

# A PROPOS DE L'HÉMOGLOBINE GLYQUÉE : les limites de son interprétation

E. SEPULCHRE (1), L. LUTTERI (2), E. CAVALIER (3), B. GUERCI (4), R.P. RADERMECKER (5)

**RÉSUMÉ :** Le dosage de l'hémoglobine glyquée, et principalement de sa fraction majeure appelée HbA<sub>1c</sub>, constitue un outil séduisant dans la prise en charge des patients diabétiques. En effet, il offre une appréciation globale du niveau d'équilibre glycémique au cours des 8 à 12 dernières semaines. Néanmoins, cet outil doit être utilisé avec prudence. D'une part, il ne permet pas d'étudier la cinétique glycémique puisqu'il représente une moyenne glycémique. D'autre part, il ne permet pas non plus de rendre compte de l'évolution de la glycémie sur le nyctémère. Ce dosage doit, dès lors, être complété, dans certains cas, par des dosages instantanés de la glycémie capillaire. De plus, on se doit de faire preuve de vigilance lors de l'interprétation des résultats obtenus. En effet, il existe de nombreux facteurs physiologiques, pathologiques et techniques susceptibles d'interférer avec le dosage de l'HbA<sub>1c</sub>. Il est donc important que les praticiens gardent un regard critique sur les valeurs obtenues. Après avoir rappelé ce qu'est l'hémoglobine glyquée, cet article abordera les différentes techniques de dosage de l'hémoglobine glyquée ainsi que leurs limites. Nous n'aborderons pas le sujet de l'expression de l'HbA<sub>1c</sub> en nouvelles unités (mmol/mol plutôt que %). Enfin, les situations cliniques influençant les résultats obtenus (sur- et sous-évaluation du réel taux d'hémoglobine glyquée) seront brièvement évoquées.

**MOTS-CLÉS :** Diabète - HbA<sub>1c</sub> - Hémoglobine glyquée - Interprétation

## CONCERNS ABOUT GLYCATED HAEMOGLOBIN AND THE LIMITATIONS OF ITS INTERPRETATIONS

**SUMMARY :** Determining the level of glycated haemoglobin, in particular its major fraction called HbA<sub>1c</sub>, is an attractive tool in the management of diabetic patients. In fact, it provides a global evaluation of the glycemic control's level through the past 8-12 weeks. However, this tool must be used with caution. First of all, it does not allow to examine the glycemic kinetics since it represents a glycemic average. Secondly, it does not allow to appreciate the glycemic evolution through the full day. This dosage needs then sometimes to be complemented by fingersticks blood glucose testing. Last but not least, caution is advised in interpreting the results because a number of physiological, pathological and technical factors might interfere with HbA<sub>1c</sub> measurement. It is therefore important that physicians keep a critical view of the values obtained. The paper reviews the different methods used to determine the level of glycated haemoglobin and their limitations. It also emphasizes the medical situations in which over- and under-estimation of the real HbA<sub>1c</sub> value could occur. It does not address the specific issue of the new expression values of HbA<sub>1c</sub> in mmol/mol instead of %. Moreover, the medical situations in which over- and under estimation of the real HbA<sub>1c</sub> value could occur will be described.

**KEYWORDS :** Diabetes - HbA<sub>1c</sub> - Glycated Haemoglobin - Interpretation

## INTRODUCTION

L'hémoglobine glyquée est une molécule d'hémoglobine qui a subi une réaction de glycation. Cette réaction non enzymatique consiste en la fixation d'un sucre sur la fonction amine N-terminale d'une protéine (NH<sub>2</sub>), en l'occurrence les chaînes d'hémoglobine dans ce cas-ci (fig. 1). La glycation est un phénomène lent et spontané, affectant toutes les protéines de l'organisme et directement dépendant de la

glycémie ainsi que de la durée d'exposition au glucose.

Il existe différentes formes d'hémoglobine, chacune composée de chaînes de globine différentes. L'HbA représente 97% des hémoglobines chez la plupart des adultes. Elle est constituée de deux chaînes et de deux chaînes β. Les 3% d'hémoglobine restants sont constitués des HbA<sub>2</sub> (α<sub>2</sub>δ<sub>2</sub>) et HbF (α<sub>2</sub>γ<sub>2</sub>) (tableau I).

