Quand s'interroger sur le résultat d'HbA_{1c} de son patient?

Logigramme de conduites à tenir en cas de résultats d'HbA_{1c} « douteux », atypiques ou incohérents avec la clinique ou le suivi de la glycémie.

(adapté de Coudrey& Gette. Proposition de suivi personnalisé avec détermination de l'HbA_{1c} cible du patient diabétique hétérozygote pour un variant de l'hémoglobine. La revue du Practicien. 2021. 71.)

Résultat extrême (<4%)

Discordance avec l'autosurveillance glycémique ou la glycémie à jeun

Discordance entre 2 dosages dans 2 laboratoires équipés de techniques différentes

Se poser les bonnes questions

S'assurer au préalable que l'HbA_{1c} a été réalisée par méthode séparative (HPLC, électrophorèse capillaire)

Modification du cycle de vie des hématies ?
- Régénération
- Anémie carentielle
- Transfusion récente
- Hémorragie
- Traitement (EPO, fer, vitamine B12/B9, Hydréa ...)
- Splénectomie
- Myélodysplasie

Dialogue clinico-biologique
Un dosage des fructosamines est nécessaire pour vérifier l'équilibre glycémique. Le dosage d'HbA_{1c} pourra être réalisé dès normalisation du bilan hématologique

Insuffisance rénale (hyperurémie) ?

Surconsommation de vitamine C, aspirine dans un contexte de cardiopathie ou de surdosage, éthylisme chronique ?

Un nouveau prélèvement à jeun strict est nécessaire à distance avec dosage concomitant de l'urémie et de la glycémie

Détection d'un variant de l'hémoglobine* ?
**signalée par un commentaire sur le compte-rendu d'analyse*

Homozygote ou hétérozygote composite (ex : Hb S/C)

Comigration du variant dans la fraction HbA_{1c}

Dialogue clinico-biologique
A confirmer par une électrophorèse de l'hémoglobine si non déjà réalisée. Le dosage de l'HbA_{1c} est impossible. Le suivi de l'équilibre glycémique doit se faire par dosage des fructosamines et de l'albumine.

Hétérozygote (ex : Hb A/S)

Dialogue clinico-biologique
Le dosage de l'HbA_{1c} est rapportable mais les seuils décisionnels ne peuvent pas être utilisés car le processus de glycation des variants est méconnu. La première fois, il est conseillé de vérifier l'équilibre glycémique par dosage des fructosamines. Le patient pourra dès lors être suivi comme son propre témoin sur le même automate*.
*Possible suivi personnalisé par dosage concomittant HbA_{1c} / fructosamines

Absence d'orientation

Possible comigration d'un variant dans la fraction HbA_{1c} non détecté par la méthode de dosage

Dialogue clinico-biologique
A confirmer par une électrophorèse de l'hémoglobine. En cas de variant, le suivi de l'équilibre glycémique doit se faire par dosage des fructosamines et de l'albumine

Pour un suivi optimal des patients, le dosage d'HbA1c est accompagné d'une interprétation en cas d'anomalie observable.

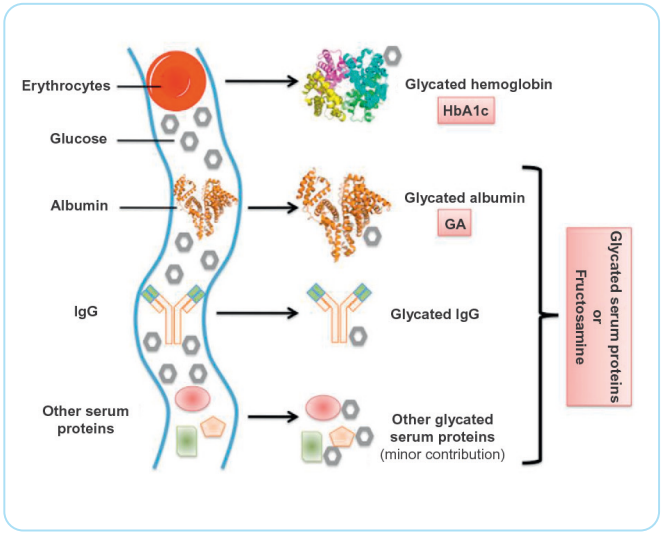
Ouilab Biosphère

Interprétation du dosage de l'hémoglobine glyquée : les pièges à éviter

Comment suivre le diabète?

