



L'utilisation de l'HbA1c en pratique courante

Utilisation of HbA1c in general practice

اليحمور المحلى في الممارسة الطبية اليومية

H. Iraqi, M.H. Gharbi.

المخلص : الداء السكري داء خطير ذو انتشار عريض وفي تزايد مستمر نظرا لهذا الانتشار ولمضاعفاته الخطيرة أصبح الداء مسجلا في خانة المشاكل الصحية ذات الصلة بالصحة العمومية علما بأن ليس هناك دواء أو علاج يمكن من شفائه بالمرة. الأمل الوحيد في تراجع هذا الداء هو أن نتمكن من الحصول على توازن شبه دائم لمستوى السكر في الدم. وفي هذا الصدد تكمن أهمية قياس اليحمور المحلى في الدم وخصوصا منه فئة A1c التي بدأ استعمالها منذ سنوات في التقدير الإستهادي لمستوى السكر في الدم. إنما هناك إشكال حاصلا في طرق قياس هذه التقنية التي لا ترقى جميعها إلى درجة معقولة من النزاهة. وبالتالي ينبغي الاتفاق على طريقة موحدة مضمونة من طرف المؤسسات العلمية المعتمدة مثل NGSP/DCCT التي تعين عيار القياس في حدود 4 إلى 6% من مجموع اليحمور. هذا ويتعين العلم بأن هذه التقنية لا تستحق الإعتماد عليها في بعض الحالات وخاصة فقر الدم وكل مرض من شأنه أن يؤثر على الكريات الحمراء.

من جهة أخرى يجدر الانتباه إلى أن HbA1c ذو فعالية عالية في متابعة توازن السكر ولا علاقة مباشرة له بالبحث عن المرض أو تشخيصه. وإن العمل على إحداث توازن جيد للسكر في الدم عند المريض يمكن من الوقاية أو على الأقل من تبطين زحف المضاعفات الشريانية بكافة أنواعها ولا سبيل لإدراك هذا المبتغى إلا باستعمال صحيح لقياس اليحمور المحلى من فئة A1c.

الكلمات الأساسية : اليحمور المحلى، الداء السكري، توازن السكري، IFCC/DCCT

Résumé : Le diabète sucré est une pathologie en pleine expansion dont les complications en font un problème de santé publique. De nos jours aucun traitement ne permet la guérison définitive de cette maladie et tout espoir de « la faire reculer » demeure basé sur l'obtention d'un équilibre glycémique durable. Le dosage de l'hémoglobine glyquée, et principalement de sa fraction majeure l'hémoglobine A1c (HbA1c), est utilisé depuis des années pour évaluer de façon rétrospective cet équilibre glycémique. Seulement la technique se heurte à une difficulté majeure relative au dosage même de l'HbA1c et qui provient de l'absence de matériel et de méthode de référence, et donc de standardisation. Les dosages doivent être réalisés par une technique standardisée par le NGSP/DCCT (National Glycohemoglobin Standardisation Standardisation Program / Diabetes control and complications trial) qui admet comme valeur de référence l'intervalle de 4 à 6% de l'hémoglobine totale.

L'interprétation des résultats du dosage de l'HbA1c doit par ailleurs être discutée dans certains cas (situations pathologiques modifiant la durée de vie des hématies ou la synthèse normale de l'hémoglobine), et jusqu'à aujourd'hui seule la place de ce paramètre dans le suivi a été établie. Son intérêt dans le dépistage ou le diagnostic du diabète n'a pas été prouvé.

Un bon contrôle glycémique permet de prévenir ou au minimum de ralentir les complications microvasculaires, mais également macrovasculaires du diabète sucré. Pour atteindre cet objectif, le dosage de l'HbA1c prend toute sa place.

Mots clés : HbA1c ; diabète sucré ; équilibre glycémique ; IFCC/DCCT

Abstract : Diabetes is a common, costly, and highly morbid chronic illness that requires continuing medical care to prevent acute complications and to reduce the risk of long-term complications. There is no definitive treatment for this disease, and the only way to avoid its complications is to obtain adurable equilibrant glycemic targets.

The glycosylated haemoglobin and especially the HbA1c has become the "gold standard" for assessing and monitoring glycaemic control in patients with type 1 and type 2 diabetes.

All laboratories determining HbA1c should use methods certified by the national glycohemoglobin standardisation program / diabetes control and complications trial (NGSP/DCCT). The upper limit of normal for such methods is generally from 4 to 6%.

Sometimes, its interpretation should be reviewed because of red blood cells anomalies. Nowadays, HbA1c is recommended for the follow up of the diabetic patients. However, its role as a diabetes screening test or for diagnosis is not conclusively established.

