

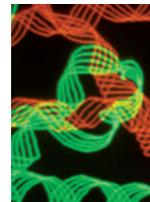
Un biomarqueur diagnostique peut-il être pronostique ?

Karine Bréhaux

L'évaluation des protéines glyquées¹ comme biomarqueurs de diagnostic et de suivi de l'évolution du diabète prend toute son importance en santé publique, puisque, au niveau mondial, cette pathologie est désormais considérée comme l'une des principales maladies épidémiques non infectieuses. En 2013, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estimait en effet à 370 millions le nombre de patients atteints, avec une augmentation de la prévalence envisagée dans les pays à revenu intermédiaire² de plus de 50 % d'ici 2030. La prévention en matière de santé publique joue un rôle essentiel. Le recours à des outils biologiques permettant le suivi des patients diabétiques est donc primordial, comme par exemple, le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), un outil simple à mettre en œuvre [1]. Nous explorerons dans cette revue, sous l'œil particulier de l'éthique associé aux données actuelles du domaine, les nouvelles possibilités que pourraient offrir ces biomarqueurs, utilisés pour le suivi dans la prise en charge médicamenteuse des patients diabétiques, et la potentialité de ces marqueurs de suivi et d'autres comme les produits de carbamylation³, tels que l'homocitrulline⁴ ou encore les produits de glycation avancée (ou AGE pour *advanced glycation end products*), pour révéler ces pathologies chez des personnes qui ne sont pas symptomatiques.

L'hémoglobine glyquée, un biomarqueur de l'évolution du diabète ?

Dès 1979, les études portant sur le diabète ont montré l'existence d'une variété de formes de la maladie. Elles se sont attachées à définir des catégories, les liens entre équilibre glycémique et complications avec d'autres pathologies (notamment avec l'étude ADVANCE et l'hypothèse d'une relation linéaire entre les dosages de l'hémo-



Laboratoire de neurosciences intégratives et cliniques ; EA 481, université de Franche-Comté, 25030 Besançon, France.
karinebrehaux@orange.fr

globine glyquée [HbA1c] et les complications cardiovasculaires associées à la pathologie), le dépistage et le choix des biomarqueurs les plus adéquats afin de révéler la pathologie et de suivre les patients atteints.

L'hémoglobine glyquée (HbA1c) a été découverte à la fin des années 1950 [2]. Son utilisation comme marqueur rétrospectif de l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques⁵ s'est graduellement développée, en parallèle de la mesure de la glycémie à jeun, au cours des années qui ont suivi. Bien que toujours controversé⁶, son dosage pour le suivi est reconnu comme un « *gold standard* ». Il est devenu désormais indiscutable, tant sur le plan national qu'international. Il s'est également étendu dans de nombreux pays au dépistage du diabète.

Entre standardisation des pratiques et prise en charge individualisée du patient atteint de diabète

Mais en quoi la standardisation des pratiques de mesures relatives aux biomarqueurs, en l'occurrence de l'HbA1c, est-elle si importante ? Mettre en place une méthode de référence des dosages de marqueurs de pathologies permet de réduire les écarts d'interprétations qui peuvent apparaître entre les mesures qui sont réalisées par des laboratoires de biologie médicale différents et dont les résultats peuvent reposer sur des méthodes qui sont différentes. La définition d'une méthode de référence améliore également la précision des outils de mesure. Elle permet de rendre des résultats selon des standards (par exemple l'unité de mesure) qui sont reconnus. Ce travail

Vignette (Photo © Inserm - Michel Depardieu).

¹ La réaction de Maillard ou glycation est un processus de glycosylation non enzymatique des protéines.

² OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques), Panorama de la santé 2017.

³ La carbamylation est une modification post-traductionnelle non enzymatique correspondant à la fixation irréversible d'acide isocyanique sur les groupements aminés des protéines.

⁴ Résidu d'acide aminé résultant de la carbamylation de la lysine.

⁵ L'HbA1c permet d'évaluer l'équilibre glycémique sur une longue période, environ deux à trois mois et ainsi donne une image rétrospective de la glycémie des patients.