- **Mesure directe dans le sang** = glycémie → information immédiate et instantanée
- **Mesure indirecte par dosage de l'hémoglobine glyquée** = HbA_{1c} → reflet de l'équilibre glycémique des 2 derniers mois. **C'est une mesure standardisée.**
- **Mesure indirecte par dosage des protéines glyquées sériques** = fructosamines → reflet de l'équilibre glycémique des 3 dernières semaines, mais peut être affecté par la concentration sérique des protéines. Il n'existe pas de standardisation interlaboratoire. Les valeurs de référence ne font pas consensus mais :
  <300 µmol/L : patients normaux
  300-400 µmol/L : diabétiques équilibrés
  >400 µmol/L : diabétiques non-équilibrés

La détermination de la valeur d'HbA_{1c} est **complémentaire** à celle du glucose. Pour chaque augmentation de **0,3g/L de glycémie moyenne, l'HbA_{1c} augmente d'environ 1%.**



Protéines glyquées dans le sérum.

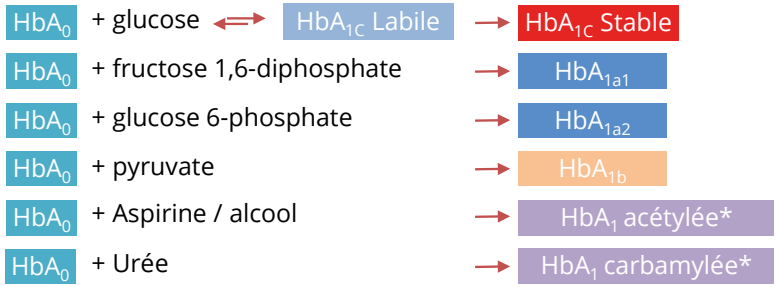
La glycation de l'hémoglobine se produit à l'intérieur des érythrocytes. Toutes les protéines sériques subissent une glycation par le glucose, symbolisée par des hexagones gris. L'albumine et les IgG sont les plus importantes car elles ont une demi-vie longue et sont présentes en fortes concentrations. Le total combiné de toutes les protéines sériques modifiées par le glucose correspond aux fructosamines.

Qu'est ce que l'hémoglobine glyquée ?

L'hémoglobine est le principal constituant des globules rouges.
Il s'agit d'un tétramère formé de 2 chaînes protéiques identiques deux à deux.
On distingue 3 types d'hémoglobine :

HbA_0 : 97% HbF < 1% HbA_2 : 2-3.5%

L'hémoglobine subit de nombreuses modifications au cours de la vie du globule rouge :