Actually, measurements of HbA1c allows clinicians to directly use their laboratory value to estimate future risk of micro and macro vascular complications.

Key Words : HbA1c; diabetes mellitus; glycaemic control; NGSP/DCCT

Tiré à part : H. Iraqi : Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition. CHU Ibn Sina. Rabat. Maroc

Introduction

Le diabète fait aujourd'hui partie des maladies qui connaissent la plus grande progression dans le monde, au point d'être qualifié de véritable pandémie. Touchant 194 millions d'individus, soit 5,1% de la population mondiale, la maladie devrait s'étendre en 2025 à 6,5% de cette même population [1,2].

Au Maroc, les estimations annoncent près de deux millions de diabétiques dont 50% seulement sont dépistés.

Le dosage de l'hémoglobine glyquée, et principalement de sa fraction majeure l'hémoglobine A1c (HbA1c), est utilisé depuis des années pour évaluer de façon rétrospective l'équilibre glycémique des patients diabétiques. Des seuils de décision thérapeutique ont été définis pour permettre une meilleure adaptation du traitement. Par contre, son intérêt dans le dépistage ou le diagnostic du diabète n'a pas été prouvé.

Rappels physiopathologiques

L'hémoglobine glyquée correspond à l'ensemble des molécules d'hémoglobine modifiées par fixation non enzymatique d'oses et principalement de glucose sur les fonctions aminées de la globine. Cette forme d'hémoglobine n'est pas la seule à résulter du processus de glycation, pas plus que l'hémoglobine n'est la seule protéine cible. Il existe en effet différentes formes d'hémoglobines glyquées dont l'HbA1c reste la fraction la mieux caractérisée.

La glycation non enzymatique des protéines est un processus physiologique lent qui affecte toutes les protéines de l'organisme et dont l'intensité augmente avec la glycémie. Puisque la durée de vie des hématies est d'environ 120 jours, la concentration d'HbA1c renseigne sur la qualité de l'équilibre glycémique des 4 à 8 semaines qui précèdent le dosage. Cependant il existe une confusion sur la terminologie : hémoglobine glyquée, glycosylée, HbA1c [3]. L'HbA1c correspond à la fixation du glucose au niveau du groupement valine de l'extrémité n-terminale de la chaîne β de l'hémoglobine et représente 80 % de l'hémo-

globine A1. C'est sa valeur qui a été validée pour le suivi et la surveillance du diabète sucré. Cette fixation se fait par phénomène de glycation qui diffère des réactions de glycosylation, phénomène enzymatique de la post-traduction immédiate de la synthèse des protéines. Les protéines modifiées par réaction non enzymatique avec le glucose ne sont pas glycosylées, mais glyquées. Le terme d'hémoglobine glycosylée, impropre, doit donc être proscrit.

Compte tenu de l'évolution actuelle de la standardisation, il peut être proposé de n'utiliser que le terme d'HbA1c, connu et accepté par tous, et correspondant au composant le mieux caractérisé et le plus abondant de l'hémoglobine glyquée.

Problèmes de dosage : standardisation de l'HbA1c

Les travaux du DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) donnent comme valeur de référence chez le sujet non diabétique 4 à 6 % d'HbA1c.

La principale difficulté relative au dosage de l'HbA1c provient essentiellement de l'absence de matériel et de méthode de référence, et donc de standardisation [4,5].

Une bonne méthode de dosage de l'HbA1c doit répondre aux critères suivants [3]:

- tous les résultats d'hémoglobine « glyquée » doivent être rendus sous forme d'HbA1c, exprimée en pourcentage de l'hémoglobine totale, à l'exclusion de tout autre mode d'expression.
- les méthodes utilisées doivent soit doser directement l'HbA1c, soit pouvoir être reliées à une méthode de référence dosant l'HbA1c afin de corriger les valeurs brutes. la méthode de dosage par HPLC (chromatographie liquide haute performance) reconnue depuis longtemps comme la plus performante, est plus ou moins implicitement considérée comme « méthode de référence ».
- les techniques utilisées par les laboratoires doivent faire la preuve de leur traçabilité à une méthode de référence recommandée par les sociétés savantes : NGSP/DCCT (National Glycohemoglobin Standardisation Standardisa-

tion Program / Diabetes Control and Complications Trial) ou IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) [3, 6,7].

Lorsqu'on sait qu'une variation de 1% d'HbA1c peut inciter le clinicien à modifier le traitement, on comprend l'importance d'une standardisation et la nécessité d'une grande qualité analytique [2, 3,8].