⁶ Marre M. Diabetes mellitus and Hb1c: the global challenge. Congrès HbA1c and management of diabetes mellitus in the 21st century, Reims, 26 juin 2015.



d'élaboration de standards doit également permettre la mise en place d'un outil diagnostique adapté à la pathologie et permettre, pour le diabète par exemple, de distinguer un diabète et un prédiabète⁷. L'utilisation de méthodes de référence qui soient reconnues sont donc nécessaires pour le suivi du diabète mais surtout pour son dépistage.

Pourtant, certains freins à une telle standardisation des pratiques (méthodes de référence considérées, performance des pratiques des laboratoires [3]) peuvent interférer avec sa mise en place : l'incertitude scientifique pour l'interprétation des résultats (en particulier, la définition des valeurs seuils signant la pathologie : par exemple, pour l'HbA1c, un taux supérieur à 6 % de l'hémoglobine totale) ; le relativisme des méthodes de diagnostic utilisées (bien qu'une correspondance existe entre les deux, le dosage du glucose sanguin n'est pas équivalent à l'évaluation de l'HbA1c) ; des différences de valeurs mesurées qui peuvent varier selon des caractéristiques génétiques des populations qui sont observées (caractéristiques ethniques, d'âge, de sexe) [4] ; et des limites au progrès technique pour l'accès au dosage, pourtant nécessaire [5].

Pour l'HbA1c, son utilisation comme marqueur de diagnostic du diabète nécessite que son dosage soit en fait adapté à la variabilité des caractéristiques ethniques des individus. En effet, même si la notion est controversée, il semble que le taux d'HbA1c dépende de l'origine ethnique des patients [6, 7]. Il est donc difficile de définir une valeur universelle qui permettrait de statuer sur le diagnostic de patients d'origine ethnique différente. La nécessité de poursuivre une prise en charge individualisée des personnes apparaît donc clairement nécessaire pour affirmer le diagnostic de la maladie et des pathologies qui lui sont associées.

Positions contradictoires des chercheurs et des praticiens sur le paradoxe de la globalisation d'une méthode de référence

Selon leur positionnement face au développement de nouvelles stratégies, on peut distinguer trois profils de chercheurs ou de biologistes, parfois contradictoires, qui révèlent leur démarche.

- **Les puristes** : pour eux, de nouvelles unités (par exemple, l'expression des résultats en millimoles d'HbA1c par mole d'hémoglobine plutôt qu'en pourcentage) et une méthode de dosage qui soit universelle sont essentielles, mais cela repose sur une démarche qui reste toutefois actuellement inédite.
- **Les conservateurs** : ils préfèrent continuer leur exercice, selon des référentiels qui sont en vigueur, ou selon les habitudes du laboratoire.
- **Les « stratégistes »** : ils sont en faveur d'un consensus. Observant les deux positionnements, ils recherchent une homogénéité entre unités actuellement utilisées (% , mmol/mol et autres mesures⁸) et nouvelle démarche.

⁷ Les personnes prédiabétiques sont à risque de développer un diabète de type 2 à court terme, surtout si elles possèdent d'autres facteurs de risque. Le prédiabète se caractérise par une glycémie plus élevée que la normale, mais pas suffisamment pour établir le diagnostic du diabète. Pour l'HbA1c, les valeurs de référence sont : entre 6,0 et 6,4 % pour le prédiabète et supérieure à 6,5 % pour le diabète.

⁸ « Une réflexion consensuelle doit permettre de régler pragmatiquement, au-delà de toute querelle d'arrière-garde, cette question plus importante qu'elle n'y paraît. Sur un plan pratique d'abord, car l'incertitude sur les unités peut avoir des conséquences dramatiques : un patient peut surdoser son traitement en insuline si son lecteur de glycémie a été étalonné en unités internationales alors qu'il croit lire des unités conventionnelles, avec un risque d'hypoglycémie sévère » [8].

Pour l'HbA1c, l'expression de son taux sanguin en pourcentage devrait s'exprimer selon une unité de mesure qui puisse être commune à tous les laboratoires. En France, les diabétologues ne se sont cependant pas réellement saisis de la pertinence de l'intérêt de la valeur pronostique de l'HbA1c et les études relatives à sa quantification sont pour le moins limitées.

