

CAS CLINIQUE

QUAND LE DOSAGE DE L'HbA_{1c} N'EST PAS FIABLE : À PROPOS D'UN CAS DE SPHÉROCYTOSE HÉRÉDITAIRE

CAGLAR O (1), DELMOTTE P (2), KETELSLEGERS O (3), RADERMECKER RP (4)

RÉSUMÉ : L'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) est une valeur biologique utilisée dans le suivi des patients diabétiques. Indépendante de la variation glycémique nyctémérale, mais complémentaire à la mesure de la glycémie ou de la concentration sous-cutanée de glucose, elle permet tant au clinicien qu'au patient d'avoir une appréciation de l'équilibre glycémique des dernières semaines. De cette manière, le traitement anti-diabétique peut être éventuellement adapté pour atteindre l'objectif escompté et espérer retarder, voire prévenir, les complications micro- et macroangiopathiques liées au diabète. Certaines affections peuvent altérer la glycation de l'hémoglobine. Dans ce cas, le taux d'HbA_{1c} devient difficile à interpréter. La sphérocytose héréditaire peut se révéler par un tableau de dissociation entre un taux bas d'HbA_{1c} et des valeurs élevées de glycémie. Des antécédents familiaux, une anémie hémolytique à Coombs négatif, ou une observation de sphérocytes dans le frottis sanguin sont en faveur d'un diagnostic de sphérocytose héréditaire. Le dosage de la fructosamine peut être une alternative. Le présent article abordera le cas d'un patient atteint d'une sphérocytose héréditaire chez qui le taux d'HbA_{1c} n'était pas interprétable en regard des contrôles glycémiques.

MOTS-CLÉS : *Biologie clinique - Diabète - Sphérocytose héréditaire - Hémoglobine glyquée - Anémie hémolytique*

WHEN HbA_{1c} IS UNRELIABLE : A CASE REPORT OF HEREDITARY SPHEROCYTOSIS

SUMMARY : Glycated haemoglobin (HbA_{1c}) is a biological parameter used in the management of diabetic patients. Independent of the daytime glycaemic variations, but complementary to the measurement of blood glucose or subcutaneous glucose concentrations, it allows both the clinician and the patient to have an appreciation of the glycaemic balance of the last weeks. In this way, anti-diabetic treatment can be adjusted if necessary to achieve the desired goal and hopefully delay or prevent diabetes-related micro- and macroangiopathic complications. Some conditions can alter the glycation of haemoglobin. In this case, the HbA_{1c} level becomes difficult to interpret. Hereditary spherocytosis may be revealed by a dissociation between low HbA_{1c} level and high blood glucose levels. A family history, Coombs-negative haemolytic anaemia, or a finding of spherocytes in the blood smear is suggestive of hereditary spherocytosis. Fructosamine testing may be an alternative. This article will present a patient with hereditary spherocytosis in whom the HbA_{1c} level was not interpretable when compared to the elevated blood glucose measurements.

KEYWORDS : *Clinical chemistry - Diabetes - Hereditary spherocytosis - Glycated haemoglobin - Haemolytic anemia*

INTRODUCTION

L'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) est un paramètre biologique qui a son utilité dans le suivi des patients atteints de diabète. Son taux, qui reflète la glycémie moyenne des dernières semaines, donne une appréciation de l'équilibre glycémique du patient, permettant au clinicien de savoir si les objectifs thérapeutiques sont atteints.

Il existe certaines situations susceptibles d'interférer avec le dosage de l'HbA_{1c}. La durée de vie des érythrocytes est un facteur déterminant dans l'appréciation du taux d'HbA_{1c}. Les situations dans lesquelles on observe une dissociation entre le taux d'HbA_{1c} et celui des gly-

cémies doivent éveiller la curiosité du clinicien et l'amener à réaliser des explorations complémentaires.

Nous rapportons le cas d'une découverte fortuite de sphérocytose héréditaire (SH), également appelée maladie de Minkowski Chauffard, où nous avons observé une dissociation entre le taux d'HbA_{1c} et les valeurs de glycémie.

Après avoir brièvement rapporté ce cas, nous aborderons la problématique de l'interprétation du taux de l'HbA_{1c} en général, et en cas de SH, en particulier.