Ces différents éléments peuvent subir la réaction de glycation. Il en résulte de nombreuses formes selon le type de chaîne de globine concerné, la nature du radical «ose» fixé, le site de fixation, le nombre de molécules fixées, etc. Les différentes fractions de l'HbA glyquée peuvent être séparées par méthode de chromatographie et ont été nommées HbA<sub>1a</sub>, HbA<sub>1b</sub>, HbA<sub>1c</sub>, etc en fonction de leur migration à l'électrophorèse. L'un d'entre eux, l'HbA<sub>1c</sub>, représente 60 à 80% des hémoglobines glyquées et est particulièrement représentatif du taux de glycémie moyen sur une période déterminée. Il s'agit d'une molécule d'HbA<sub>1</sub> fixée par une molécule de glucose sur une ou deux de ses chaînes β (1, 2). Cette fraction est dosée pour

(1) Etudiante, Université de Liège. Elève chercheuse, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques CHU de Liège.

(2) Chef de Laboratoire, (3) Professeur, Chef de Service, Service de Chimie Médicale, CHU de Liège.

(4) Professeur d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques, Université de Lorraine; Service de Diabétologie, Maladies Métaboliques et Nutrition, Hôpital Brabois adultes, CHU de Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

(5) Chef de Clinique, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques, CHU de Liège. Maître de conférences, Université de Liège.

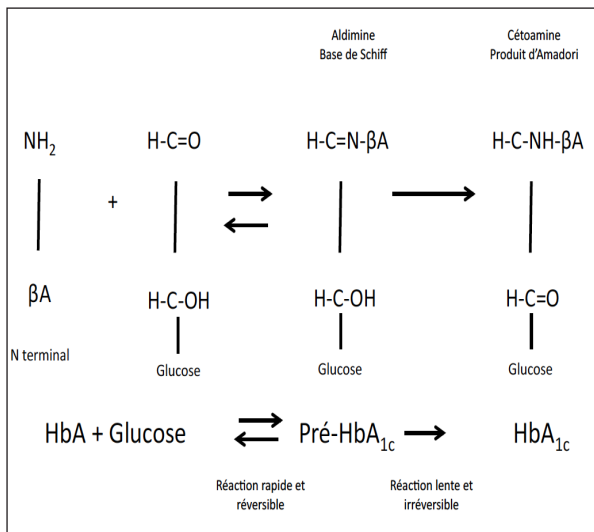


Figure 1. Formation de l'hémoglobine glyquée A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>). L'HbA<sub>1c</sub> est un produit d'Amadori et constitue dès lors un point de non-retour. Sa formation passe par un produit intermédiaire très instable appelé Base de Schiff.

TABEAU I. LES DIFFÉRENTES FORMES D'HÉMOGLOBINE PRÉSENTES CHEZ LE SUJET SAIN

Hémoglobine	Structure	%
A	$\alpha_2\beta_2$	97%
A <sub>2</sub>	$\alpha_2\delta_2$	2,5%
F	$\alpha_2\gamma_2$	< 1%

évaluer le contrôle glycémique en pratique diabétologique courante. En effet, le contrôle glycémique du patient diabétique peut être estimé par l'analyse des glycémies capillaires réalisées par le patient. Cette évaluation ne nous permet cependant pas d'apprécier l'équilibre moyen des dernières semaines. Néanmoins, cela peut être fait par téléchargement des valeurs et calcul des moyennes mais est sujet à caution car dépendant de la fiabilité des mesures et de la façon dont le patient gère ses phases d'hypo- ou d'hyperglycémie, notamment en répétant les automesures. C'est la raison pour laquelle le dosage du taux d'HbA<sub>1c</sub> est essentiel dans l'appréciation de l'équilibre métabolique des patients diabétiques. Il est d'ailleurs clairement établi que le risque de complications chroniques du diabète est corrélé au taux d'HbA<sub>1c</sub> (3, 4).

