèle à celle dans les autres groupes mais à un taux légèrement supérieur. L'obtention d'une hémoglobine glyquée inférieure à 7.5% semble plus difficile dans ce groupe où l'équilibre se trouve autour de 8%.

Il est important de souligner que ce profil de trajectoire correspond à une approche globale de population et non à une approche individuelle. Nous ne pouvons pas affirmer que, pour un patient donné, il n'est pas possible d'atteindre des chiffres plus faibles d'HbA1c, mais cela pourrait être fait au prix d'hypoglycémies ou d'une qualité de vie moindre. En effet, dans l'étude ACCORD [52], l'intensification thérapeutique chez des patients âgés en moyenne de 62 ans et ayant une HbA1c initiale moyenne à 8.3%, a montré une augmentation significative du taux d'hypoglycémies sévères ou non dans le groupe de traitement intensif par rapport au groupe de traitement conventionnel (16.2% et 10.5% contre 5.1% et 3.5%, respectivement, $p < 0.001$) avec une surmortalité (hazard ratio : 1.22; 95% IC 1.01-1.46, $p=0.04$) dans le groupe de traitement intensif. L'effet délétère des hypoglycémies a alors été envisagé. L'étude rétrospective de Bonds et al. [74] portant sur la fréquence des hypoglycémies sévères, montre que, quel que soit le bras de traitement, les patients ayant présenté au moins une hypoglycémie sévère ont un risque de décès plus important que les patients n'ayant pas présenté un tel événement (hazard ratio ajusté HR

1.41, 95% IC 1.03-1.93 dans le groupe de traitement intensif, et HR ajusté 2.30, 95% IC 1.46-3.65 dans le groupe de traitement conventionnel). Mais, l'étude a montré que les patients ayant présenté au moins une hypoglycémie sévère ont un risque de décès plus faible dans le groupe intensif que dans le groupe conventionnel (HR ajusté 0.55, 95% IC 0.31-0.99). Il pourrait être intéressant d'étudier le groupe 4 de notre étude à l'aide d'autres critères associés à l'HbA1c, tels que la mesure des glycémies capillaires et la survenue d'hypoglycémies, en particulier sévères.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette phase de plateau avec une HbA1c supérieure qui différencie le groupe 4 des autres groupes.

Notre première hypothèse concerne l'ancienneté du diabète. L'étude de Rahier et al. [75], portant sur une série autopsique, met en évidence une corrélation entre la diminution de la masse pancréatique et l'ancienneté du diabète, plus marquée pour une ancienneté de plus de 15 ans (diminution de la masse pancréatique de 54%). En effet, dans le groupe 4 de notre étude, l'ancienneté du diabète est plus importante que dans les groupes 1 et 2 (15.77 ans vs 11.52 ans et 14.02 ans, respectivement). Le rôle de l'ancienneté du diabète dans le déséquilibre glycémique avait également été montré par Khattab et al. [76] et Benoit et al. [77]. Par contre, il n'y a pas de différence de masse pancréatique entre les deux sexes selon Rahier et al. [75], ce qui n'est pas retrouvé dans notre étude car le groupe 4 est composé de plus de femmes que dans les groupes 1 et 2 (47% vs 36% et 40%, respectivement).

Une autre hypothèse concerne l'insulinorésistance, mais celle-ci ne semble peu probable car l'IMC est semblable dans les quatre groupes. La pression artérielle (traitée ou non) est également semblable dans les quatre groupes. Nous n'avons pas à notre disposition d'informations complémentaires concernant les autres traits du syndrome métabolique tels que le tour de taille, le taux de HDL et de triglycérides.

Une autre hypothèse est le traitement insulinique. En effet, d'après les études de Khattab et al. et Benoit et al. [76] [77], le mauvais équilibre glycémique est corrélé au traitement insulinique ou à l'association de plusieurs anti-diabétiques oraux (ADO). Ces constatations sont concordantes avec le profil des patients dans le groupe 4 où il y a une prédominance de traitement insulinique par rapport au groupe 1 et 2 (76% versus 35% et 54%, respectivement).

Ces études montrent également qu'un taux de cholestérol total plus élevé est associé à un déséquilibre du diabète, ce qui est concordant avec les résultats du groupe 4 (5.03 mmol/L vs 4.66 et 4.68 mmol/L dans les groupes 1 et 2, respectivement, à l'inclusion).

Le lien entre un mauvais équilibre du diabète et l'insulinothérapie ou l'association de plusieurs ADO s'explique par l'intensification thérapeutique nécessaire au cours de la progression de la maladie. Dans le groupe de patients mal équilibrés, le traitement insulinique était plus fréquent que dans les autres groupes mais notre étude ne s'est pas intéressée au schéma insulinique précis et il est possible que l'intensification sous forme du passage d'une insuline lente de type « *bedtime* » à un schéma basal bolus puisse expliquer l'amélioration des taux d'HbA1c.

Par ailleurs, l'étude de Khattab et al. [76] montre que les patients ayant une HbA1c supérieure à 7% ont un niveau socio-économique inférieur, une mauvaise observance des traitements et des règles hygiéno-diététiques (RHD), et une attitude de rejet de la maladie. L'étude de Bihan et al. [78] montre une corrélation entre le niveau d'HbA1c et le niveau de précarité évalué par le score EPICES. Ceci pourrait être une hypothèse complémentaire mais ces informations n'ont pas été recueillies dans notre étude. Ainsi, pour étayer cette hypothèse, il pourrait être intéressant de recueillir les caractéristiques socio-économiques de nos patients et de les analyser selon les groupes définis dans cette étude.

Pour comprendre les mécanismes à l'origine d'un moins bon équilibre du diabète dans le groupe 4 de notre étude, il pourrait également être intéressant d'étudier les groupes 3 et 4, dont les caractéristiques sont semblables, avec d'autres critères tels que les circonstances à l'inclusion et l'histoire du diabète : ceci pour comprendre pourquoi, malgré les similitudes dans les deux populations, l'évolution de l'HbA1c au cours du temps est différente.

Concernant les patients du groupe 1 (HbA1c < 6.7%), dit « biens équilibrés », l'évolution ascendante est similaire à l'évolution de l'hémoglobine glyquée décrite dans l'étude initiale d'UKPDS [3]. Une des hypothèses avancée pour expliquer ce phénomène est la perte progressive des cellules *beta* comme cela a été mentionné précédemment. En effet, il a été montré que la masse cellulaire *beta* pancréatique diminue au fur et à mesure de l'évolution du diabète (réduction de 24% si < 5 ans, 35% si 5-15 ans et 54% si > 15 ans) [75]. L'index HOMA- β , reposant sur les mesures de glycémies à jeun et de concentrations en insuline,

permettrait d'estimer la fonction *beta*-cellulaire. Il a été utilisé dans l'étude UKPDS [3] et a permis de conclure à une diminution de 50% de la capacité de sécrétion d'insuline avant même l'initiation de l'étude. Au cours des 6 années de suivi et au cours du suivi ultérieur, a ensuite été constaté une diminution parallèle de l'index HOMA- β et du contrôle glycémique quel que soit le groupe de traitement, en faveur d'une évolution naturelle de la maladie. Cependant, la pertinence de ce marqueur reste discutée [79].

Les patients de ce groupe présentent un diabète d'ancienneté moindre et sont plus souvent traités par ADO seuls. Il a été montré que les traitements anti-diabétiques ont des limites dans le maintien de l'équilibre glycémique, nécessitant, à terme, le recours à des associations de plusieurs molécules voire l'introduction d'une insulinothérapie [80]. Cet effet est également attribué à l'évolution naturelle de la maladie.