PRÉSENTATION DU CAS

Monsieur X, âgé de 59 ans, d'origine caucasienne, est adressé chez un endocrinologue par son médecin traitant pour mise au point diabétologique. Le patient est diabétique de type 2 connu depuis quelques mois et est traité par de la metformine 850 mg à raison de deux fois par jour. Deux biologies avaient été réalisées à 4 mois d'intervalle et avaient montré une discordance entre le taux d'HbA_{1c} et celui de la glycémie. La première rapportait une HbA_{1c} à 5,6 % Hb totale (N : 4-6 % Hb totale) et une

- (1) Étudiant en Médecine, ULiège, Belgique.
- (2) Service d'Endocrino-Diabétologie, CHR de la Citadelle, Liège, Belgique.
- (3) Service de Biologie clinique, CHR de la Citadelle, Liège, Belgique.
- (4) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Centre Interdisciplinaire de Recherche sur le Médicament (CIRM), ULiège, Belgique.

hyperglycémie à 335 mg/dL, et la deuxième biologie rapportait une HbA_{1c} à 5,8 % Hb totale et une hyperglycémie à 300 mg/dL.

Lors de la première consultation, le patient ne présentait pas de sécheresse buccale, ni de polyuro-polydipsie et son statut pondéral était stable. Le traitement fut intensifié par l'adjonction de 90 mg de gliclazide. Une nouvelle biologie a ensuite rapporté un taux d'HbA_{1c} à 6,3 % Hb totale, une hyperglycémie à 325 mg/dL, un dosage de la fructosamine élevé à 497 µmol/L (N : 122-236 µmol/L), les valeurs d'insuline et de lactate étant dans les normes. Le diagnostic de diabète de type 2 déséquilibré fut confirmé. La méthode High Performance Liquid Chromatography (HPLC) a confirmé un taux d'HbA_{1c} de 6,3 % Hb totale.

Face à cette discordance entre le taux d'HbA_{1c} relativement rassurant et des glycémies élevées, l'analyse des paramètres hématologiques a permis de mettre en évidence une discrète anémie avec un taux d'hémoglobine à 13,3 g/dL (N : 13,5-17 g/dL), un hémocrite à 36,7 % (N : 40,0-49,4 %), une réticulocytose à 248.600/mm³ (N : 25.000/mm³-120.000/mm³), une haptoglobine effondrée < 0,01 g/L (N : 0,4-2,4 g/L), ainsi qu'une thrombopénie modérée à 118.000/mm³ (N : 166.000/mm³-308.000/mm³). La séparation des hémoglobines par électrophorèse capillaire et HPLC confirme l'absence de variants de l'hémoglobine. Des analyses complémentaires ont été réalisées. Il n'existait pas de déficit dans le dosage de la glucose-6-phosphate déshydrogénase, ni dans celui de la pyruvate kinase. La recherche d'hémoglobinurie paroxystique nocturne en cytométrie en flux s'est révélée négative.

Les deux tests de dépistage de la SH sont par contre positifs : le test de cryohémolyse est mesuré à 25,7 % (N : < 10 %) et le test à l'éosine 5'maléimide (appelé test EMA) est à 26 % (N : < 16 %). Des sphérocytes sont observés au microscope.

L'ensemble de cette exploration biologique ainsi que les tests spécifiques réalisés plaident en faveur d'une SH à l'origine très probablement de la dissociation observée entre le taux de HbA_{1c} et des glycémies.

DISCUSSION

INTÉRÊT DU DOSAGE DE L'HbA_{1c}

L'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) représente la fraction de l'hémoglobine ayant subi le phéno-

mène de glycation, une réaction non enzymatique. Son dosage est devenu populaire dans le courant des années 70, au moment où on a observé que sa valeur à l'électrophorèse revenait plus élevée par rapport aux autres protéines mineures (HbA_{1a}, HbA_{1b}) chez les patients diabétiques (1). Différentes méthodes de dosage de l'HbA_{1c} existent. Parmi celles-ci, nous retrouvons certaines qui mesurent spécifiquement la fraction HbA_{1c} comme, par exemple, les méthodes chromatographiques (HPLC, électrophorèse de l'hémoglobine, méthodes immunologiques) et d'autres qui mesurent la totalité de l'hémoglobine glyquée. Bien que ce soit la chaîne bêta qui subisse la glycation, il peut arriver que la chaîne alpha la subisse également, ce qui aura pour conséquence l'apparition de plusieurs formes d'hémoglobine glyquée (2). Ces différentes méthodes de dosage ne sont, par contre, pas équivalentes entre elles en termes d'exactitude et de précision. Afin de remédier à cela, un processus de standardisation a été mis en place vers la fin des années 90 et la mesure de l'HPLC a été choisie comme référence (3). Cette dernière méthode ainsi que l'électrophorèse permettent de détecter et séparer les variants les plus fréquents (4).