Vers un changement de paradigme

La prise de conscience des difficultés de standardisation du dosage de l'HbA1c a marqué un tournant pour un changement de paradigme. Les difficultés liées à la position des chercheurs et des praticiens et aux différents systèmes d'unité utilisés, selon le *National glycohemoglobin standardization program* (NGSP), ou l'*International federation of clinical chemistry and laboratory medicine* (IFCC), de même que les conditions d'applications du dosage pour définir l'évolution de la pathologie et des maladies associées, et les différentes phases de développement du diabète, ainsi que les différences génétiques entre patients, ont conduit à s'interroger sur un processus consensuel pour l'interprétation des résultats du dosage de la protéine glyquée, et donc du diagnostic, qui soit universellement reconnue et applicable.

Réduire l'incertitude du diagnostic revient en fait à définir davantage les individus d'un point de vue génétique (sujets homozygotes/hétérozygotes ou anomalies touchant le gène codant l'hémoglobine notamment), afin d'affiner le ciblage des patients [9]. Ainsi, s'orienter vers une médecine qui permettrait d'utiliser de manière plus importante ce biomarqueur (suivi, prospectif de risque, diagnostic, dépistage) ne s'oppose pas à une médecine personnalisée, mais permettrait un suivi au plus près du patient, dans son parcours de vie et de soins.

Un consensus sur l'utilisation de l'HbA1c à des fins de diagnostic et de suivi semble apparaître de la part des sociétés savantes, mais un vif débat demeure sur ses conditions d'applications qui restent encore controversées. Une question importante se pose alors : le recours à l'HbA1c, comme marqueur prédictif du diabète, et l'adoption d'une démarche de contrôle généralisée et concertée, pourrait-elle avoir des conséquences dans la découverte d'interactions entre le diabète et des formes de pathologies, telles que cancers ou maladies cardiovasculaires comme tendent à le montrer certaines recherches [10] ?

Le dosage de l'H1bAc pourrait alors ouvrir de nouvelles perspectives cliniques intéressantes : « *The increased prevalence of diabetes mellitus worldwide, which makes it a non-infectious epidemic disease, and the extended use of HbA1c in screening and diagnostic ensure a glorious future to this parameter. New evidence of clinical utility*



of HbA1c in various situations, e.g. in predicting cardiovascular risk even in non-diabetic patients, open new possibility for its use in patient care. Besides, other promising fields of investigation have arisen ? »⁹ [5].

Cette idée nous renvoie à des questionnements éthiques propres à la médecine prédictive et à la gestion des informations qui seront possiblement transmises au patient à la suite d'un dépistage que l'on qualifie d'« inopiné » [11] (→).

(→) Voir le Repère de B. Isidor et al., m/s n° 11, novembre 2017, page 1001

Des biomarqueurs de glycation, autres que l'HbA1c, peuvent être utilisés dans le dépistage et le suivi du diabète : l'albumine glyquée, les fructosamines [12], le « glycation gap », le 1,5-anhydroglucitol, les produits de glycation avancée. Ces biomarqueurs (s'ils sont utilisés et appliqués) nécessiteront une réflexion similaire à celle entreprise pour l'hémoglobine glyquée quant au bien-fondé de leur dosage chez les patients diabétiques pour leur suivi, mais également chez les individus sains, à des fins de diagnostic. Une voie de recherche s'ouvre donc, optimisant une prise en charge singulière du patient à chaque stade de la vie (reposant possiblement sur des marqueurs différents révélateurs de pathologies apparaissant au cours du temps). La communauté scientifique, bien que travaillant sur un nouveau paradigme avec l'ouverture de l'utilisation de biomarqueurs pour la prédiction des pathologies, en particulier diabétiques, n'exclut pas de favoriser cette démarche intellectuelle pour d'autres protéines susceptibles de renseigner sur ces pathologies, afin d'augmenter les chances de détection par des approches globales. Ces hypothèses (utilisation de marqueurs qui soient à la fois marqueurs de suivi, mais aussi de diagnostic et prédictifs) demandent à être validées : quelle réelle utilité prospective présente en effet, un marqueur par rapport à un autre, et en quoi sa détection pourrait-elle modifier la conduite thérapeutique appliquée au patient ?