Dans les études telles que VADT [54] et UKPDS [3], l'évolution globale de l'HbA1c a été décrite dans les différents groupes de traitement (intensif *versus* conventionnel). Mais, ces études n'avaient pas pour but initial de décrire l'évolution de l'HbA1c, mais plutôt d'étudier l'effet d'une stratégie thérapeutique sur l'HbA1c. Nous ne pouvons donc comparer que de façon descriptive ces études et la nôtre.

Dans notre étude, les patients diabétiques bien équilibrés et dont l'ancienneté du diabète est moindre (groupe 1) ont une évolution ascendante similaire à ce qui est décrit dans l'étude UKPDS [3]. Mais, les caractéristiques à l'inclusion des patients de l'étude UKPDS sont différentes de celles des patients du groupe 1 avec des patients moins âgés (53 ans *vs* 64 ans) et un diabète de découverte récente alors que l'ancienneté moyenne du diabète dans le groupe 1 est de 11 ans à l'inclusion. La comparaison des profils d'évolution d'HbA1c entre ces deux groupes reste donc délicate.

L'étude de Schroeder et al. [58], portant sur les déterminants de la trajectoire de l'hémoglobine glyquée, a suggéré l'existence de différents groupes d'équilibre thérapeutique : groupes « bien équilibré », « mal équilibré », « amélioration », « aggravation ». Les patients des autres groupes se différenciaient de ceux du groupe « bien équilibré » par un âge plus jeune, une prédominance d'hommes et la présence d'une dyslipidémie. Les groupes « aggravation » et « mauvais contrôle » se caractérisaient par une moins bonne observance et un traitement insulinique plus fréquent. Les profils de

trajectoire mis en évidence dans cette étude ne ressortent que partiellement dans notre travail. Cela peut s'expliquer par une méthodologie différente. En effet, la méthode statistique utilisée dans l'étude de Schroeder et al. a permis de mettre en évidence des trajectoires en rassemblant des profils similaires, mais il n'y avait pas de distinction en fonction de l'HbA1c à l'inclusion.

Au total, on peut considérer trois profils de trajectoires d'hémoglobine glyquée définies dans notre étude selon l'hémoglobine glyquée initiale :

- un groupe avec un taux d'HbA1c faible à l'inclusion, où l'évolution ascendante de l'HbA1c semble liée à l'évolution naturelle de la maladie,
- un groupe où le diabète est mal équilibré initialement, où les valeurs d'HbA1c s'améliorent sans pour autant atteindre les valeurs basses dans la zone de convergence,
- un groupe où l'équilibre du diabète est intermédiaire et stable.

Dans tous les cas, l'HbA1c atteint une phase de plateau au bout de 3 ans environ, avec une HbA1c comprise entre 7.5 et 8%.

4.2. Impact d'un événement cardiovasculaire majeur

Une de nos hypothèses initiales était qu'un événement cardiovasculaire majeur pouvait avoir un impact sur l'évolution de l'HbA1c. En effet, différentes stratégies d'ajustement ou *coping* peuvent se mettre en place au décours de ce type d'événement [81]. Dans le *coping* dit « centré sur le problème », le patient tentera de résoudre le problème (recherche d'informations, plan d'action) et d'affronter la situation (efforts et actions directs pour modifier le problème). Le patient sera dans une recherche d'informations avec un esprit combatif et d'observance. Cette stratégie de *coping* peut être à l'origine d'une prise de conscience de la maladie diabétique avec un changement de mode de vie, une amélioration de l'hygiène de vie, et une prise en charge médicale plus rapprochée voire une reprise du suivi médical. A l'inverse, dans le *coping* émotionnel, un comportement à type de négation, évitement et distraction peut se mettre en place pour réduire les tensions émotionnelles. Dans ce type de *coping*, le patient a du mal à prendre en compte la maladie et son traitement. Si l'adoption d'une stratégie émotionnelle dans un premier temps peut être

fonctionnelle pour protéger émotionnellement le patient, elle peut devenir dysfonctionnelle à long terme pour que le patient s'implique dans la gestion de sa maladie [81].

Par ailleurs, un événement majeur peut aussi avoir des conséquences fonctionnelles pouvant retentir sur les habitudes de vie de ces patients et créer une dépendance nouvelle à l'origine d'une modification de la gestion de la maladie (AVC et insuffisance cardiaque, par exemple).

Si l'on s'intéresse aux études portant sur les modifications des comportements suite à un événement cardiovasculaire tels que le sevrage tabagique, les résultats sont plutôt décevants. En effet, l'étude européenne EUROASPIRE [82] montre que, 1 an et demi après un événement coronarien, seuls 48% des patients ont cessé de fumer. L'étude de Choi et al. [83] montre des résultats similaires un an après un infarctus du myocarde, où 52.3% des patients ont arrêté de fumer. Dans la population générale, la plupart des personnes souhaitant arrêter de fumer arrêtent le tabac sans se faire aider, mais, entre 90 et 95 % des fumeurs quotidiens qui essaient d'arrêter de fumer sans aucun secours, récidivent. Le taux de succès atteint 15 % à 20 % lorsque le fumeur a recours à une aide (timbres, traitement médicamenteux, soutien psychologique) [84].

Dans l'étude de Choi et al. [83], un des critères secondaires concernait le diabète. Seuls 32.7% des patients diabétiques avaient atteints leur objectif d'HbA1c à un an.

De plus, dans l'étude de Kerr et al. [85], la présence d'une complication macrovasculaire diabétique diminue la priorisation du diabète par rapport aux autres pathologies et la capacité d'autogestion du diabète par les patients. Il semblerait que les patients ne perçoivent pas le lien entre leur diabète et la survenue de ces complications [85].

La courbe obtenue (figure 21) correspond à l'ensemble des individus ayant présenté un ECVM ; nous avons également étudié les courbes au cas par cas, pour vérifier que des profils différents correspondants à une amélioration de l'équilibre glycémique des uns ait pu être compensée par la dégradation de l'équilibre glycémique des autres. Le résultat est que cela n'a pas l'air d'être le cas.

Dans notre étude, l'évolution de l'hémoglobine glyquée, avant comme après l'évènement, correspond à une diminution progressive de l'HbA1c avec une pente similaire

avant et après l'évènement. Il semble donc, qu'à l'échelle de notre population, la survenue d'un ECVM ne modifie pas la pente d'évolution de l'HbA1c. Cette observation est concordante avec les résultats de l'étude de Nybo et al. [66] qui s'est intéressée aux patients diabétiques de type 1. Il n'a pas été décrit de données équivalentes chez les patients diabétiques de type 2.

L'analyse des pentes avant l'évènement montre qu'il n'y a pas de différence entre les patients qui présentent ou ne présentent pas d'évènement. Ceci est en faveur de l'absence de profil particulier de trajectoire de l'HbA1c dans la population de patients présentant une ECVM.

4.3. Impact d'une amputation

Les études qui se sont intéressées à cette complication de façon spécifique sont peu nombreuses. En effet, du fait de la faible incidence de ce type d'évènement, il s'agit plus souvent d'un critère composite.

D'après les études de Lepore et al. [70] et Moss et al. [86], les patients ont généralement une HbA1c élevée au moment de l'évènement. En effet, dans cette dernière étude [86], l'HbA1c moyenne au moment de l'évènement était de 9.6%, alors que dans notre étude, l'HbA1c moyenne au moment de l'amputation était de 6.9%. De même, Lepore et al. [70] montrent que les patients amputés ont un moins bon équilibre glycémique (HbA1c 10.1% et 9.4% dans les deux groupes de patients amputés) que ceux non amputés (8.1%) avant l'amputation. A un an de la prise en charge, l'équilibre glycémique s'améliore (8.4% et 7.9%). L'HbA1C était même plus élevée lors de l'admission que la moyenne au cours de l'année précédant l'admission (8.4% et 7.9%), alors que dans notre étude, l'HbA1c initiale était plus élevée que lors de l'amputation. Ces constatations ne sont pas concordantes avec nos résultats.

