TIME IN RANGE (TIR)

Vers un nouveau marqueur de suivi du diabète

Dr Michael Joubert*

L'HbA1c est actuellement le marqueur biologique universellement reconnu pour le suivi du diabète. En effet, les études DCCT/EDIC et UKPDS ont démontré que l'élévation de l'HbA1c contribuait au développement des complications micro- et macrovasculaires chez les patients atteints de diabète de type 1 (DT1) ou de diabète de type 2 (DT2) (1-3). Ces grandes études ont en outre permis de déterminer des valeurs seuils d'HbA1c qui servent d'objectifs à atteindre afin de limiter le risque de survenue des complications dégénératives du diabète. Ainsi, les principales sociétés savantes recommandent l'obtention d'une HbA1c < 7 % (voire 6,5 %) chez les adultes et < 7,5 % chez les enfants atteints de diabète, ces objectifs pouvant être modulés chez les adultes atteints de DT2 selon leur âge, l'existence de comorbidités et de complications, le risque hypoglycémique et l'espérance de vie (4, 5). Cependant, même si l'HbA1c reste incontournable pour évaluer l'équilibre glycémique des patients atteints de diabète, elle présente de nombreuses limites qui suggèrent l'utilisation alternative des paramètres CGM (*continuous glucose monitoring*) comme le TIR (*time in range* ou temps dans la cible), la technologie CGM étant désormais fiable et plus largement répandue.

L'HBA1C NE REFLÈTE PAS TOUJOURS JUSTEMENT LA GLYCÉMIE MOYENNE

La relation entre le taux de glycation de l'hémoglobine et la glycémie capillaire moyenne est variable d'un sujet à un autre, de telle sorte que, par exemple, une HbA1c à 8 % peut s'observer, à l'extrême, chez un patient dont la glycémie capillaire moyenne est de 147 mg/dl, comme chez un patient dont la moyenne est de 217 mg/dl (6). Des données similaires ont été communiquées récemment à l'ADA 2017 (San Diego), montrant une corrélation entre l'HbA1c et la moyenne du glucose interstitiel, mais avec une grande dispersion des valeurs *(Fig. 1)*. Ces discordances sont en partie expliquées par l'origine ethnique des sujets, l'HbA1c étant en moyenne supérieure de 0,4 % chez les sujets afro-caribéens, comparativement aux sujets caucasiens, pour un niveau donné de glycémie moyenne (7). De nombreux facteurs peuvent également représenter des biais analytiques

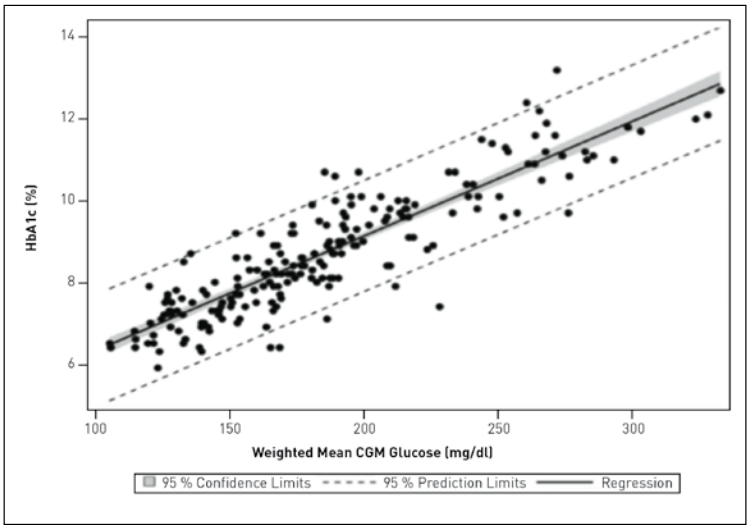

FIGURE 1 - Relation entre l'HbA1c et la moyenne du glucose interstitiel sur une sous-population du registre américain T1D-exchange (présentation ADA 2017 - San Diego).

