



Pour ce premier numéro des échos du labo de l'année 2015, nous vous proposons de faire le point sur un paramètre essentiel au suivi de nos patients diabétiques: l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Nous allons dans ce numéro, après un rapide rappel des techniques de dosage disponibles, mettre l'accent sur les dernières recommandations HAS.

HbA1c :

PHYSIOPATHOLOGIE

L'hémoglobine (Hb), comme toute protéine, peut être modifiée par fixation de sucres (phénomène de glycation) de manière spontanée et irréversible. Différents sucres peuvent se fixer sur différentes catégories d'Hb dont l'HbA, elle-même divisée en sous groupes:

- HbA1a : fixation de glucose 6 phosphate ou fructose 1-6 di phosphate
- HbA1b : fixation de pyruvate
- **HbA1c** : fixation d'un **glucose**

C'est donc cette dernière fraction qui reflètera le mieux le taux moyen de glucose sanguin dans le cadre d'un suivi de diabète. L'hémoglobine est portée par les hématies dont la durée de vie moyenne est de 120 jours. Dans un échantillon sanguin l'âge moyen des hématies est de 60 jours.

Mais attention le « poids » des glycémies diffère : la glycémie moyenne des 30 derniers jours représente 50% de la valeur d'ha1c, celle des 3 derniers mois : 10% (*diabetes care 2002*).

PRINCIPE DU DOSAGE / HISTORIQUE DES TECHNIQUES

Certaines techniques reposent sur la détection d'une modification de structure de l'hémoglobine (modification d'affinité du site antigénique : chromatographie d'affinité, méthodes immunochimiques). Ces techniques ne sont plus à privilégier et beaucoup moins utilisées.

D'autres sur la détection d'une **modifications de charge** : (la fixation du glucose sur la molécule d'hémoglobine entraîne une augmentation de charge négative, ce qui permet à la molécule d'HbA1c de migrer plus vite dans un champ électrique ou d'être éluée plus rapidement sur une résine échangeuse d'ions : **chromatographie liquide haute performance**, (**CHLP**),électrophorèses, chromatographie échangeuse d'ion)

Ces différentes techniques dosent des analytes différents selon des méthodes et des normes différentes :

- 1994 **décision d'harmonisation**
- 1998 **étalon international + méthode de référence IFCC**
- 2004 **corrélation** technique NGSP/IFCC :
NGSP = [0.0915*IFCC]+2.15
- 2007 **changement d'unité** pour éviter les confusions :
 - * IFCC mmol/mol
 - * NGSP %

	NGSP ¹ / DCCT ²	IFCC ³
HbA1c	Défini chromatographiquement	Défini chimiquement
méthode	CHLP	CHLP couplée à la spectrométrie de masse ou à l'électrophorèse capillaire
Intervalle de référence	4-6%	20 - 42 mmol/mol

¹ National Glycohemoglobin Standardization Program, ²Diabete Control and Complication Trial ³ Fédération Internationale de Chimie Clinique

CRITERE DIAGNOSTIQUE DU DIABETE

Critères OMS 1999:

Glycémie à jeun > 1.26 g/L (7 mmol/L)

Glycémie après charge de 75g > 2 g/L (11,1 mmol/L)

Depuis 2011 l'OMS préconise aussi l'HbA1c > 6.5% comme critère diagnostique, (avantages : meilleure stabilité de l'analyte, réalisation de l'examen sans jeûne nécessaire). Inconvénient : cela dépiste moins de diabétiques qu'avec les critères usuels mais l'impact pronostique / thérapeutique de cette différence n'a pas encore été étudié.

SUIVI DES PATIENTS DIABETIQUES (HORS GROSSESSE)

Deux études principales ont montré la corrélation entre le risque de complications et le taux d'HbA1c : sur une population exempte d'hémoglobinopathie (cf. ci contre)

* DCCT 1983 –1993 Diabète type 1: une diminution HbA1c de 1% diminue le risque de rétinopathie de 43%

Cible HbA1c Diabète type 1 : 7.5% HAS 2007

* UKPDS 1977 –1997 Diabète type 2: une diminution HbA1c de 1% diminue le risque de microangiopathie de 10 à 20%

Cibles HbA1c Diabète type 2: HAS 2013 : tableau ci-dessous

Les recommandations HAS 2013, aussi bien en terme d'objectifs que de stratégies thérapeutiques sont au mieux des recommandations de grade B, principalement des accords d'experts.