## MÉTHODES DE DOSAGE DE L'HbA<sub>1c</sub>

Il existe différentes méthodes permettant le dosage de l'hémoglobine glyquée. On peut schématiquement les diviser en deux groupes. D'un côté, il y a les méthodes mesurant spécifiquement la fraction HbA<sub>1c</sub> : méthodes chromatographiques utilisant l'échange cationique (minicolones ou «High Performance Liquid Chromatography») (HPLC), électrophorèses, méthodes immunologiques utilisant des anticorps spécifiques. De l'autre côté, il y a les méthodes basées sur l'affinité de l'hémoglobine glyquée pour le boronate, où la totalité de l'hémoglobine glyquée est prise en compte. Cette méthode n'est plus utilisée actuellement (5-7).

Les méthodes de dosage ne sont pas équivalentes en matière d'exactitude et de précision. Un processus de standardisation des dosages de l'hémoglobine glyquée a été mis en place fin des années 90. Un premier groupe de travail est le NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program). Le deuxième est le groupe de l'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry). La mesure par HPLC a été retenue comme technique de référence parmi les méthodes disponibles sur le marché.

## INTÉRÊT DE L'HbA<sub>1c</sub> EN DIABÉTOLOGIE

Le taux d'hémoglobine glyquée reflétant le niveau d'équilibre glycémique d'un sujet donné, celui-ci sera généralement plus élevé chez les sujets diabétiques qui, par définition, sont hyperglycémiques. Depuis peu, le dosage de l'HbA<sub>1c</sub> peut être utilisé comme critère diagnostique du diabète ou du prédiabète (6) (tableau II).

De nombreuses études ont démontré l'intérêt du dosage de l'HbA<sub>1c</sub> dans la prise en charge du diabète. Nous citerons les deux grandes études,

TABEAU II. GLYCÉMIE À JEUN ET HbA<sub>1c</sub> CHEZ LE SUJET SAIN, PRÉ-DIABÉTIQUE ET DIABÉTIQUE AVÉRÉ (6)

	Glycémie à jeun	HbA <sub>1c</sub>
Sujet sain	< 100 mg/dl (<5,5 mmol/l)	< 5,7 % (<39 mmol/mol)
Sujet pré-diabétique	100-126 mg/dl (5,5-7 mmol/l)	5,7-6,4 % (39-46 mmol/mol)
Sujet diabétique	> 126 mg/dl (>7 mmol/l)	≥ 6,5 % (≥48 mmol/mol)

DCCT («Diabetes Control and Complications Trial») et UKPDS («United Kingdom Prospective Diabetes Study»), concernant respectivement les patients diabétiques de type 1 et de type 2, qui ont toutes deux établi la relation existant entre la glycémie moyenne, le taux d'HbA<sub>1c</sub> et le risque de complications chroniques associées à la maladie (3, 4). La majorité des complications chroniques du diabète est due à l'hyperglycémie au long cours. Cette dernière génère un taux accru de glycation des protéines. Il s'agit d'un processus lent et cumulatif, ce qui explique la latence entre le diagnostic du diabète et l'apparition des complications qui y sont associées. A terme, le phénomène de glycation altère la structure et la fonction d'un grand nombre de protéines et acides nucléiques, et affecte le réseau vasculaire à de nombreux niveaux (complications microvasculaires essentiellement) (9).

Par ailleurs, la glycation modifie la structure et la charge des molécules (6). L'hémoglobine étant une protéine facilement dosable, elle constitue un moyen aisé d'évaluer l'importance de ce phénomène chez un patient donné. De plus, elle a une demi-vie relativement longue puisque la durée de vie moyenne des érythrocytes est de 120 jours. Son dosage permet donc d'apprécier la glycémie moyenne au cours des 8-12 dernières semaines. Il est important cependant d'évoquer une petite nuance. En effet, le pool circulant d'érythrocytes contient à la fois des formes jeunes et des formes plus anciennes. Dès lors, 55% du taux d'HbA<sub>1c</sub> reflète uniquement les 4 dernières semaines, alors que les 4 semaines précédentes ne sont représentées que par 30% et les 4 semaines les plus éloignées du prélèvement biologique par les 15% restants (10). Malgré cette réserve, cette mesure offre donc une appréciation plus globale de l'équilibre glycémique que les contrôles instantanés au bout du doigt (11, 12). Cependant, il convient de rappeler que les deux outils sont complémentaires car l'un donne un renseignement instantané (glycémie capillaire) et l'autre une appréciation moyenne (taux d'HbA<sub>1c</sub>). Par ailleurs, le taux d'HbA<sub>1c</sub> reflétant une moyenne glycémique, sa mesure ne donne aucun renseignement quant aux fluctuations glycémiques. Par exemple, un patient présentant d'importantes variations glycémiques de 40 à 400 mg/dl pourra présenter un taux d'HbA<sub>1c</sub> tout à fait satisfaisant à l'instar d'un patient dont les glycémies varient peu et se situent peu au-delà de l'objectif (par exemple, entre 140 et 200 mg/dl).