*Endocrinologie-Diabétologie, CHU Caen

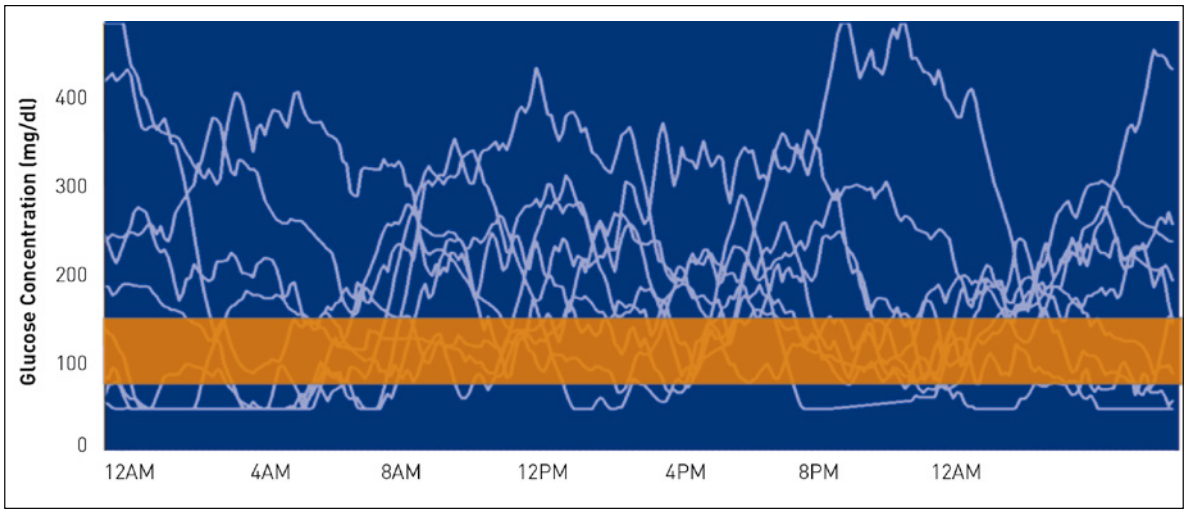

FIGURE 2 - Profils CGM observés chez neuf patients DT1 dont l'HbA1c moyenne était de 6,7 % (d'après Levetan et al. Diabetes Care 2003 ; 26 : 1-8).

au dosage de l'HbA1c et entraîner des fausses augmentations ou diminutions de ce paramètre : anémies de causes diverses, insuffisance rénale, hyperbilirubinémie, hypertriglycéridémie, intoxication éthylique chronique, intoxication au plomb, prises médicamenteuses (vitamine C, vitamine E, ribavirine, acide salicylique, opioïdes…) (8). **Ainsi, même si l'HbA1c garde tout son sens à l'échelle d'une population, afin d'en définir l'équilibre glycémique, son utilisation individuelle semble moins pertinente**, un nombre non négligeable de patients présentant des valeurs d'HbA1c discordantes avec les glycémies capillaires ou le glucose CGM.

L'HBA1C NE REFLÈTE PAS LE RISQUE HYPOGLYCÉMIQUE

L'HbA1c est un mauvais marqueur du risque d'hypoglycémie sévère, qui est pourtant une complication grave du diabète, pouvant aboutir au décès (9). En effet, le risque d'hypoglycémie sévère est mieux corrélé à l'ancienneté du diabète et au statut socio-culturel du patient qu'à l'HbA1c (10). De plus, il a été montré dans de récentes études d'intervention qu'il est possible de diminuer l'HbA1c sans majorer le risque hypoglycémique (11). Ces différents exemples montrent bien que **la corrélation entre l'HbA1c et les hypoglycémies sévères est mauvaise**, comme cela est également le cas avec les hypoglycémies non sévères. Le CGM est en revanche l'outil de choix pour dépister les hypoglycémies, notamment nocturnes, et proposer leur prise en charge adaptée, y compris chez des patients dont l'HbA1c est dans l'objectif *(Fig. 2)*. Enfin, les hypoglycémies sont associées à une altération notable de la qualité de vie et à un coût important de santé publique, raisons supplémentaires pour lesquelles il est indispensable de les dépister, quel que soit le résultat de l'HbA1c (12, 13).

L'HBA1C EST UNE MOYENNE

L'HbA1c, étant une moyenne, ne traduit pas la variabilité, ni le temps passé à différents niveaux glycémiques. Il est possible d'illustrer cette affirmation par l'image d'une voiture dont la vitesse moyenne sur les 3 derniers mois, enregistrée dans l'ordinateur de bord, serait de 60 km/h. Derrière cette vitesse moyenne, se cache peut-être des dépassements au-delà des vitesses autorisées (150 km/h) ou des ralentissements importants lors d'un engorgement du trafic (10 km/h). Seul un enregistrement permanent de la vitesse instantanée de l'automobile permettrait de prendre connaissance de l'historique précis du comportement du conducteur. De même, pour la glycémie, il est possible d'observer, pour une même HbA1c de 7 % mesurée chez trois patients distincts, des profils de glucose très différents, avec un temps dans la cible lui-même très différent *(Fig. 3)*. Pour ces trois patients, la

seule HbA1c pourrait faire penser que leur équilibre glycémique est satisfaisant, ce qui n'est pas exact pour le patient présentant la plus grande variabilité avec une alternance d'hypo- et d'hyperglycémie et les conséquences potentielles qui y sont associées *(Fig. 3)*. En effet, **au-delà de l'impact de la variabilité glycémique sur la qualité de vie au quotidien, il semble pertinent de maîtriser ce paramètre pour reproduire les faibles fluctuations glycémiques observées chez les sujets non diabétiques**. Il faut toutefois rappeler que le lien de causalité entre la variabilité glycémique et le développement de complications dégénératives du diabète n'est toujours pas établi, la littérature scientifique restant contradictoire sur ce point (14).