*fraction se confondant avec l'HbA_{1C} Labile

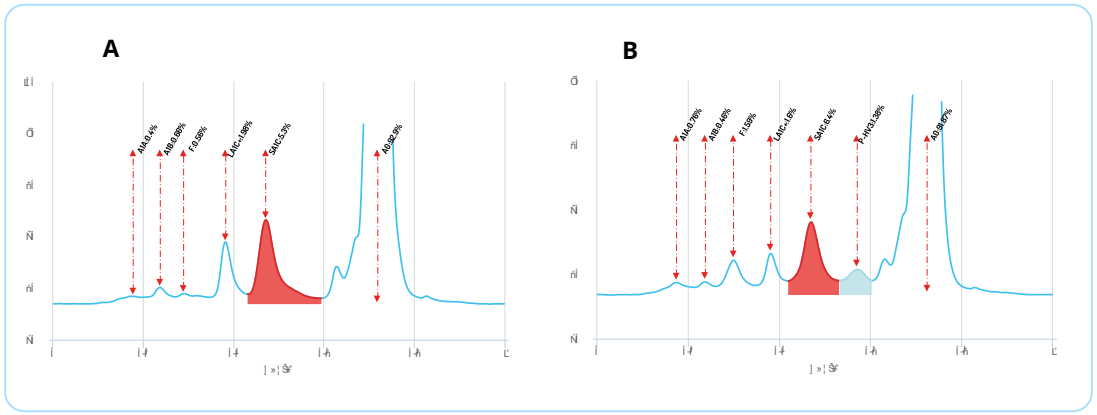
La glycation est un processus lent et irréversible. Toute modification de la durée de vie des hématies va donc avoir un impact sur la valeur d'HbA1c.

Comment doser l'HbA1c ?

- Afin de **calculer le pourcentage d'HbA_{1c}**, toutes les formes de l'hémoglobine doivent être séparées et quantifiées → intérêt des méthodes séparatives dont la technique HPLC qui détecte (sans identification certaine) les variants les plus fréquents (plus de 1300 variants décrits).

- Afin de **suivre l'évolution du patient**, la technique utilisée doit présenter un bon coefficient de variation (CV). En d'autres termes, la variabilité entre deux mesures du même échantillon doit être la plus faible possible → intérêt de la technique HPLC (CV < 2%).

En technique HPLC, les résultats sont interprétés à l'aide d'un chromatogramme représentant les différents constituants de l'hémoglobine. La détection d'un pic supplémentaire ou d'une déformation d'un pic peut indiquer la présence d'un variant de l'hémoglobine (ex ci-dessous).



Chromatogrammes permettant la quantification de l'HbA_{1c} (pic rouge).
A : Chromatogramme sans variant détecté
B : Chromatogramme avec suspicion de variant hétérozygote de type Hb A/E (pic turquoise)

Quel est l'intérêt de détecter un variant ?

Plusieurs recommandations existent pour la prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 2 : HAS, ALEFDIAM, SFE, SFD, NGSP/DCCT.
Les seuils décisionnels thérapeutiques sont toujours définis pour des patients homozygotes AA. Si un patient présente un **variant de l'hémoglobine**, à l'état **homo/hétérozygote**, plusieurs facteurs deviennent des **inconnus** :

- La **durée de vie** des **globules rouges** peut être **diminuée**

- La **cinétique de glycation** peut être **modifiée** : **pour un hétérozygote**, la glycation de l'HbA_0 rentre en compétition avec celle du variant et on ne connait pas le degré de compétition; **pour un homozygote**, l'HbA_{1c} ne peut pas être mesurée, de par l'absence d'HbA.

Bibliographie
Michèle Fonfrède : Un résultat d'hémoglobine A1c est il toujours interprétable ? Spectra Biologie n152.mai 2006.
P.Gillery , G. Hue, M. Bordas Fonfrède , P. Chapelle, P. Drouin, C. Lévy Marchal, C. Périer, J. L. Sélam, G. Slama , C. Thivolet , B. Vialettes : Dosage de l'hémoglobine A1c et hémoglobinopathies : Problèmes posés et conduite à tenir. Ann Biol Clin 2000, 58 : 425 30.
Nathan et coll. Diabetes care, volume 31, number 8, August 2008 : Translating the A1c Assay Into Estimated Average Glucose Values.
Diabetes care 2003,26,163-7. : Discordance Between HbA1c and Fructosamine
HAS : Guide affection de longue durée juillet 2007
B. Coudrey& M. Gette. Quelle prise en charge biologique du diabètepour les patients ayant une hémoglobinose? La Revue du Praticien. Juin2021. Vol 71.