Dans notre population de patients amputés, l'HbA1c est élevée initialement (avant l'évènement) et diminue pour atteindre la valeur de 6.9% en moyenne au moment de l'évènement. Par la suite, elle reste stable autour de cette valeur. Il existe donc une discordance avec les études qui concluent que la survenue d'une amputation est corrélée à un taux d'HbA1c élevé au moment de l'évènement [70] [86]. Or, dans notre étude, c'est l'hémoglobine glyquée initiale qui est élevée et non celle au moment de l'évènement. Il peut

s'agir de patients où le risque podologique et vasculaire a été identifié précocement et qui ont bénéficié d'une prise en charge diabétologique rapprochée dans notre service ayant pour but de prévenir l'apparition de complications podologiques. En effet, les patients inclus dans l'étude sont suivis au CHU de Poitiers où il existe une activité dédiée à la prise en charge de ce risque.

Les raisons du bon équilibre de l'HbA1c après l'évènement ne sont pas connues. On peut penser que chez ces patients, le niveau de 6.9% est le minimum possible et que l'on ne souhaite pas obtenir une valeur plus basse d'HbA1c car cela peut être délétère (hypoglycémies, par exemple). Cela pourrait expliquer la modification de la pente d'évolution de l'HbA1c après l'évènement, sans que cela ne corresponde à un réel impact de l'évènement sur la trajectoire de l'HbA1c.

L'évolution de la courbe avant l'évènement montre que chez des patients dont le diabète est initialement mal équilibré, l'amélioration de l'équilibre glycémique n'empêche pas la survenue d'une amputation, probablement du fait que les lésions macro et microvasculaires se sont déjà constituées au cours de cette période de mauvais équilibre glycémique. Ceci illustre le concept de « exposition chronique à l'hyperglycémie » ou de « mémoire glycémique » issu des études DCCT [2] et EDIC [50]. Ainsi, le corps garderait les traces d'un mauvais équilibre glycémique initial, qui ne disparaîtraient pas grâce à l'amélioration glycémique. Ceci a déjà été évoqué par les auteurs de l'étude UKPDS 80 [51], 10 ans après la fin de l'étude initiale. Dans cette étude, il a été montré que la prise en charge intensive du diabète permettait de réduire de façon significative la survenue des infarctus du myocarde, ce qui n'a pas été montré dans la première étude. Ces résultats s'opposent à ceux des études ACCORD [52], ADVANCE [53] et VADT [54], où la prise en charge intensive du diabète ne montrait pas de bénéfice sur les complications macrovasculaires du diabète. Or, à la différence de l'étude UKPDS, les patients de ces trois études avaient un diabète évoluant depuis plusieurs années avant l'instauration d'une prise en charge intensive du diabète, et ont donc été exposés à une l'hyperglycémie chronique durant les premières années de la maladie. Le concept de mémoire glycémique inversée est en faveur d'une prise en charge précoce du diabète.

La trajectoire a été étudiée à l'échelle de population, les trajectoires prises individuellement ont des profils variables, en partie du fait de l'hétérogénéité et du faible nombre de déterminations d'HbA1c par patient.

L'analyse des pentes avant l'évènement montre qu'il n'y a pas de différence entre les patients qui présentent ou ne présentent pas d'évènement. Ceci est en faveur de l'absence de profil particulier de trajectoire de l'HbA1c dans la population de patients présentant une amputation.

Par ailleurs, à la différence des évènements cardiovasculaires étudiés précédemment, l'amputation est une décision thérapeutique dépendante de l'équipe prenant en charge le patient et non une complication directe du diabète, au sens strict du terme. Il existe donc un facteur confondant dans l'étude de cet évènement en lien avec les pratiques locales. Il pourrait être intéressant d'étudier l'impact de cet évènement sur la trajectoire de l'HbA1c de manière multicentrique.

4.4. Limites de l'étude

Notre cohorte est constituée de patients diabétiques suivis au CHU. Il s'agit d'une population particulière nécessitant une prise en charge spécialisée. Les données d'ENTRED [87] donnent, en effet, l'impression que la population de notre étude est différente de la population diabétique générale. Ici, les patients ont une ancienneté du diabète plus importante (14 ans vs 11 ans dans ENTRED), plus souvent un traitement insulinique (60% vs 17% dans ENTRED), plus souvent une atteinte rénale (58% au total vs 19% avec un DFG < 60ml/min et 16% micro ou macro-albuminuriques dans ENTRED), cardiovasculaire (20% vs 17% dans ENTRED) et des antécédents d'amputation (5% vs 1.5% dans ENTRED) par rapport à la population diabétique générale. Il est ainsi difficile de généraliser les conclusions tirées de cette étude à tous les patients diabétiques.

Les valeurs d'hémoglobine glyquée utilisées pour notre étude correspondent aux déterminations initiales et au cours du suivi, qu'elles aient été réalisées au CHU ou en ville. Il existe ainsi un biais car la méthode de dosage peut varier d'un laboratoire à un autre, et au sein d'un même laboratoire au cours du temps. Les recommandations éditées par l'AFSSAPS

en 2002, préconisent l'utilisation de techniques standardisées par rapport aux systèmes de références : National Glycohemoglobin Standardisation Program (NGSP) appuyée par l'étude clinique du DCCT (Diabetes Control and Complication Trial), ou l'International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), des coefficients de variation de répétabilité et reproductibilité respectivement inférieurs à 3 et 5%. Ces mesures ont pour but de limiter au maximum la variabilité entre les centres. Néanmoins, il pourrait être intéressant d'étudier l'effet de la variation du site de dosage sur les trajectoires et sur notre raisonnement en pratique clinique.

Notre étude a tenté de répondre à des questions qui, à notre connaissance, n'ont jamais été posées sous cette forme, ou n'ont jamais été publiées. La littérature est pauvre en ce qui concerne le concept de « trajectoire de l'hémoglobine glyquée ». Ainsi, nous avons imaginé une méthode d'analyse à partir de constatations faites dans la littérature, telles que la courbe de corrélation de l'hémoglobine glyquée tirée au hasard [72] et à l'inclusion [73] en fonction de la moyenne des moyennes annuelles d'hémoglobines glyquées. Par ailleurs, nos résultats n'ont pu être réellement confrontés à la littérature en dehors de l'abstract de Schroeder et al. [58] dont l'article n'a pas encore été publié, et des articles de Nybo et al. [66] et de Forga et al. [55] qui concernent le patient diabétique de type 1. La comparaison avec l'évolution de l'HbA1c dans les autres études citées précédemment est délicate car il s'agit d'études interventionnelles avec des populations ayant des caractéristiques différentes.

La recherche bibliographique dans le cadre de cette étude a été limitée par le fait que les questions abordées dans notre étude n'ont jamais été analysées spécifiquement auparavant. Nous n'avons trouvé que peu d'articles relatifs à nos hypothèses malgré des recherches aussi exhaustives que possible. Nos recherches se sont appuyées sur la base de données Pubmed, en utilisant des mots clefs (trajectories, evolution, outcome, impact) et leurs synonymes, en les associant ou non à des termes relatifs au diabète ou aux complications étudiées. Les termes MeSH retrouvés n'étaient pas pertinents. Dans chaque article où le problème s'approchait d'une de nos idées, la bibliographie était étudiée à son tour de façon exhaustive dans la base de données Pubmed. L'idée était de trouver une analyse secondaire ou un commentaire en lien avec nos questions, ce qui impliquait une lecture détaillée de tous les articles.

4.5. Perspectives

Notre étude est une façon originale d'appréhender l'histoire du patient diabétique de type 2. Il y a peu de littérature s'intéressant spécifiquement à la notion de trajectoire de l'hémoglobine glyquée et à l'impact d'un événement majeur sur cette trajectoire.