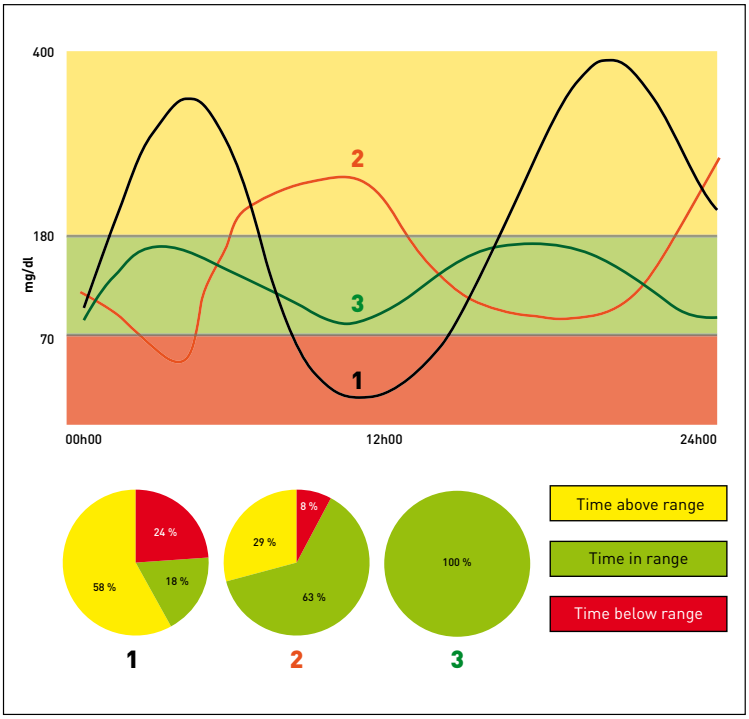

FIGURE 3 - Profils de glucose interstitiel de trois patients fictifs dont l'HbA1c est identique, mesurée à 7 %. Le temps dans la cible (*TIR-time in range*) et le temps hors de la cible (*TOR-time out of range* : *time below range* et *time above range*) sont indiqués en pourcentage pour chacun de ces trois patients fictifs.

LA TECHNOLOGIE CGM EST FIABLE ET DEVIENT DISPONIBLE LARGEMENT

La technologie CGM est désormais fiable comme le montre les études réalisées par les constructeurs, mais également les études indépendantes, qui retrouvent un MARD (*mean absolute relative difference*) satisfaisant, entre 10 et 17 % pour les différents capteurs (15, 16). De plus, quel que soit le dispositif considéré, le pourcentage de valeurs dans les zones A et B de la grille de Clarke est toujours au-delà de 95 %, signifiant que plus de 95 % des valeurs CGM sont cliniquement significatives (15, 16). Ainsi, **il semble raisonnable de s'appuyer sur la technologie CGM pour le suivi régulier des patients diabétiques**, et ce, d'autant plus que cette technologie est maintenant largement disponible en France *via* le remboursement récent du *FreeStyle Libre*. En effet, ce ne sont pas moins de 300 000 patients atteints de diabète de type 1 ou de diabète de type 2 insulino-réquérant en multi-injection ou sous pompe à insuline qui sont concernés par ce remboursement. Le remboursement du *FreeStyle Libre* excluant la prise en charge financière de bandelettes de glycémies capillaires au-delà de 100 bandelettes de "secours", il est clair que le suivi des patients équipés de ce dispositif va s'effectuer grâce aux données CGM en mémoire dans ce lecteur.