Un autre intérêt du dosage de l'HbA<sub>1c</sub> est qu'il est beaucoup moins sujet aux variations intra-individuelles que le dosage de la glycémie. En effet, la glycémie peut varier de manière significative en fonction de nombreux paramètres (horaire du test, alimentation, etc).

De plus, le dosage de l'HbA<sub>1c</sub> n'expose pas au problème de la glycolyse dans le tube de prélèvement auquel le dosage de la glycémie peut être confronté (un artéfact limité par l'addition de fluorure dans le tube de prélèvement) (13).

Les dernières recommandations internationales préconisent un contrôle de l'HbA<sub>1c</sub> au moins deux fois par an chez les sujets diabétiques. L'objectif glycémique, en termes d'HbA<sub>1c</sub>, sera individualisé selon les recommandations du dernier consensus des sociétés de diabétologie européenne et américaine, à savoir l'EASD (European Association of the Study of Diabetes) et l'ADA (American Diabetes Association) (14).

L'étude ADAG (A<sub>1c</sub>-Derived Average Glucose), réalisée à la suite des études DCCT et UKPDS sur un plus grand nombre de patients diabétiques de types 1 et 2, a établi une équation permettant d'exprimer le taux d'HbA<sub>1c</sub> obtenu en termes de glycémie moyenne. Cette conversion en des unités plus familières permet au patient de mieux comprendre ce que représente le taux d'HbA<sub>1c</sub> (tableau III) (15).

TABLEAU III. CORRESPONDANCES HbA<sub>1c</sub> (%) – HbA<sub>1c</sub> (MMOL/MOL) – GLYCÉMIE MOYENNE (G/L) – GLYCÉMIE MOYENNE (MMOL/L)

HbA <sub>1c</sub> (%)	HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	Glycémie plasmatique moyenne (g/l)	Glycémie plasmatique moyenne (mmol/l)
4	20	0,65	3,5
5	31	1,00	5,5
6	42	1,35	7,5
7	53	1,70	9,5
8	64	2,05	11,5
9	75	2,40	13,5
10	86	2,75	15,5
11	97	3,10	17,5
12	108	3,45	19,5

## CONDITIONS ALTÉRANT L'INTERPRÉTATION DE L'HbA<sub>1c</sub>

Malgré les nombreux avantages qu'offre l'HbA<sub>1c</sub>, cet outil de mesure du contrôle glycémique présente également de nombreuses limites liées à des situations physiologiques, mais également techniques (tableau IV).

### FACTEURS ALTÉRANT DIRECTEMENT LE PHÉNOMÈNE DE GLYCATION DE L'HÉMOGLOBINE

Le pouvoir de glycation est déterminé génétiquement et est, dès lors, variable d'un individu à l'autre. Pour une même valeur de glycémie moyenne, certains auront un taux plus élevé que la valeur attendue, alors que d'autres présenteront un taux plus bas. Cette variabilité inter-individuelle de glycation s'explique par divers facteurs comme la perméabilité de la membrane érythrocytaire au glucose, le pH ainsi que le taux de 2,3-diphosphoglycérate intra-érythrocytaire qui joue un rôle important

dans le processus de glycation. On parle alors de «glycateur fort» ou «faible», notion importante pour le clinicien afin qu'il se base sur d'autres marqueurs de l'équilibre glycémique, complémentaires à l'HbA<sub>1c</sub>, l'aidant à sa prise de décision thérapeutique. La question essentielle, non encore clairement résolue, est de savoir si un patient avec un pouvoir de glycation faible, avec donc des taux d'HbA<sub>1c</sub> bas malgré des glycémies élevées, serait oui ou non mieux protégé contre les complications. De plus, il existe, bien qu'il soit minime, un phénomène de déglycation intra-érythrocytaire dont l'importance est également variable d'un sujet à l'autre (13, 16, 17).