Conditions	Cible HbA1c
<ul style="list-style-type: none">• < 75 ans• Et >15 ans espérance de vie• Et Absence d'antécédent cardiovasculaire	6.5
<ul style="list-style-type: none">• < 75 ans et entre 5 et 15 ans d'espérance de vie• Ou complication macrovasculaire non évoluée• Ou IRC modérée• Ou > 75 ans et vigoureux	7
<ul style="list-style-type: none">• < 75 ans et < 5 ans espérance de vie• Ou complications macrovasculaire évoluée (IDM, AVC, AO-MI...)• Ou IRC sévère terminale• > 75 ans et fragile	8
<ul style="list-style-type: none">• > 75 ans et malade	9

CAS DES DISCORDANCES GLYCEMIE / HBA1C

En cas de discordance entre les différents dosages, la première chose à faire est de vérifier les valeurs sur différents prélèvements. Il faut ensuite:

• Rechercher un problème lié à la glycémie :

HbA_{1c} plus élevée que celle attendue en regard des glycémies : patient qui a des glycémies à jeun bonnes avec d'importantes variations au cours de la journée (notamment en post prandial) : vérifier la glycémie post prandiale

Si patient en auto-surveillance glycémique, vérifier la maîtrise et la bonne utilisation du matériel par le patient.

• Rechercher un problème lié à l'HbA_{1c} :

Recherche des principales causes d'interférence (cf encart): hémolyses, anémies (NFS avec réticulocytes), patient porteur d'une anomalie de l'hémoglobine (électrophorèse de l'hémoglobine), insuffisance rénale sévère (urée, créatininémie), prise de médicaments...

INTERFERENCES ANALYTIQUES

Hémoglobinopathies: variants de l'hémoglobine (S, C, D, E etc...)

Diminution HbA_{1c} :

Diminution durée de vie des hématies : hémolyses, hémorragies, splénomégalie... Traitements : vitamine C et E , ribavirine, certains antirétroviraux, EPO.

Augmentation HbA_{1c} :

Allongement durée de vie : carence martiale, vitamine B12, splénectomie. Insuffisance rénale sévère, alcoolisme, aspirine haute dose

AU LABORATOIRE COSEM

Technique de **chromatographie liquide haute performance (CHLP) (Tosoh®)** certifiée NGSP : ayant fait la preuve de sa traçabilité par rapport à la méthode de référence du **DCCT**, pouvant être exprimée en mmol/mol selon l'**IFCC**. Elle a pour avantage de permettre la détection des principaux variants de l'Hb et de n'être que peu impactée par l'insuffisance rénale (fiable jusqu'à des taux d'urée de 50 mmol/L).

De nombreux patients du Cosem sont porteurs de variants de l'Hb. La technique du laboratoire permet de rendre des résultats chez les patients hétérozygotes A/S, A/C mais attention les seuils DCCT ne sont pas valides dans ces cas. Chez les homozygotes, l'HbA_{1c} n'existe pas, il faut utiliser le dosage des fructosamines (réalisé par le laboratoire Cerba). Cela n'est pas équivalent : reflet de la glycémie des 2/3 dernières semaines uniquement et il n'existe pas d'étude quant aux objectifs/recommandations thérapeutiques. Dans ces cas particuliers l'auto surveillance glycémique (ASG) peut s'avérer utile.

GLYCEMIE MOYENNE ESTIMEE A PARTIR DU TAUX D'HBA1C

$$G = 0.287 * HbA1c - 0.467$$

G : glycémie (g/L) , HbA_{1c} (%)

Equation issue de l'étude ADAG* (2008) : relation entre d'HbA_{1c} et glycémie moyenne. Peut permettre aux patients une meilleure compréhension de l'HbA_{1c} et participe à l'aspect didactique de la prise en charge.

*A_{1c} derivated average glucose