Ainsi, il pourrait être intéressant de poursuivre ce travail à plus grande échelle en incluant les données issues d'autres études telles que l'étude ADVANCE [53], et de l'étude ZODIAC (Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care) [88] aux Pays-Bas. L'étude ADVANCE a comme intérêt d'être multicentrique et internationale ce qui permettrait d'étudier les profils de trajectoire dans différents types de population. L'étude ZODIAC est intéressante car les patients sont suivis par leur médecin généraliste ce qui permettrait d'étendre les résultats aux patients diabétiques suivis en ville comme à l'hôpital. L'étude de données multicentriques permettrait de s'affranchir d'un biais lié aux pratiques locales, en particulier en ce qui concerne l'évènement « amputation ».

La pente d'évolution de l'hémoglobine glyquée ne semble pas modifiée par la survenue d'un événement cardiovasculaire. La pente d'évolution de l'hémoglobine glyquée des patients subissant une amputation a un profil différent avant et après l'évènement, mais avec une stabilisation autour de 7%, ce qui semble être l'objectif pour ce profil de patients. Pour mieux comprendre ces résultats, il pourrait être intéressant d'étudier les modifications thérapeutiques réalisées après l'évènement et de recueillir de façon concomitante des données sur la qualité de vie des patients et leur perception du diabète.

Une des limites de notre étude est l'utilisation de déterminations d'HbA1c provenant aussi bien du laboratoire du CHU que des laboratoires de ville. Dans ce contexte, il pourrait être intéressant d'étudier cette variable en différenciant son lieu de dosage, d'une part pour évaluer l'existence d'une différence entre les laboratoires nécessitant l'uniformisation des pratiques, et d'autre part, si une différence existe, d'évaluer son effet sur la trajectoire de l'HbA1c.

5. Conclusion

Dans notre étude chez le patient diabétique de type 2, l'HbA1c converge vers une valeur de 7.5 à 8%, quelle que soit la valeur d'hémoglobine glyquée à l'inclusion.

La trajectoire de l'hémoglobine glyquée dépend de l'hémoglobine glyquée à l'inclusion. Ainsi, nous avons identifié trois profils différents de trajectoire :

- HbA1c < 6.7% : évolution ascendante progressive de l'HbA1c jusqu'à 7.5%,
- HbA1c $\geq$ 8.6% : évolution descendante de l'HbA1c jusqu'à environ 8%,
- HbA1c entre 6.7 et 8.6% : évolution horizontale entre 7.5 et 8%.

Dans tous les groupes, l'HbA1c atteint une phase de plateau durant plusieurs années, confirmée par des analyses statistiques complémentaires.

Les facteurs associés à un moins bon équilibre du diabète semblent être l'ancienneté du diabète, le traitement insulinaire, et le taux de cholestérol total.

La survenue d'un ECVM ou d'une amputation ne semble pas avoir d'impact notable sur la trajectoire de l'HbA1c. Nos résultats concernant l'équilibre glycémique dans la population de patients amputés sont différents de ceux de la littérature.

Dans les deux types d'évènements, l'HbA1c est élevée initialement et diminue jusqu'à l'évènement. On pourrait évoquer le concept de « mémoire glycémique inversée » pour expliquer la survenue de ces évènements malgré un bon équilibre glycémique.

6. Bibliographie

- [1] S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse, M. Diamant, E. Ferrannini, M. Nauck, A. L. Peters, A. Tsapas, R. Wender, D. R. Matthews, American Diabetes Association (ADA), et European Association for the Study of Diabetes (EASD), « Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) », *Diabetes Care*, vol. 35, n° 6, p. 1364-1379, 2012.
- [2] « The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group », *N. Engl. J. Med.*, vol. 329, n° 14, p. 977-986, 1993.
- [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*, vol. 352, n° 9131, p. 837-853, 1998.
- [4] H. F. Bunn, K. H. Gabbay, et P. M. Gallop, « The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus », *Science*, vol. 200, n° 4337, p. 21-27, 1978.
- [5] P. A. Svendsen, T. Lauritzen, U. Sjøgaard, et J. Nerup, « Glycosylated haemoglobin and steady-state mean blood glucose concentration in Type 1 (insulin-dependent) diabetes », *Diabetologia*, vol. 23, n° 5, p. 403-405, 1982.
- [6] D. M. Nathan, D. E. Singer, K. Hurxthal, et J. D. Goodson, « The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay », *N. Engl. J. Med.*, vol. 310, n° 6, p. 341-346, 1984.
- [7] D. M. Nathan, J. Kuenen, R. Borg, H. Zheng, D. Schoenfeld, R. J. Heine, et A1c-Derived Average Glucose Study Group, « Translating the A1C assay into estimated average glucose values », *Diabetes Care*, vol. 31, n° 8, p. 1473-1478, 2008.
- [8] J.-P. Riveline, J. Teynie, S. Belmouaz, S. Franc, D. Dardari, M. Bauwens, V. Caudwell, S. Ragot, F. Bridoux, G. Charpentier, R. Marechaud, et S. Hadjadj, « Glycaemic control in type 2 diabetic patients on chronic haemodialysis: use of a continuous glucose monitoring system », *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 24, n° 9, p. 2866-2871, 2009.
- [9] E. S. Kilpatrick, P. W. Maylor, et B. G. Keevil, « Biological variation of glycated hemoglobin. Implications for diabetes screening and monitoring », *Diabetes Care*, vol. 21, n° 2, p. 261-264, 1998.
- [10] J. M. Hempe, R. Gomez, R. J. McCarter Jr, et S. A. Chalew, « High and low hemoglobin

glycation phenotypes in type 1 diabetes: a challenge for interpretation of glycemic control », *J. Diabetes Complications*, vol. 16, n° 5, p. 313-320, 2002.

[11] R. D. Forrest, C. A. Jackson, et J. S. Yudkin, « Glucose intolerance and hypertension in north London: the Islington Diabetes Survey », *Diabet. Med.*, vol. 3, n° 4, p. 338-342, 1986.

[12] R. D. Forrest, C. A. Jackson, et J. S. Yudkin, « The glycohaemoglobin assay as a screening test for diabetes mellitus: the Islington Diabetes Survey », *Diabet. Med.*, vol. 4, n° 3, p. 254-259, 1987.

[13] B. J. Gould, S. J. Davie, et J. S. Yudkin, « Investigation of the mechanism underlying the variability of glycated haemoglobin in non-diabetic subjects not related to glycaemia », *Clin. Chim. Acta*, vol. 260, n° 1, p. 49-64, 1997.

[14] R. M. Cohen, Y. R. Holmes, T. C. Chenier, et C. H. Joiner, « Discordance between HbA1c and fructosamine: evidence for a glycosylation gap and its relation to diabetic nephropathy », *Diabetes Care*, vol. 26, n° 1, p. 163-167, 2003.

[15] M. Pupillo, G. De Berardis, D. Antenucci, A. Minnucci, et A. Nicolucci, « Glycated haemoglobin or mean blood glucose as indicators of metabolic control in Type 2 diabetes? », *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 80, n° 3, p. e1-3, 2008.

[16] R. M. Cohen, T. J. LeCaire, C. J. Lindsell, E. P. Smith, et D. J. D'Alessio, « Relationship of prospective GHb to glycated serum proteins in incident diabetic retinopathy: implications of the glycation gap for mechanism of risk prediction », *Diabetes Care*, vol. 31, n° 1, p. 151-153, 2008.

[17] R. J. McCarter, J. M. Hempe, R. Gomez, et S. A. Chalew, « Biological variation in HbA1c predicts risk of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes », *Diabetes Care*, vol. 27, n° 6, p. 1259-1264, 2004.