### LIMITES DUES AU TURNOVER DES ÉRYTHROCYTES

La durée de vie moyenne des érythrocytes est de 120 jours. Le taux d'HbA<sub>1c</sub> dépendant de la durée d'exposition de l'hémoglobine au glucose, il est évident que celui-ci sera altéré dans toute situation modifiant l'âge moyen des globules rouges (1).

TABLEAU IV. RÉSUMÉ DES DIFFÉRENTS FACTEURS INTERFÉRANT AVEC LE DOSAGE DE L'HbA<sub>1c</sub>

Sous-estimation	Surestimation
Phénomène de déglycation intraérythrocytaire	Exposition récente à une hyperglycémie sévère
Turnover accru (hémolyse, hémorragie, splénomégalie, hémoglobinopathie)	Turnover insuffisant (insuffisance splénique, carence en fer, B12, folate ou EPO)
Erythropoïèse accrue (correction d'une anémie, traitement par EPO, B12, fer ou folate)	Erythropoïèse insuffisante (carence en fer, B12, folate ou EPO)
Variant co-éluant avec l'HbA	Variant co-éluant avec l'HbA <sub>1c</sub>
Hypertriglycéridémie	Insuffisance rénale
Origine caucasienne	Origine afro-américaine, asiatique ou hispanique
Drogue anti-virale (HIV, hépatite)	Présence d'hémoglobine carbamylée ou acétylée
Grossesse (trimestres 1 et 2)	Grossesse (trimestre 3)
Vitamines C et E	Alcoolisme chronique

### Situations conduisant à une sous-estimation de l'HbA<sub>1c</sub>

Une hémolyse (auto-immune, mécanique, toxique ou médicamenteuse), une hémorragie, un traitement par saignée (hémochromatose) ou toute correction d'une anémie récente par du fer, de l'érythropoïétine ou de la vitamine B12 conduira à une stimulation de l'érythropoïèse responsable d'une augmentation de la proportion de jeunes globules rouges relativement pauvres en HbA<sub>1c</sub> (17).

Des transfusions répétées, un traitement par hémodialyse ou une séquestration splénique accrue (splénomégalie, cirrhose) aboutira à une diminution de la durée de vie des globules rouges et dès lors, d'une part, à une diminution de la moyenne d'âge de ceux-ci, et, d'autre part, à une stimulation de l'érythropoïèse si une anémie s'installe. Ces deux situations seront responsables d'une augmentation de la proportion de jeunes globules rouges présents dans le sang, contribuant à des valeurs d'HbA<sub>1c</sub> anormalement basses.

Toute pathologie responsable d'une augmentation de la destruction des érythrocytes (drépanocytose, thalassémie, sphérocytose et élliptocytose héréditaires, etc) conduira à une anémie par amputation significative de leur durée de vie. Ces pathologies constituent donc également des causes de sous-estimation du taux d'HbA<sub>1c</sub> (15, 18).

### *Situations conduisant à une surestimation de l'HbA<sub>1c</sub>*

L'insuffisance splénique, voire l'asplénisme, responsable d'un déficit de clairance érythrocytaire, provoque une augmentation de l'âge moyen des globules rouges, et donc une surestimation du taux d'HbA<sub>1c</sub>.

Une carence en fer, en B12 en acide folique ou en érythropoïétine (EPO) peut également conduire à une surestimation du taux d'HbA<sub>1c</sub> par diminution de la régénération des jeunes érythrocytes, même s'il faut analyser prudemment les résultats obtenus si une anémie est concomitante de ce déficit (13).

### *LIMITES DUES À LA PRÉSENCE D'HÉMOGLOBINE ANORMALE*

Toute variation dans les proportions des différents variants de l'hémoglobine, ou encore toute mutation ou modification de structure de la protéine, sera susceptible d'induire une altération du taux d'HbA<sub>1c</sub> mesuré pour une glycémie donnée.

Ce phénomène peut s'expliquer par trois grandes raisons potentielles : diminution de la durée de vie des érythrocytes, altération du phénomène de glycation, interférence directe avec la méthode.