Ces dernières années, un appareil (DCA 2000 HbA1c) permet la détermination rapide par immuno-essai de l'HbA1c à partir de 1 µl de sang capillaire prélevé au bout du doigt. Les résultats obtenus par ce système ont été comparés et validés à ceux des méthodes de références. La mesure de l'HbA1c peut donc maintenant se faire au cabinet du médecin [9].

Attention à certains pièges

L'interprétation des résultats du dosage de l'HbA1c doit être discutée dans certaines situations. Elle doit être réservée, voire abandonnée dans des situations pathologiques qui modifient la durée de vie des hématies ou la synthèse normale de l'hémoglobine [10].

- Situations faussant le résultat à la hausse

- Hémoglobinopathie F, G, H (faire une électrophorèse de l'hémoglobine).
- L'insuffisance rénale chronique (hémoglobine carbamylée) sauf en cas d'anémie importante associée.
- Prise de certains médicaments : aspirine forte dose (Hb acétylée).
- Les hypertriglycéridémies et les hyperbilirubinémies importantes (production d'hémoglobine carbamylée).
- La carence martiale.

- Situations faussant le résultat à la baisse

- Hémoglobinopathie S, C, D (faire une électrophorèse de l'hémoglobine).
- L'hémolyse, l'anémie ou les saignées.

- Vitamine C et E ou opioïdes à forte dose (inhibition de la glycation)
- Hémodilution (ex: grossesse).

Peut-on se passer de l'HbA1c ?

L'évidence actuelle indique que la corrélation entre HbA1c et la glycémie moyenne est d'autant meilleure que le diabète est stable [11 - 13].

Il existe une corrélation positive entre l'HbA1c et la glycémie à jeun chez les 2 types de diabète avec une meilleure corrélation dans le diabète de type 2 où les variations glycémiques sont moindres. Ceci s'explique par les taux très importants en cas d'hyperglycémie qui vont augmenter la glycémie moyenne à jeun .

Certaines équipes ont trouvé une corrélation positive entre HbA1c et glycémie post-prandiale qui serait même meilleure qu'avec la glycémie à jeun [14], mais il est admis actuellement que le dosage de l'HbA1c est complémentaire de l'autocontrôle glycémique; ces 2 méthodes devant donner des informations concordantes quant à la qualité de l'équilibre métabolique.

Il semble de plus en plus nécessaire que l'estimation globale de l'équilibre glycémique dans le diabète de type 2 doive inclure la surveillance en plus de l'HbA1c, de deux autres paramètres que sont la glycémie à jeun, et la glycémie postprandiale. Un marqueur supplémentaire, désigné sous le terme de « variabilité glycémique », évalué par l'index MAGE « Mean Amplitude Glucose Excursions » est aussi proposé. Toutefois l'estimation du MAGE nécessite l'utilisation d'un enregistrement continu de la glycémie et n'est pas réalisable en pratique courante [15 - 17].

Intérêt de l'HbA1c dans la prise en charge du diabète sucré

Chez le patient diabétique, le but est d'obtenir des chiffres d'HbA1c aussi proches que possible des chiffres normaux, témoins du bon équilibre glycémique, en se méfiant

des hypoglycémies, passant souvent inaperçues.

Dans le dépistage et le diagnostic du diabète

Dépistage

L'utilisation de l'hémoglobine glyquée dans le dépistage du diabète est une procédure qui devrait se généraliser d'après une étude réalisée par Papoz et al, mais elle n'est validée par aucun consensus [18].

Diagnostic

La polémique soulevée par l'utilisation de l'HbA1c comme facteur plus sensible que la glycémie pour le diagnostic du diabète de type 2 reste peu adaptée [19 - 21]. Cependant, on trouve quelques exceptions pour lesquelles l'HbA1c est un examen très utile au diagnostic : associée à une glycémie à jeun. Elle peut se révéler intéressante à l'occasion d'un stress (accident, intervention chirurgicale, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) pour différencier l'hyperglycémie d'un diabète méconnu de l'hyperglycémie de stress provoquée par la contre-régulation hormonale [22, 23].

Dans la surveillance de l'équilibre

Lorsque le diagnostic de diabète est posé, seul le dosage de l'HbA1c permet le suivi du traitement. Il est conseillé de l'effectuer tous les 3 à 4 mois.

- Un patient est considéré comme étant bien équilibré si l'HbA1c est $\leq 6,5$ % (pour une normale < 6 %) et il n'y a pas lieu de modifier le traitement antidiabétique (sauf en cas d'hypoglycémies sous insuline ou sulfamides hypoglycémisants).