[18] J. M. Lachin, S. Genuth, D. M. Nathan, et B. N. Rutledge, « The hemoglobin glycation index is not an independent predictor of the risk of microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial », *Diabetes*, vol. 56, n° 7, p. 1913-1921, 2007.

[19] S. Chalew, J. Hempe, et R. McCarter, « Comment on: Lachin et al. (2007) The hemoglobin glycation index is not an independent predictor of the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial: Diabetes 56:1913-1921, 2007 », *Diabetes*, vol. 57, n° 2, p. e4; author reply e5, 2008.

[20] D. B. Sacks, M. Arnold, G. L. Bakris, D. E. Bruns, A. R. Horvath, M. S. Kirkman, A. Lernmark, B. E. Metzger, D. M. Nathan, et National Academy of Clinical Biochemistry, « Position statement executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus », *Diabetes Care*, vol. 34, n° 6, p. 1419-1423, 2011.

- [21] R. Hanas, G. John, et International HBA1c Consensus Committee, « 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement », *Diabetes Care*, vol. 33, n° 8, p. 1903-1904, 2010.
- [22] R. M. Cohen, R. S. Franco, P. K. Khera, E. P. Smith, C. J. Lindsell, P. J. Ciruolo, M. B. Palascak, et C. H. Joiner, « Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c », *Blood*, vol. 112, n° 10, p. 4284-4291, 2008.
- [23] E. Coban, M. Ozdogan, et A. Timuragaoglu, « Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients », *Acta Haematol.*, vol. 112, n° 3, p. 126-128, 2004.
- [24] C. L. Rohlfing, S. M. Connolly, J. D. England, S. E. Hanson, C. M. Moellering, J. R. Bachelder, et R. R. Little, « The effect of elevated fetal hemoglobin on hemoglobin A1c results: five common hemoglobin A1c methods compared with the IFCC reference method », *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 129, n° 5, p. 811-814, mai 2008.
- [25] R. R. Little et W. L. Roberts, « A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A1c measurement », *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 3, n° 3, p. 446-451, mai 2009.
- [26] S. K. Mongia, R. R. Little, C. L. Rohlfing, S. Hanson, R. F. Roberts, W. E. Owen, M. A. D'Costa, C. A. Reyes, V. I. Luzzi, et W. L. Roberts, « Effects of hemoglobin C and S traits on the results of 14 commercial glycated hemoglobin assays », *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 130, n° 1, p. 136-140, 2008.
- [27] J. K. Radder et J. van Roosmalen, « HbA1c in healthy, pregnant women », *Neth. J. Med.*, vol. 63, n° 7, p. 256-259, 2005.
- [28] D. Rafat et J. Ahmad, « HbA1c in pregnancy », *Diabetes Metab. Syndr.*, vol. 6, n° 1, p. 59-64, 2012.
- [29] L. Cousins, L. Rigg, D. Hollingsworth, G. Brink, J. Aurand, et S. S. Yen, « The 24-hour excursion and diurnal rhythm of glucose, insulin, and C-peptide in normal pregnancy », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 136, n° 4, p. 483-488, 1980.
- [30] J. P. Kirwan, L. Huston-Presley, S. C. Kalhan, et P. M. Catalano, « Clinically useful estimates of insulin sensitivity during pregnancy: validation studies in women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus », *Diabetes Care*, vol. 24, n° 9, p. 1602-1607, 2001.
- [31] D. Newbern et M. Freemark, « Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth », *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, vol. 18, n° 6, p. 409-416, 2011.
- [32] D. Rafat, T. K. Rabbani, J. Ahmad, et M. A. Ansari, « Influence of iron metabolism indices on HbA1c in non-diabetic pregnant women with and without iron-deficiency anemia:

effect of iron supplementation », *Diabetes Metab. Syndr.*, vol. 6, n° 2, p. 102-105, 2012.

[33] R. A. Gandhi, J. Brown, A. Simm, R. C. Page, et I. Idris, « HbA1c during pregnancy: its relationship to meal related glycaemia and neonatal birth weight in patients with diabetes », *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 138, n° 1, p. 45-48, 2008.

[34] B. I. Freedman, « A Critical Evaluation of Glycated Protein Parameters in Advanced Nephropathy: A Matter of Life or Death: Time to dispense with the hemoglobin A1C in end-stage kidney disease », *Diabetes Care*, vol. 35, n° 7, p. 1621-1624, juin 2012.

[35] C. W. Weykamp, K. Miedema, T. de Haan, et C. J. Doelman, « Carbamylated hemoglobin interference in glycohemoglobin assays », *Clin. Chem.*, vol. 45, n° 3, p. 438-440, 1999.

[36] W. J. Schnedl, S. J. Wallner, C. Pischwanger, R. Krause, et R. W. Lipp, « Glycated hemoglobin and liver disease in diabetes mellitus », *Wien. Med. Wochenschr.* 1946, vol. 155, n° 17-18, p. 411-415, 2005.

[37] V. J. Stevens, W. J. Fantl, C. B. Newman, R. V. Sims, A. Cerami, et C. M. Peterson, « Acetaldehyde adducts with hemoglobin », *J. Clin. Invest.*, vol. 67, n° 2, p. 361-369, 1981.

[38] L. M. Berends et S. E. Ozanne, « Early determinants of type-2 diabetes », *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 26, n° 5, p. 569-580, 2012.

[39] D. K. Sanghera et P. R. Blackett, « Type 2 Diabetes Genetics: Beyond GWAS », *J. Diabetes Metab.*, vol. 3, n° 198, 2012.

[40] H. Snieder, P. A. Sawtell, L. Ross, J. Walker, T. D. Spector, et R. D. Leslie, « HbA(1c) levels are genetically determined even in type 1 diabetes: evidence from healthy and diabetic twins », *Diabetes*, vol. 50, n° 12, p. 2858-2863, 2001.

[41] A. M. C. Simonis-Bik, E. M. W. Eekhoff, M. Diamant, D. I. Boomsma, R. J. Heine, J. M. Dekker, G. Willemsen, M. van Leeuwen, et E. J. C. de Geus, « The heritability of HbA1c and fasting blood glucose in different measurement settings », *Twin Res. Hum. Genet.*, vol. 11, n° 6, p. 597-602, 2008.

[42] G. Paré, D. I. Chasman, A. N. Parker, D. M. Nathan, J. P. Miletich, R. Y. Zee, et P. M. Ridker, « Novel association of HK1 with glycated hemoglobin in a non-diabetic population: a genome-wide evaluation of 14,618 participants in the Women's Genome Health Study », *PLoS Genet.*, vol. 4, n° 12, p. e1000312, 2008.

[43] A. Bonnefond, M. Vaxillaire, Y. Labrune, C. Lecoeur, J.-C. Chèvre, N. Bouatia-Naji, S. Cauchi, B. Balkau, M. Marre, J. Tichet, J.-P. Riveline, S. Hadjadj, Y. Gallois, S. Czernichow, S. Hercberg, M. Kaakinen, S. Wiesner, G. Charpentier, C. Lévy-Marchal, P. Elliott, M.-R. Jarvelin, F. Horber, C. Dina, O. Pedersen, R. Sladek, D. Meyre, et P. Froguel, « Genetic variant in HK1 is associated with a proanemic state and A1C but not other glycemic control-related traits »,

Diabetes, vol. 58, n° 11, p. 2687-2697, 2009.