La première raison est discutée dans le paragraphe précédent). En effet, certaines mutations peuvent causer une amputation de la durée de vie érythrocytaire, conduisant à une sous-estimation du taux d'HbA<sub>1c</sub>. C'est le cas, par exemple, des mutations HbS ou HbC à l'état homozygote, ainsi que de la présence des deux mutations simultanément (hétérozygote composite HbSC). Il faudra, dès lors, être prudent lors de l'interprétation des résultats du dosage de l'HbA<sub>1c</sub> chez ces patients. Les sujets porteurs d'une des 4 mutations HbC, HbD, HbE ou HbS à l'état hétérozygote seront, en général, asymptomatiques et ne présenteront pas de problème hématologique. Dès lors, le suivi par dosage de l'HbA<sub>1c</sub> peut être réalisé sans danger chez ces patients à condition de choisir une méthode ne donnant pas de réaction croisée avec le variant dont ils sont porteurs (1, 19).

La deuxième raison est l'altération potentielle du phénomène de glycation en raison d'une modification de la structure et/ou charge de la protéine d'hémoglobine. On retrouve, par exemple, ce problème chez les patients présentant un taux accru d'hémoglobine fœtale (HbF). En effet, cette dernière forme est constituée de deux chaînes  $\gamma$  à la place des deux chaînes  $\beta$

de l'HbA; or, la glycation de cette chaîne  $\gamma$  semble être plus lente que pour les chaînes  $\beta$ . Dès lors, comme ces dernières représentent 60% du phénomène de glycation, il existe un risque de sous-estimer l'importance du phénomène de glycation si une méthode de dosage non spécifique est utilisée, comme celle de la chromatographie d'affinité mesurant le taux de glycation total et non uniquement celui de l'HbA (voir chapitre «méthodes de dosage de l'HbA<sub>1c</sub>») (19, 20). Une autre situation illustrant cette interférence potentielle est celle d'une patiente porteuse de la mutation HbS sur un de ses allèles et de la mutation Hb Raleigh sur l'autre allèle. Lorsque l'on utilisait la méthode immunochimique, l'anticorps était capable de reconnaître l'HbS glyquée qui était donc prise en compte, mais l'Hb Raleigh ne pouvant être glyquée, le rapport hémoglobine/hémoglobine glyquée était modifié, conduisant à une valeur anormalement basse (4, 6).

La troisième raison est une éventuelle interférence directe avec la méthode. Ces interférences sont variables en fonction des méthodes utilisées, et il est important de les connaître afin de pouvoir choisir la méthode la plus favorable pour chaque situation. Les méthodes de chromatographie d'affinité, comme dit précédemment, ne sont pas spécifiques. Dès lors, elles seront moins affectées par la présence d'un variant que les méthodes plus spécifiques, à condition que le phénomène de glycation et la durée de vie érythrocytaire ne soient pas altérés. Concernant les méthodes immunochimiques, l'impact de la présence d'un variant sur la détermination du taux d'HbA<sub>1c</sub> varie en fonction du type de mutation. En effet, les anticorps utilisés réagissent avec la valine N-terminale glyquée. Dès lors, les variants présentant une mutation dans cette région «clé» seront sources d'erreurs de mesure. C'est le cas des variants HbS et HbC, mais également de l'HbF. Par contre, l'HbE et l'HbD Punjab présentent une mutation à distance de cette zone et n'altèrent donc pas les mesures par immunochimie en général (19, 21). Pour la chromatographie par échanges d'ions, le problème se pose lorsque le variant (ou sa forme glyquée) ne peut être séparé de l'HbA ou de l'HbA<sub>1c</sub>. En effet, tout variant co-éluant avec l'HbA fera chuter le rapport HbA<sub>1c</sub>/HbA, et tout variant co-éluant avec l'HbA<sub>1c</sub> fera augmenter le rapport HbA<sub>1c</sub>/HbA (15, 11). On retrouvait ce problème auparavant avec les patients présentant un taux accru d'HbF par exemple : l'HbF co-éluait avec l'HbA<sub>1c</sub>, ce qui entraînait un taux anormalement élevé d'hémoglobine glyquée.