- Un patient est considéré comme étant mal équilibré si l'HbA1c est > 7 % à deux contrôles successifs et il y a lieu de changer le traitement.

L'objectif glycémique pourra être élargi chez le sujet âgé, chez lequel une attention plus grande doit être portée

au risque d'hypoglycémie. L'intervalle de contrôle proposé alors comme acceptable est défini par une HbA1c comprise entre 6,5 et 8% [24 - 26].

L'amélioration de la prise en charge du diabétique passe par une collaboration parfaite entre le médecin soignant et le patient. L'éducation diabétique est primordiale et améliore l'observance ainsi que le contrôle métabolique [24 - 26].

Dans le dépistage des falsifications du carnet d'auto-contrôle glycémique

Le dosage de l'HbA1c est complémentaire de l'autocontrôle glycémique et les deux méthodes doivent donner des informations concordantes quant à la qualité de l'équilibre métabolique. Lorsque discordance il y a, il convient en premier lieu de vérifier la qualité du dosage de l'HbA1c [27].

- * HbA1c $>$ aux valeurs attendues à la lecture du carnet
 - Erreurs dans la tenue du carnet :
 - Volontaire : particulièrement chez les adolescents.
 - Involontaire : problème de lecteur ou de technique d'utilisation.
- Observance de la thérapeutique seulement dans les jours précédant la consultation.
 - Facteurs faussant à la hausse le dosage.
- * HbA1c $<$ aux valeurs attendues à la lecture du carnet
 - Hypoglycémies nombreuses.
 - Hypoglycémies nocturnes asymptomatiques.
 - Facteurs faussant à la baisse le dosage.

Dans les complications dégénératives du diabète

Les études de référence comme le DCCT pour le diabète de type 1 [28, 29] et l'UKPDS pour le diabète de type 2 [24, 25, 30 - 32] ont clairement établi l'existence d'une association forte entre le contrôle glycémique, évalué par l'HbA1c et le développement des complications à long terme du diabète.

D'après les résultats du DCCT, il existe une corrélation linéaire entre l'HbA1c et la survenue ou l'aggravation des

complications de microangiopathie avec, pour une diminution de 1% de l'HbA1c, une diminution de 30% de ladite complication.

En revanche, en ce qui concerne la survenue d'accidents cardiovasculaires, si le traitement intensif a permis d'en diminuer le taux de 42 %, le résultat n'est pourtant pas significatif compte tenu du manque de puissance de l'étude (patients jeunes à risque cardio-vasculaire faible).

L'UKPDS confirme la validité des conclusions du DCCT en ce qui concerne la microangiopathie. Une diminution de 1% en valeur absolue de l'HbA1c s'accompagne d'une diminution en valeur relative de la microangiopathie de 25%. Pour ce qui est de la macroangiopathie, on peut estimer qu'une diminution en valeur absolue de 1% de l'HbA1c s'accompagne d'une diminution du risque relatif de 10%. Toutefois, là encore, et de façon très décevante, si la diminution des infarctus du myocarde a été de 16%, ce résultat n'est pas significatif.

Une alternative au dosage de l'HbA1c : les fructosamines plasmatiques

Ce sont des protéines circulantes qui ont subi un réarrangement d'amadori dû à la glycation. Elles donnent un

reflet de l'équilibre sur les 20 derniers jours. La normale habituelle est de 200-265 $\mu\text{mol/l}$ ou 2.8 à 3.9 $\mu\text{mol/g}$ de protéine.

Elle présente un intérêt quand le dosage de l'HbA1c n'est pas valide (exemple des hémoglobinopathies) ou quand l'équilibre doit être surveillé à court terme (diabète instable; grossesse). Dans ce dernier cas, les auteurs lui préfèrent tout de même et de plus en plus l'HbA1C [10].

Conclusion

La détermination du taux de l'HbA1c a révolutionné la pratique diabétologique et a permis la définition d'objectifs concrets en terme de contrôle métabolique de la maladie diabétique.

Chez tous les diabétiques traités par des méthodes d'intervention non pharmacologique ou par des médicaments hypoglycémisants : antidiabétiques oraux et/ou insuline, le dosage de l'HbA1c est un paramètre indispensable pour le suivi périodique en association avec l'autosurveillance glycémique. Les dosages doivent être faits par une technique standardisée avec pour valeur de référence l'intervalle de 4 à 6% de l'hémoglobine totale.