[44] N. Soranzo, S. Sanna, E. Wheeler, C. Gieger, D. Radke, J. Dupuis, N. Bouatia-Naji, C. Langenberg, I. Prokopenko, E. Stolerman, M. S. Sandhu, M. M. Heeney, J. M. Devaney, M. P. Reilly, S. L. Ricketts, A. F. R. Stewart, B. F. Voight, C. Willenborg, B. Wright, D. Altshuler, D. Arking, B. Balkau, D. Barnes, E. Boerwinkle, B. Böhm, A. Bonnefond, L. L. Bonnycastle, D. I. Boomsma, S. R. Bornstein, Y. Böttcher, S. Bumpstead, M. S. Burnett-Miller, H. Campbell, A. Cao, J. Chambers, R. Clark, F. S. Collins, J. Coresh, E. J. C. de Geus, M. Dei, P. Deloukas, A. Döring, J. M. Egan, R. Elosua, L. Ferrucci, N. Forouhi, C. S. Fox, C. Franklin, M. G. Franzosi, S. Gallina, A. Goel, J. Graessler, H. Grallert, A. Greinacher, D. Hadley, A. Hall, A. Hamsten, C. Hayward, S. Heath, C. Herder, G. Homuth, J.-J. Hottenga, R. Hunter-Merrill, T. Illig, A. U. Jackson, A. Jula, M. Kleber, C. W. Knouff, A. Kong, J. Kooner, A. Köttgen, P. Kovacs, K. Krohn, B. Kühnel, J. Kuusisto, M. Laakso, M. Lathrop, C. Lecoeur, M. Li, M. Li, R. J. F. Loos, J. Luan, V. Lyssenko, R. Mägi, P. K. E. Magnusson, A. Mälarstig, M. Mangino, M. T. Martínez-Larrad, W. März, W. L. McArdle, R. McPherson, C. Meisinger, T. Meitinger, O. Melander, K. L. Mohlke, V. E. Mooser, M. A. Morken, N. Narisu, D. M. Nathan, M. Nauck, C. O'Donnell, K. Oexle, N. Olla, J. S. Pankow, F. Payne, J. F. Peden, N. L. Pedersen, L. Peltonen, M. Perola, O. Polasek, E. Porcu, D. J. Rader, W. Rathmann, S. Ripatti, G. Rocheleau, M. Roden, I. Rudan, V. Salomaa, R. Saxena, D. Schlessinger, H. Schunkert, P. Schwarz, U. Seedorf, E. Selvin, M. Serrano-Ríos, P. Shrader, A. Silveira, D. Siscovick, K. Song, T. D. Spector, K. Stefansson, V. Steinthorsdottir, D. P. Strachan, R. Strawbridge, M. Stumvoll, I. Surakka, A. J. Swift, T. Tanaka, A. Teumer, G. Thorleifsson, U. Thorsteinsdottir, A. Tönjes, G. Usala, V. Vitart, H. Völzke, H. Wallaschofski, D. M. Waterworth, H. Watkins, H.-E. Wichmann, S. H. Wild, G. Willemsen, G. H. Williams, J. F. Wilson, J. Winkelmann, A. F. Wright, WTCCC, C. Zabena, J. H. Zhao, S. E. Epstein, J. Erdmann, H. H. Hakonarson, S. Kathiresan, K.-T. Khaw, R. Roberts, N. J. Samani, M. D. Fleming, R. Sladek, G. Abecasis, M. Boehnke, P. Froguel, L. Groop, M. I. McCarthy, W. H. L. Kao, J. C. Florez, M. Uda, N. J. Wareham, I. Barroso, et J. B. Meigs, « Common variants at 10 genomic loci influence hemoglobin A_{1c} levels via glycemic and nonglycemic pathways », *Diabetes*, vol. 59, n° 12, p. 3229-3239, 2010.

[45] J. B. Saaddine, A. Fagot-Campagna, D. Rolka, K. M. V. Narayan, L. Geiss, M. Eberhardt, et K. M. Flegal, « Distribution of HbA_{1c} levels for children and young adults in the U.S.: Third National Health and Nutrition Examination Survey », *Diabetes Care*, vol. 25, n° 8, p. 1326-1330, 2002.

[46] W. H. Herman, Y. Ma, G. Uwaifo, S. Haffner, S. E. Kahn, E. S. Horton, J. M. Lachin, M. G. Montez, T. Brenneman, E. Barrett-Connor, et Diabetes Prevention Program Research Group, « Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program », *Diabetes Care*, vol. 30, n° 10, p. 2453-2457, 2007.

[47] G. Viberti, J. Lachin, R. Holman, B. Zinman, S. Haffner, B. Kravitz, M. A. Heise, N. P. Jones, M. C. O'Neill, M. I. Freed, S. E. Kahn, W. H. Herman, et ADOPT Study Group, « A

Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): baseline characteristics of Type 2 diabetic patients in North America and Europe », *Diabet. Med.*, vol. 23, n° 12, p. 1289-1294, 2006.

[48] American Diabetes Association, « Standards of medical care in diabetes--2010 », *Diabetes Care*, vol. 33 Suppl 1, p. S11-61, 2010.

[49] Y. Tsugawa, K. J. Mukamal, R. B. Davis, W. C. Taylor, et C. C. Wee, « Should the hemoglobin A(1c) diagnostic cutoff differ between blacks and whites?: a cross-sectional study », *Ann. Intern. Med.*, vol. 157, n° 3, p. 153-159, 2012.

[50] Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, « Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study », *JAMA*, vol. 290, n° 16, p. 2159-2167, 2003.

[51] R. R. Holman, S. K. Paul, M. A. Bethel, D. R. Matthews, et H. A. W. Neil, « 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes », *N. Engl. J. Med.*, vol. 359, n° 15, p. 1577-1589, 2008.

[52] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, H. C. Gerstein, M. E. Miller, R. P. Byington, D. C. Goff Jr, J. T. Bigger, J. B. Buse, W. C.ushman, S. Genuth, F. Ismail-Beigi, R. H. Grimm Jr, J. L. Probstfield, D. G. Simons-Morton, et W. T. Friedewald, « Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes », *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, n° 24, p. 2545-2559, 2008.

[53] ADVANCE Collaborative Group, A. Patel, S. MacMahon, J. Chalmers, B. Neal, L. Billot, M. Woodward, M. Marre, M. Cooper, P. Glasziou, D. Grobbee, P. Hamet, S. Harrap, S. Heller, L. Liu, G. Mancia, C. E. Mogensen, C. Pan, N. Poulter, A. Rodgers, B. Williams, S. Bompont, B. E. de Galan, R. Joshi, et F. Travert, « Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes », *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, n° 24, p. 2560-2572, 2008.

[54] W. Duckworth, C. Abraira, T. Moritz, D. Reda, N. Emanuele, P. D. Reaven, F. J. Zieve, J. Marks, S. N. Davis, R. Hayward, S. R. Warren, S. Goldman, M. McCarren, M. E. Vitek, W. G. Henderson, G. D. Huang, et VADT Investigators, « Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes », *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, n° 2, p. 129-139, 2009.

[55] L. Forga, M. J. Goñi, K. Cambra, B. Ibáñez, D. Mozas, et M. Chueca, « Influence of age at diagnosis on glycaemic control evolution in patients with type 1 diabetes », *Diabetes Metab.*, vol. 39, n° 6, p. 519-523, 2013.

[56] Y. Heianza, Y. Arase, K. Fujihara, S. D. Hsieh, K. Saito, H. Tsuji, S. Kodama, N. Yahagi, H. Shimano, N. Yamada, S. Hara, et H. Sone, « Longitudinal trajectories of HbA1c and fasting plasma glucose levels during the development of type 2 diabetes: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 7 (TOPICS 7) », *Diabetes Care*, vol. 35, n° 5, p. 1050-1052,

2012.