L'ENREGISTREMENT CGM : UNE MINE D'INFORMATIONS

Les données CGM permettent de générer des rapports, souvent très riches, qui combinent une représentation graphique et une représentation statistique des données mesurées par le capteur. Ainsi, en téléchargeant les données CGM, il est possible d'obtenir des profils graphiques globaux ("journée type") ainsi que des profils "jour après jour" pour une analyse plus en détail du glucose interstitiel. Au-delà de ces représentations graphiques, les données CGM peuvent générer de très nombreux paramètres objectifs :

- **taux moyen de glucose interstitiel**, à partir duquel est calculé une estimation de l'HbA1c par l'équation de Nathan (17) ;
- **variabilité glycémique** (évaluée par différents indices : déviation standard, coefficient de variabilité, IQR - *interquartile range*, MAGE - *mean amplitude of glucose excursion*...) ;

TABLEAU 1 - CONSENSUS INTERNATIONAL SUR L'EXPLOITATION DES DONNÉES CGM (18).

	Paramètres	Consensus
Acidocétose[a]	Définition biologique : glycémie > 250 mg/dl ; pH < 7,3 ; HCO_{3-} < 15 mmol/L ; acétonémie > 3 mmol/l	Stade 3
Hyperglycémie	Importante / cliniquement significative / action rapide nécessaire Modérée / surveillance nécessaire	> 250 mg/dl (stade 2) > 180 mg/dl (stade 1)
Intervalle "dans la cible"		70-180 mg/dl
Hypoglycémie	Modérée / surveillance nécessaire Importante / cliniquement significative / action rapide nécessaire	< 70 mg/dl (stade 1) < 54 mg/dl (stade 2)
Hypoglycémie sévère[a, b]	Définition clinique : nécessité de l'aide d'un tiers	Stade 3
Variabilité glycémique	CV (= DS / moyenne)	Stable : CV < 36 % Instable : CV ⩾ 36 %
Autres paramètres	Glucose moyen	Calculé par le logiciel (moyenne ± DS)
	Estimation de l'HbA1c (équation de Nathan)	Calculé par le logiciel
	Visualisation profils CGM	AGP (*ambulatory glucose profile*)
	Épisode d'hypo- ou d'hyperglycémie (temps minimal en min pour caractériser un épisode)	15 min
	Périodes de sommeil - éveil	Sommeil 00-06h Éveil 06-00h
	Période minimale d'analyse	2 semaines
	% minimum de valeurs CGM pour l'analyse	70-80 % (soit 10/14 jours)
	Area Under Curve	Uniquement pour la recherche
	Risque d'hypo- et d'hyperglycémie	Indices LBGI et HBGI optionnels
	Évaluation de la précision du CGM	MARD

CV : coefficient de variabilité. DS : déviation standard. LBGI : low blood glucose index. *HBGI :* high blood glucose index. *[a] L'acidocétose et l'hypoglycémie sévère ne relèvent pas de critères CGM, mais de paramètres clinicobiologiques. [b] La notion d'hypoglycémie sévère est inadaptée en pédiatrie.*

• **pourcentage de temps passé dans la cible** (TIR - *time in range*) ;
• **pourcentage de temps passé en hyper- ou en hypoglycémie**, pour différents seuils (TOR - *time out of range*, comprenant le temps passé en hyperglycémie et le temps passé en hypoglycémie).

Actuellement, les différents logiciels permettant l'exploitation des données issues des dispositifs CGM proposent tout ou partie des nombreux paramètres sus-cités, avec une grande hétérogénéité entre les systèmes. Cette hétérogénéité de la représentation des résultats CGM n'a pas permis à ce jour l'établissement de normes rendant possible le suivi des patients à partir des critères CGM. En effet, on sait par exemple que pour la plupart des patients atteints de diabète de type 1, il est recommandé d'obtenir une HbA1c < 7 % ou encore des glycémies capillaires entre 80 et 120 mg/dl avant les repas ; mais si l'on s'intéresse au TIR, quel pourcentage de "temps dans la cible" reflète un diabète bien équilibré ? Il n'y a actuellement pas de réponse à cette question car une autre question préalable n'avait pas encore était débattue : quelle cible de "normoglycémie" faut-il choisir ? En d'autres termes et d'une façon plus générale, quels sont les paramètres CGM qui doivent apparaître sur les rapports générés par

Les différents logiciels permettant l'exploitation des données issues des dispositifs CGM proposent de nombreux paramètres, avec une grande hétérogénéité entre les systèmes.

les différents dispositifs ? Cette question majeure vient de faire l'objet d'un consensus international qui ouvre la voie à une standardisation des rapports CGM et ainsi, à l'établissement de normes dans un deuxième temps.