Aujourd'hui, cette dernière méthode, utilisant l'HPLC, devient de plus en plus précise, tout comme les méthodes d'électrophorèse, et ces deux techniques deviennent ainsi capables de séparer la majorité des variants de l'HbA<sub>1c</sub> ou de l'HbA<sub>1c</sub> (19). Dès lors, la vérification des chromatogrammes ou des électrophorèses permet d'identifier la présence d'un éventuel variant voire, dans la majorité des cas, d'en déterminer sa nature. Il reste cependant toujours très difficile de déterminer quel aurait été le taux d'HbA<sub>1c</sub> exact si le variant n'était pas présent, en raison des deux premières raisons mentionnées ci-dessus (9).

#### AUTRES CONDITIONS ALTÉRANT LE DOSAGE DE L'HÉMOGLOBINE GLYQUÉE

Les patients atteints d'insuffisance rénale présenteront un taux accru d'HbA<sub>1c</sub> pour plusieurs raisons : diminution du taux de jeunes globules rouges (déficit en érythropoïétine), carence en fer, présence d'hémoglobine carbamylée qui peut être confondue avec l'HbA<sub>1c</sub> par certaines méthodes, acidose, modification de la durée de vie des érythrocytes (1, 12, 13, 17). Néanmoins, cette surestimation doit être pondérée par l'éventuelle anémie concomitante que l'on peut observer en cas d'insuffisance rénale, même si cette situation n'a plus lieu d'être chez la majorité des patients qui sont traités par érythropoïétine et présentent donc un taux d'Hb normal (sous-estimation négligeable pour un taux d'Hb > 12 g/dl).

L'ethnie est également un facteur source de variabilité dans les taux d'HbA<sub>1c</sub> mesurés. En effet, les sujets d'origine afro-américaine, asiatique et hispanique ont globalement un taux d'HbA<sub>1c</sub> supérieur à celui des sujets d'origine caucasienne pour une même glycémie moyenne (22).

L'intoxication à l'acide acétylsalicylique est une situation dans laquelle le taux d'HbA<sub>1c</sub> sera surestimé suite à la présence d'hémoglobine acétylée.

Certains traitements comme les drogues antivirales utilisées dans le HIV et l'hépatite sont responsables d'une sous-estimation du taux d'HbA<sub>1c</sub> suite à l'anémie régénérative qu'ils engendrent (9, 12).

La grossesse est également une situation où le taux d'HbA<sub>1c</sub> est altéré par divers mécanismes comme l'hémodilution, le renouvellement accru des globules rouges, la carence en fer, l'augmentation de la fraction d'HbF, les changements hormonaux conduisant à une

fluctuation accrue de la glycémie, etc. Le taux d'HbA<sub>1c</sub> sera généralement abaissé en début de grossesse et augmenté au 3<sup>ème</sup> trimestre, bien qu'il existe quelques contradictions dans les études portant sur ce sujet (9, 13).

La consommation chronique d'alcool est une situation susceptible d'accroître le taux d'HbA<sub>1c</sub> mesuré par suppression de l'érythropoïèse, formation d'acétaldéhyde, augmentation des triglycérides, et développement de pathologies hépatiques (1, 18). Les vitamines C et E protègent contre la glycation et mèneront donc à une sous-estimation du taux d'HbA<sub>1c</sub> (1, 18).

#### CONCLUSION

Le dosage de l'HbA<sub>1c</sub> constitue un outil séduisant qui permet d'évaluer l'équilibre glycémique des patients diabétiques. Il est bien sûr utile, mais ne permet pas d'évaluer la cinétique glycémique et devra, dès lors, dans certains cas, être associé à des mesures itératives de la glycémie capillaire.

De plus, le résultat du taux d'HbA<sub>1c</sub> doit être interprété avec prudence. En effet, comme nous l'avons vu, de nombreux facteurs peuvent influencer les résultats obtenus. Certains surestiment la valeur réelle tandis que d'autres la sous-estiment. Outre certaines conditions liées à des pathologies médicales, la méthode de dosage de l'HbA<sub>1c</sub> peut également influencer le résultat et doit donc être prise en compte dans l'interprétation de celui-ci. On veillera également à pratiquer les dosages dans le même laboratoire avec une technique fiable afin d'éviter les variations analytiques. Actuellement, la méthode de chromatographie haute performance liquide est reconnue comme la méthode de référence.