Quelle plus-value pour le patient ? Le marqueur, identifié comme veille dans l'apparition de complications à venir permettrait, peut-être, d'adapter la prise en charge thérapeutique du patient. Des actions d'éducation (comme le suivi nutritionnel ou de l'activité physique) pourraient ainsi être ajustées et plus précocement mises en œuvre, avec, par exemple, un meilleur accompagnement du patient mais aussi de son entourage.

Montrer l'intérêt des potentialités des biomarqueurs, c'est donc concevoir une autre approche de la prévention en santé publique : plus précoce, plus individualisée. Quels moyens économiques devraient donc être anticipés afin de gérer au mieux la thérapie envisagée pour l'avenir ?

Des biomarqueurs de pathologies utilisés à des fins prédictives : quels bénéfices ? Quels risques ?

L'identification de biomarqueurs prédictifs ou de suivi des complications vasculaires appliqués spécifiquement à différentes populations

de patients permettrait, potentiellement, de proposer de nouvelles cibles ou stratégies thérapeutiques.

Une voie, axée sur une politique de prévention en santé publique, serait ainsi ouverte, avec un impact non négligeable sur l'anticipation du développement possible de maladies chroniques et donc, une prise en charge globale du patient qui serait modifiée.

La logique de la médecine prédictive¹⁰ pose néanmoins des enjeux éthiques, comme l'impact de la connaissance des données cliniques par le patient lui-même (le droit et le partage de l'information face au droit à l'ignorance), la coopération entre le médecin et son patient (enjeux de la transmission d'une information loyale, claire et appropriée avec toute l'incertitude à mesurer), la logique d'appropriation et la gestion de la pathologie détectée par le patient. Sans oublier d'éventuels impacts sur l'entourage, les descendants, les choix que le patient souhaite en termes de projet de vie personnel.

L'élaboration de critères éthiques pour la prise en charge des personnes reste à formaliser. La principale différence entre la stratégie qui est actuellement appliquée et celle proposée ici porte sur le recours à la biologie et aux recherches de biomarqueurs capables de révéler la pathologie avant même son apparition. Mais ceci sous-tend une dimension de confidentialité des données recueillies dans le cadre du diagnostic, d'anonymat à respecter, d'accès aux données personnelles [14]. Le droit au choix et les principes de consentement libre et éclairé des personnes restent une question en débat.

La discussion éthique est donc ouverte... En dialectisant ce débat autour des principes de Childress et Beauchamp [15], quelques réflexions, dans l'intérêt premier de la personne, apparaissent.

- **Le principe de bienfaisance** : développer un accès aux soins dans le domaine de la prévention de la santé publique et un accompagnement personnalisé dans le système de soins.

- **Le principe de non malfaisance** : améliorer et préserver la qualité de vie de la personne diagnostiquée de manière précoce.

- **Le principe d'autonomie** : conserver le droit de savoir ou de ne pas savoir pour la personne et sa liberté de choisir.

- **Le principe de justice** [16] : un accès aux soins accru pour la personne peut être une plus-value en termes de « disease management » en économie de la santé.

⁹ « La prévalence accrue du diabète sucré dans le monde entier, qui en fait une maladie épidémique non infectieuse, et l'utilisation intensive de l'HbA1c dans le dépistage et le diagnostic assurent un avenir glorieux à ce paramètre. De nouvelles preuves de l'utilité clinique de l'HbA1c dans diverses situations, par exemple dans la prédiction du risque cardiovasculaire même chez des patients non diabétiques, ouvrent de nouvelles possibilités pour son utilisation dans les soins aux patients. En outre, d'autres domaines d'investigation prometteurs apparaissent ? ».

¹⁰ « On peut décliner la prédiction génétique comme étant un des aspects de la médecine « 4P » au sens d'un rapport de la *European science foundation* qui positionne ainsi la médecine des « 4P » : personnalisée, au sens du traitement plus précis d'une maladie ; préventive, la dimension de prévention devenant centrale dans la médecine individuelle et pas seulement au sens de mesures de santé publique ; prédictive car l'évaluation de la capacité prédictive des tests et leur utilisation sont pensées comme un des piliers de la personnalisation ; participative, au sens où l'individu devient davantage acteur de sa santé » [13].