VERS UNE STANDARDISATION DES RAPPORTS CGM

Un groupe d'experts internationaux, sous l'égide de l'ATTD (*Advanced Technologies & Treatments for Diabetes*), a récemment fait un travail de consensus autour des paramètres CGM, afin d'établir un standard international qui servira de référence aux industriels qui élaborent des CGM et/ou des logiciels d'analyse des données CGM. **L'idée de ce consensus est de proposer un rapport universel standardisé, à l'instar de ce qui est proposé en cardiologie avec l'ECG**. En effet, quel que soit l'enregistreur électrocardiographique, la vitesse de défilement du papier, le quadrillage, l'ordre des dérivations sont toujours identiques, permettant un suivi longitudinal de cet examen chez un patient, même exploré par différents appareils. De plus, ce rapport ECG standard a permis d'établir des normes auxquelles tout le monde se réfère actuellement.

Pour le CGM, le groupe d'experts a déterminé les items qui doivent apparaître sur un rapport ainsi que les bornes des intervalles de glycémie normale, d'hypo- et d'hyperglycémie (18).

CONCLUSION

Plusieurs questions restent à ce jour sans réponse concernant le TIR :

- Le TIR est-il un marqueur utilisable au long cours pour le suivi du diabète ?
- Le TIR est-il corrélé à la survenue de complications dégénératives à long terme ?
- Comment utiliser le TIR pour guider l'adaptation thérapeutique alors que les recommandations thérapeutiques concernant le diabète reposent encore actuellement sur l'HbA1c ?

Quoi qu'il en soit, grâce au remboursement du système *FreeStyle Libre*, à l'origine d'une large diffusion de la technologie CGM, gageons que le TIR (ou temps passé dans la cible pour les francophiles) va rapidement devenir une problématique quotidienne dans l'activité des diabétologues. Il est également fort probable que la fréquence de contrôles de l'HbA1c soit revue à la baisse pour les utilisateurs au long cours de la technologie CGM, cet outil apportant une information plus pertinente. Enfin, la publication récente du consensus international visant à homogénéiser les critères CGM va probablement faciliter l'émergence d'objectifs de "temps passé dans la cible" et de recommandations thérapeutiques reposant sur les profils de glucose interstitiel. ■

✖ *L'auteur déclare avoir des liens d'intérêt avec Abbott et Medtronic.*

MOTS-CLÉS

Temps dans la cible, TIR (*Time In Range*), Diabète, Variabilité glycémique, Hypoglycémie, Hyperglycémie

Bibliographie

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993 ; 329 : 977-86.
2. DCCT/EDIC Research Group. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. JAMA 2015 ; 313 : 45-53.
3. Holman RR, Paul JK, Bethel MA et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Eng J Med 2008 ; 359 : 1577-89.
4. American Diabetes Association. Glycemic Targets. Diabetes Care 2017 ; 40 : S48-56.
5. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2014 ; 15 : 102-14.
6. Nathan DM, Kuenen J, Borg R et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 2008 ; 31 : 1473-8.
7. Bergenstal RM, Gal RL, Connor CG et al. Racial differences in the relationship of glucose concentrations and hemoglobin A1c levels. Ann Intern Med 2017 ; 167 : 95-102.
8. Radin MS. Pitfalls in hemoglobin A1c measurement: when results may be misleading. J Gen Intern Med 2014 ; 29 : 388-94.
9. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. Diabetologia 2009 ; 52 : 42-5.
10. Weinstock RS, Xing D, Maahs DM et al: Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange Clinic registry. J Clin Endocrinol Metab 2013 ; 98 : 3411-9.
11. Karges B, Kapellen T, Wagner VM et al. DPV Initiative Glycated hemoglobin A1c as a risk factor for severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2017 ; 18 : 51-8.
12. Alvarez-Guisasola F, Yin DD, Nocea G et al. Association of hypoglycemic symptoms with patients' rating of their health-related quality of life state: a cross sectional study. Health Qual Life Outcomes 2010 ; 8 : 86.
13. Sussman M, Sierra JA, Garg S et al. Economic impact of hypoglycemia among insulin-treated patients with diabetes. J Med Econ 2016 ; 19 : 1099-106.
14. Ceriello A, Kilpatrick ES. Glycemic variability: both sides of the story. Diabetes Care 2013 ; 36 : S272-5.
15. Damiano ER, McKeon K, El-Khatib FH et al. A comparative effectiveness analysis of three continuous glucose monitors: the Navigator, G4 Platinum, and Enlite. J Diabetes Sci Technol 2014 ; 8 : 699-708.
16. Bonora B, Maran A, Ciciliot S et al. Head-to-head comparison between flash and continuous glucose monitoring systems in outpatients with type 1 diabetes. J Endocrinol Invest 2016 ; 39 : 1391-9.
17. Nathan DM, Kuenen J, Borg R et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 2008 ; 31 : 1473-8.
18. Danne T, Nimri R, Battelino T et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. Diabetes Care 2017 ; 40 : 1631-40.