Références

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes 1995–2025. Prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414–31.
2. Cockram CS, Tong PCY. The burden of type 2 diabetes: an epidemiological approach. *Medicographia* 2004 ; 26: 11-20
3. Gillery P, Bordas-Fonfrède M, Chapelle JP, et al. HbA1c : concertation clinico-biologique pour la standardisation des méthodes de dosage. *Diabetes & Metabolism* 1999; 25: 283-7
4. Desch G. Aspects biochimiques et analytiques du diagnostic et de la surveillance du diabète. *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique* 2001 ; 25 : 61-72
5. National Glycohaemoglobin Standardisation Program. AACE, ACE, ADA, NDEP. Recommend term A1C. Available at: web.missouri.edu/~diabetes/ngsp/indexwn.html. Accessed January 2005
6. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, et al. Approved IFCC reference method for measurement of HbA1c in Human Blood. *Clin Chem Lab Med* 2002 ; 40 :78-9
7. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem* 2004 ; 50 : 1666-74
8. Mbanya JC. Standardiser l'hémoglobine glyquée : est-ce souhaitable ?. *Diabetes Voice* 2005 ; 2 : 27-30
9. Shemesh T, Rowley KG, Shephard M, Piers LS, O, Dea K. Agreement between laboratory results and on-site pathology testing using Bayer DCA2000+ and Cholestech LDX point-of-care methods in remote Australian Aboriginal communities. *Clin Chim Acta* 2006; 367: 69-76
10. Lubetzki J, Chanson P, Guillausseau PJ Le livre de l'interne. *Endocrinologie et maladies métaboliques*. Flammarion. 2005
11. Derr R, Garrett E, Stacy GA, Christopher D. Is HbA1c Affected by Glycemic Instability?. *Diabetes Care* 2003; 26: 2728–2733
12. Levetan C, Jeng L, Thornton K, Want L, Ratner R. When do glucose values best correlate to hemoglobinA1c?. *Diabetes* 2001; 50 :124-6
13. Rohfing C, Wiedmeyer H, Little R, England J, Tennill A, Goldstein D. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 275-8.
14. Bastyr E, Stuart C, Brodows R, et al. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA1c. *Diabetes Care*. 2000; 23:1236-41
15. Slama G. Contribution des glycémies postprandiales à l'élévation de l'HbA1c. *Médecine des maladies métaboliques* 2007 ; 1 : 35-40
16. Mc Carter R, Hempe J, Chalew S. Mean blood glucose and biological variation have greater influence on HbA1c levels than glucose instability: an analysis of data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 352-5.
17. Monnier L., Colette C., Boegner C., Pham T.C., Lapinski H., Boniface H.. Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes: Why? When? Whom?. *Diabetes Metab* 2007; 33 : 247-52
18. Papoz L, Favier F, Sanchez A et al. L'HbA1c peut-elle être utilisée par le praticien pour le dépistage du diabète?. *Diabetes Metab* 2002; 28: 72-7
19. American Diabetes Association Position Statement. Tests of glycaemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 :91–3.
20. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Mac Laren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25:750 –86
21. Davidson MB, Schriger DL, Peters AL, Lorber B.

Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin: potential for false-positive diagnoses of type 2 diabetes using new diagnostic criteria. *JAMA* 1999, 281:1203-10

22. Graham BR, Nathan D, James B et al. Tests of glycemia for the diagnosis of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2002; 137:263-72.

23. Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications. Recommandations de l'ANAES. *Diabetes Metab*, 2000; 26: 1-96.

24. Suivi du patient diabétique de type 2, à l'exclusion du suivi des complications : recommandations de l'ANAES. *Diabetes Metab*, 1999; 25:1-64

25. Nathan D. M. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A Consensus algorithm for the Initiation and adjustment of therapy A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006 , 29 : 1963 - 1972.

26. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2007, 30: 4 - 41

27. Ernould C, Graff MP, Bourguignon JP. Incidence of cheating in diabetic children and adolescents. *Psychologi-*

cal aspects of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Adolesc Endocr* 1982, 10: 43-46.

28. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002 , 25: 275-278,

29. Weissman A. J., Ross P. S., Nathan D. M., Genuth S., Lachin J., Cefalu W. T. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2006; 354:1751-1752

30. Stratton IM, Adler AI, Neil et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br Med J* 2000 ; 321 : 405-12

31. Robert G. Dluhy, M.D., and Graham T. Mc Mahon, M.D., M.M.Sc. Intensive Glycemic Control in the Accord and Advance Trials. *N Engl J Med* 2008; 358 : 2630 – 2632

32. William T. Cefalu, M.D. Glycemic Targets and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2008; 358 : 2633 – 2635