- [57] A. Gautier, R. Roussel, C. Lange, X. Piguel, S. Cauchi, S. Vol, P. Froguel, B. Balkau, et F. Bonnet, « Effects of genetic susceptibility for type 2 diabetes on the evolution of glucose homeostasis traits before and after diabetes diagnosis: data from the D.E.S.I.R. Study », *Diabetes*, vol. 60, n° 10, p. 2654-2663, 2011.
- [58] E. Schroeder, E. Bayliss, S. Newcomer, et J. Steiner, « Abstract P109: Predictors of Hemoglobin A1c Trajectories in a Cohort of Patients with Diabetes », *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, p. 4:AP109, 2011.
- [59] I. M. Stratton, A. I. Adler, H. A. Neil, D. R. Matthews, S. E. Manley, C. A. Cull, D. Hadden, R. C. Turner, et R. R. Holman, « Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study », *BMJ*, vol. 321, n° 7258, p. 405-412, 2000.
- [60] G. A. Oswald, S. Corcoran, et J. S. Yudkin, « Prevalence and risks of hyperglycaemia and undiagnosed diabetes in patients with acute myocardial infarction », *Lancet*, vol. 1, n° 8389, p. 1264-1267, 1984.
- [61] S. Hadjadj, D. Coisne, G. Mauco, S. Ragot, F. Duengler, P. Sosner, F. Torremocha, D. Herpin, et R. Marechaud, « Prognostic value of admission plasma glucose and HbA in acute myocardial infarction », *Diabet. Med.*, vol. 21, n° 4, p. 305-310, 2004.
- [62] M. Ishihara, « Acute hyperglycemia in patients with acute myocardial infarction », *Circ. J.*, vol. 76, n° 3, p. 563-571, 2012.
- [63] K. Malmberg, « Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group », *BMJ*, vol. 314, n° 7093, p. 1512-1515, 1997.
- [64] L. G. Mellbin, K. Malmberg, A. Norhammar, H. Wedel, L. Rydén, et DIGAMI 2 Investigators, « Prognostic implications of glucose-lowering treatment in patients with acute myocardial infarction and diabetes: experiences from an extended follow-up of the Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) 2 Study », *Diabetologia*, vol. 54, n° 6, p. 1308-1317, 2011.
- [65] M. J. A. Luitse, G. J. Biessels, G. E. H. M. Rutten, et L. J. Kappelle, « Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke », *Lancet Neurol.*, vol. 11, n° 3, p. 261-271, 2012.
- [66] T. M. M. Jørgensen, J. Grauslund, A. K. Sjølie, A. Green, L. M. Rasmussen, et M. Nybo, « Major diabetes-related vascular events do not improve glycaemic control in a population-based cohort of type 1 diabetic individuals », *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, vol. 69, n° 7, p. 748-751, 2009.

- [67] A. I. Adler, S. Erqou, T. A. S. Lima, et A. H. N. Robinson, « Association between glycated haemoglobin and the risk of lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus-review and meta-analysis », *Diabetologia*, vol. 53, n° 5, p. 840-849, 2010.
- [68] C. J. Schofield, G. Libby, G. M. Brennan, R. R. MacAlpine, A. D. Morris, G. P. Leese, et DARTS/MEMO Collaboration, « Mortality and hospitalization in patients after amputation: a comparison between patients with and without diabetes », *Diabetes Care*, vol. 29, n° 10, p. 2252-2256, 2006.
- [69] J. A. Dormandy, B. Charbonnel, D. J. A. Eckland, E. Erdmann, M. Massi-Benedetti, I. K. Moules, A. M. Skene, M. H. Tan, P. J. Lefèbvre, G. D. Murray, E. Standl, R. G. Wilcox, L. Wilhelmsen, J. Betteridge, K. Birkeland, A. Golay, R. J. Heine, L. Korányi, M. Laakso, M. Mokán, A. Norkus, V. Pirags, T. Podar, A. Scheen, W. Scherbaum, G. Scherthaner, O. Schmitz, J. Skrha, U. Smith, J. Taton, et PROactive investigators, « Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial », *Lancet*, vol. 366, n° 9493, p. 1279-1289, 2005.
- [70] G. Lepore, M. L. Maglio, C. Cuni, A. R. Dodesini, I. Nosari, B. Minetti, et R. Trevisan, « Poor glucose control in the year before admission as a powerful predictor of amputation in hospitalized patients with diabetic foot ulceration », *Diabetes Care*, vol. 29, n° 8, p. 1985, 2006.
- [71] S. Hadjadj, F. Fumeron, R. Roussel, P.-J. Saulnier, Y. Gallois, A. Ankotche, F. Travert, C. Abi Khalil, A. Miot, F. Alhenc-Gelas, M. Lievre, M. Marre, DIABHYCAR Study Group, DIAB2NEPHROGENE Study Group, et SURDIAGENE Study Group, « Prognostic value of the insertion/deletion polymorphism of the ACE gene in type 2 diabetic subjects: results from the Non-insulin-dependent Diabetes, Hypertension, Microalbuminuria or Proteinuria, Cardiovascular Events, and Ramipril (DIABHYCAR), Diabete de type 2, Néphropathie et Genetique (DIAB2NEPHROGENE), and Survie, Diabete de type 2 et Genetique (SURDIAGENE) studies », *Diabetes Care*, vol. 31, n° 9, p. 1847-1852, 2008.
- [72] L. Tarnow, T. Kjeld, E. Knudsen, A. Major-Pedersen, et H. H. Parving, « Lack of synergism between long-term poor glycaemic control and three gene polymorphisms of the renin angiotensin system on risk of developing diabetic nephropathy in type I diabetic patients », *Diabetologia*, vol. 43, n° 6, p. 794-799, 2000.
- [73] S. Hadjadj, R. Belloum, B. Bouhanick, Y. Gallois, G. Guilloteau, G. Chatellier, F. Alhenc-Gelas, et M. Marre, « Prognostic value of angiotensin-I converting enzyme I/D polymorphism for nephropathy in type 1 diabetes mellitus: a prospective study », *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 12, n° 3, p. 541-549, 2001.
- [74] D. E. Bonds, M. E. Miller, R. M. Bergenstal, J. B. Buse, R. P. Byington, J. A. Cutler, R. J. Dudl, F. Ismail-Beigi, A. R. Kimel, B. Hoogwerf, K. R. Horowitz, P. J. Savage, E. R. Seaquist, D. L. Simmons, W. I. Sivitz, J. M. Speril-Hillen, et M. E. Sweeney, « The association between

symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study », *BMJ*, vol. 340, p. b4909, 2010.

[75] J. Rahier, Y. Guiot, R. M. Goebbels, C. Sempoux, et J. C. Henquin, « Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes », *Diabetes Obes. Metab.*, vol. 10 Suppl 4, p. 32-42, 2008.

[76] M. Khattab, Y. S. Khader, A. Al-Khawaldeh, et K. Ajlouni, « Factors associated with poor glycemic control among patients with type 2 diabetes », *J. Diabetes Complications*, vol. 24, n° 2, p. 84-89, 2010.

[77] S. R. Benoit, R. Fleming, A. Philis-Tsimikas, et M. Ji, « Predictors of glycemic control among patients with Type 2 diabetes: a longitudinal study », *BMC Public Health*, vol. 5, p. 36, 2005.

[78] H. Bihan, S. Laurent, C. Sass, G. Nguyen, C. Huot, J. J. Moulin, R. Guegen, P. Le Toumelin, H. Le Clésiau, E. La Rosa, G. Reach, et R. Cohen, « Association among individual deprivation, glycemic control, and diabetes complications: the EPICES score », *Diabetes Care*, vol. 28, n° 11, p. 2680-2685, 2005.

[79] G. M. Reaven, « HOMA-beta in the UKPDS and ADOPT. Is the natural history of type 2 diabetes characterised by a progressive and inexorable loss of insulin secretory function? Maybe? Maybe not? », *Diabetes Vasc. Dis. Res.*, vol. 6, n° 2, p. 133-138, 2009.

[80] R. C. Turner, C. A. Cull, V. Frighi, et R. R. Holman, « Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group », *JAMA*, vol. 281, n° 21, p. 2005-2012, 1999.