Il convient que tout clinicien prenant en charge des patients diabétiques connaisse non seulement les facteurs médicaux, mais également les facteurs techniques pouvant altérer les résultats obtenus et qu'il puisse, à tout moment, avoir connaissance des données du contrôle de qualité du laboratoire qui lui a fourni les résultats, et en discuter avec le biologiste.

Une collaboration étroite avec les biologistes est souvent nécessaire afin d'éclaircir des situations dans lesquelles le taux d'HbA<sub>1c</sub> d'un patient ne concorde pas avec celui attendu face à la clinique et aux autres paramètres observés.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Larese J.— When is hemoglobin A<sub>1c</sub> inaccurate in assessing glycemic control? *NYU Langone Onl J Med*, 2012.
2. Diekman MJM, Salden HJM, DeVries JH.— A patient with hyperglycemia and normal HbA<sub>1c</sub> due to impaired glycation. *Neth J Med*, 2007, **65**, 395-397.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.— Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1999, **352**, 837-853.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.— The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med*, 1993, **329**, 977-986.
5. Little RR, Roberts WL.— A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A<sub>1c</sub> measurement. *J Diabetes Sci Technol*, 2009, **3**, 446-451.
6. Sofronescu A-G, Williams LM, Andrews DM, et al.— Unexpected hemoglobin A<sub>1c</sub> results. *Clin Chem*, 2011, **57**, 153-157.
7. Gillery P.— Dosage de l'hémoglobine A<sub>1c</sub> et hémoglobinopathies : problèmes posés et conduite à tenir. *Ann Biol Clin*, 1999, **57**, 455-457.
8. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al.— National Academy of Clinical Biochemistry. Position statement executive summary : guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2011, **34**, 1419-1423.
9. Makris K, Spanou L.— Is there a relationship between mean blood glucose and glycosylated hemoglobin? *J Diabetes Sci Technol*, 2011, **5**, 1572-1583.
10. Tahara Y, Shima K.— Kinetics of HbA<sub>1c</sub>, glycosylated albumin and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care*, 1995, **18**, 440-447.
11. International Expert Committee.— International Expert Committee Report on the role of the A<sub>1c</sub> assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 2009, **32**, 1327-1334.
12. Kilpatrick ES, Bloomgarden ZT, Zimmet PZ.— Is haemoglobin A<sub>1c</sub> a step forward for diagnosing diabetes? *BMJ*, 2009, **339**, 1288-1290.
13. Wojtuszczyzn A.— Les pièges de l'HbA<sub>1c</sub>. *Réalités en Nutrition et en Diabétologie*, 2012, **38**, 22-26.
14. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.— Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes : a patient-centered approach position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 2012, **35**, 1364-1379.
15. Nasir NM, Thevarajah M, Yean CY.— Hemoglobin variants detected by hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) analysis and the effects on HbA<sub>1c</sub> measurements. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 2010, **30**, 86-90.
16. Soranzo N.— Genetic determinants of variability in glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) in humans : review of recent progress and prospects for use in diabetes care. *Curr Diab Rep*, 2011, **11**, 562-569.
17. Fonfrede M.— Un résultat d'hémoglobine A<sub>1c</sub> est-il toujours interprétable ? *Spectra Biologie*, 2006, **152**, 48-53.
18. Gifford L.— Artefactually low hemoglobin A<sub>1c</sub> in a patient with hemolytic anemia. *Lab Med*, 2010, **41**, 267-270.
19. Little RR, Roberts WL.— A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A<sub>1c</sub> measurement. *J Diabetes Sci Technol*, 2009, **3**, 446-451.
20. Rohlfing CL, Connolly SM, England JD, et al.— The effect of elevated fetal hemoglobin on hemoglobin A<sub>1c</sub> results: five common hemoglobin A<sub>1c</sub> methods compared with the IFCC reference method. *Am J Clin Pathol*, 2008, **129**, 811-814.
21. Sabath DE.— Case Study: artifactually low hemoglobin A<sub>1c</sub> in a patient with high hemoglobin F. *Clinical Diabetes*, 2000, **18**, 179.
22. Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, et al., Prevention Program Research Group.— Differences in A<sub>1c</sub> by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*, 2007, **30**, 2453-2457.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. R. Radermecker, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Belgique. Email : [regis.radermecker@chu.ulg.ac.be](mailto:regis.radermecker@chu.ulg.ac.be)