[81] M. Bruchon-Schweitzer, *Psychologie de la santé: Modèles, concepts et méthodes*. Paris: Dunod, 2002.

[82] W. Scholte op Reimer, E. de Swart, D. De Bacquer, K. Pyörälä, U. Keil, J. Heidrich, J. W. Deckers, K. Kotseva, D. Wood, et E. Boersma, « Smoking behaviour in European patients with established coronary heart disease », *Eur. Heart J.*, vol. 27, n° 1, p. 35-41, 2006.

[83] Y.-J. Choi, J.-S. Park, U. Kim, S.-H. Lee, J.-W. Son, D.-G. Shin, Y.-J. Kim, M.-H. Jeong, Y.-K. Ahn, M.-C. Cho, J.-W. Bae, C.-J. Kim, J.-M. Cho, K.-R. Han, et J.-H. Lee, « Changes in smoking behavior and adherence to preventive guidelines among smokers after a heart attack », *J. Geriatr. Cardiol.*, vol. 10, n° 2, p. 146-150, 2013.

[84] Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff, « A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report », *Am. J. Prev. Med.*, vol. 35, n° 2, p. 158-176, 2008.

- [85] E. A. Kerr, M. Heisler, S. L. Krein, M. Kabeto, K. M. Langa, D. Weir, et J. D. Piette, « Beyond comorbidity counts: how do comorbidity type and severity influence diabetes patients' treatment priorities and self-management? », *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 22, n° 12, p. 1635-1640, 2007.
- [86] S. E. Moss, R. Klein, et B. E. Klein, « The 14-year incidence of lower-extremity amputations in a diabetic population. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy », *Diabetes Care*, vol. 22, n° 6, p. 951-959, 1999.
- [87] C. Druet, C. Roudier, I. Romon, F. Assogba, et I. Bourdel-Marchasson, « Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, Entred 2007-2010 Caractéristiques, état de santé, prise en charge et poids économique des personnes diabétiques », INVS, 2013.
- [88] L. J. Ubink-Veltmaat, H. J. G. Bilo, K. H. Groenier, S. T. Houweling, R. O. Rischen, et B. Meyboom-de Jong, « Prevalence, incidence and mortality of type 2 diabetes mellitus revisited: a prospective population-based study in The Netherlands (ZODIAC-1) », *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 18, n° 8, p. 793-800, 2003.

Abstract

Context : Diabetes is a major public health problem that gives rise to micro- and macro-vascular complications. Glycated haemoglobin (HbA1c) is a routinely-used marker for the equilibrium of blood sugar level. Numerous biological and genetic factors can influence HbA1c levels in a patient.

Objective : To study the trajectory of HbA1c levels over time and the impact of cardiovascular events (ECV) and amputations in type 2 diabetic patients.

Patients and methods : We studied the SURDIAGENE cohort (*SUR*vie, *DI*abète de type 2 et *GEN*étique, or Survival, Type 2 Diabetes and Genetics) at Poitiers University Hospital between 2002 and 2012. Trajectories were analysed using fitting procedures according to HbA1c quartiles at inclusion. The relationship between mean annual averages (MMA) of HbA1c and firstly, HbA1c values at inclusion, and secondly, at a random sampling point, and the coefficient of variation (CV) were also studied. Analysis of the impact of cardiovascular events (ECV) such as myocardial infarction or stroke type, and of amputations, on the HbA1c trajectory was based on the same fitting techniques, with rescaling to the event.

Results : 1328 patients were included in the study, with a mean age of 65 years $\pm$ 11 years, a mean history of diabetes of 14 years ($\pm$ 10 years), and a mean HbA1c value of 7.79% ($\pm$ 1.53%) at inclusion. Three profiles for HbA1c trajectories were thus revealed: a gradual ascent towards 7.5% in group 1 (HbA1c <6.7%), a gradual descent and then stabilisation at around 8% in group 4 (HbA1c <8.6%), and a horizontal course between 7.5% and 8% in groups 2 and 3. There were strong correlations between the HbA1c value at inclusion and the MMA, and between the HbA1c value sampled at random and the MMA ($R = 0.72$, $p \text{ value} < 0.0001$, and $R = 0.79$, $p \text{ value} < 0.0001$, respectively). In the group of patients who presented with an ECV, there was no modification to the HbA1c trajectory. Among patients who had undergone an amputation, the HbA1c trajectory descended until the event, with a mean HbA1c value of 6.9% at the time of the procedure, and then pursued a horizontal course.

Conclusion : In the SURDIAGENE cohort, HbA1c values followed a converging trajectory towards 7.5% and 8%, but with profiles that differed depending on the initial HbA1c value. Major cardiovascular events and amputations did not have any notable impact on HbA1c trajectories.

Key words : trajectory, glycated haemoglobin, type 2 diabetes, amputation, myocardial infarction, stroke

Résumé

Contexte : Le diabète est un problème de santé publique, pourvoyeur de complications micro et macrovasculaires. L'hémoglobine glyquée (HbA1c) est un marqueur de l'équilibre glycémique utilisé en routine clinique. De nombreux facteurs biologiques et génétiques influencent le taux d'HbA1c.

Objectif : Etudier la trajectoire de l'HbA1c au cours du temps et l'impact des évènements cardiovasculaires (ECV) et des amputations chez le patient diabétique de type 2.

Patients et méthodes : Nous avons étudié la cohorte SURDIAGENE (SURvie, DIAbète de type 2 et GENétique), au CHU de Poitiers entre 2002 et 2012. La trajectoire a été étudiée par technique de lissage, selon la répartition en quartiles d'HbA1c à l'inclusion. La relation entre la moyenne des moyennes annuelles (MMA) d'HbA1c et, d'une part, l'HbA1c à l'inclusion, et d'autre part, une HbA1c prise au hasard, ainsi que le coefficient de variation (CV) ont également été étudiés. L'étude de l'impact des évènements cardiovasculaires (ECV) de type infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral et de l'amputation sur la trajectoire de l'HbA1c, a reposé sur les mêmes techniques de lissage avec un ré-alignement sur l'évènement.

Résultats : 1328 patients ont été inclus dans notre étude, d'âge moyen 65 ans $\pm$ 11 ans, ancienneté moyenne du diabète : 14 ans ($\pm$ 10) ; HbA1c moyenne : 7.79% ($\pm$ 1.53) à l'inclusion. Trois profils d'évolution de l'HbA1c ressortent : ascension progressive vers 7.5% dans le groupe 1 (HbA1c < 6.7%), évolution descendante puis stabilisation autour de 8% dans le groupe 4 (HbA1c $\geq$ 8,6%), et évolution horizontale entre 7.5 et 8% dans le groupe 2 et 3. Il existe une forte corrélation entre l'HbA1c à l'inclusion et la MMA et entre l'HbA1c au hasard et la MMA ($R = 0.72$, p value < 0.0001 et $R = 0.79$, p value < 0.0001, respectivement). Dans le groupe de patients ayant présenté un ECV, il n'y avait pas de modification de la trajectoire de l'HbA1c. Dans le groupe de patients ayant subi une amputation, l'évolution de l'HbA1c est descendante jusqu'à l'évènement, HbA1c moyenne 6,9% au moment de l'amputation, puis s'horizontalise.

Conclusion : Dans la cohorte SURDIAGENE, l'HbA1C a une évolution convergente vers les valeurs de 7.5 et 8%, avec un profil différent selon l'HbA1c initiale. Les évènements cardiovasculaires majeurs et l'amputation n'impactent pas de façon notable la trajectoire de l'HbA1c.

Mots clefs : trajectoire, hémoglobine glyquée, diabète de type 2, amputation, infarctus, accident vasculaire cérébral



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