Le dosage de l'HbA_{1c} trouve son utilité dans le suivi des patients diabétiques, puisqu'il donne une appréciation de la moyenne glycémique, permettant au praticien de juger de l'efficacité du traitement et de l'adapter si nécessaire afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal. En effet, contrairement à la glycémie capillaire qui donne une mesure ponctuelle de la concentration sanguine de glucose, le taux d'HbA_{1c} donne une valeur moyenne de la glycémie des 8 à 12 dernières semaines (compte tenu de la durée de vie moyenne des globules rouges qui est d'environ 120 jours) et n'est pas dépendant des fluctuations nyctémérales de glycémie comme l'est le taux de la glycémie. Ces variations peuvent néanmoins être utilement appréciées, dans certaines situations par l'utilisation de dispositifs mesurant en continu la concentration de glucose.

PIÈGES DANS L'INTERPRÉTATION DU DOSAGE DE L'HbA_{1c}

Comme évoqué supra, il existe certaines situations physiologiques, techniques ou pathologiques, où le taux d'HbA_{1c} peut être sous- ou sur-estimé, voire indosable. Le résumé des facteurs influençant le dosage de l'HbA_{1c} est repris dans le [Tableau I](#). En effet, certains facteurs peuvent altérer directement le phénomène de glycation, comme le pouvoir de glycation

Tableau I. Résumé des différents facteurs interférant avec le dosage de l'HbA_{1c} (4)

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 _{1c}
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

EPO: érythropoïétine

déterminé génétiquement (montrant des sujets «glycateurs forts» ou «faibles»), ou encore des phénomènes de déglycation intra-érythrocytaire (5). Des affections touchant la durée de vie moyenne et le turnover des globules rouges (GR) auront un impact sur le temps d'exposition de ces cellules à la glycémie ambiante et, par conséquent, un effet sur la glycation. Une augmentation de l'âge moyen des GR comme en cas d'asplénisme, une carence nutritionnelle en fer ou en érythropoïétine (EPO) diminuant l'érythropoïèse, résultera en une surestimation de l'HbA_{1c} dosée. Une hémolyse ou encore une hémorragie peuvent résulter en une anémie, avec diminution de la durée de vie des érythrocytes. L'érythropoïèse sera, dès lors, stimulée afin de compenser ce déficit, et le taux de réticulocytes circulants sera augmenté. Par ailleurs, toutes les pathologies caractérisées par une augmentation de la destruction des GR, comme la drépanocytose, la thalassémie ou encore la sphérocytose, provoquent une diminution du temps d'exposition de l'hémoglobine à la glycémie, ce qui résulte en une sous-estimation de l'HbA_{1c}. Dans ces situations, une dissociation entre le taux d'HbA_{1c} et des glycémies capillaires ou des valeurs obtenues par mesure continue de la concentration de glucose peut, dès lors, être observée dans une biologie de routine, comme dans l'histoire clinique rapportée.

Une analyse sanguine plus détaillée a permis de mettre en évidence une anémie hémolytique. Les tests réalisés pour la recherche des étiologies les plus courantes (diagnostic différentiel des anémies hémolytiques) ont permis de poser le diagnostic d'une SH.

LA SPHÉROCYTOSE HÉRÉDITAIRE

La SH est une anémie hémolytique due à un défaut touchant la membrane des GR. Cette pathologie est la conséquence d'une atteinte des gènes impliqués dans la synthèse des protéines reliant le cytosquelette à la bicouche phospholipidique. Cette altération de l'intégrité de la membrane érythrocytaire aura pour conséquence l'altération de la déformabilité élastique du GR, pourtant essentielle à son transport à travers les vaisseaux sanguins, lui faisant prendre une forme plutôt sphérique. Contrairement aux hémoglobinopathies touchant les sous-unités de l'hémoglobine, les différentes chaînes peuvent rester normales dans la SH. La spectrine, l'ankyrine, les protéines Band 3 et 4.2 sont les principales protéines touchées (6).

Cette affection peut être découverte à tout âge, que ce soit chez le nouveau-né, l'adulte ou encore la personne âgée (6), et la sévérité des symptômes qu'elle engendre est variable : elle peut être très sévère chez un nouveau-né, ou être découverte de manière fortuite comme cela a été le cas chez le patient décrit. Sa prévalence est plus élevée en Europe du Nord, où elle varie entre 1/2.000 et 1/5.000 selon les auteurs (7).

La présence d'une SH peut être suspectée lors d'un testing initial dans le cas d'antécédent familial de SH, d'une anémie hémolytique à Coombs négatif, ou d'une observation de sphérocytes sur le frottis sanguin. Une absence d'antécédents familiaux concernant les autres anémies hémolytiques constitue un autre argument. Des tests de dépistage plus spécifiques pourront permettre de détecter la présence de cette pathologie. Les tests recommandés sont le test à l'EMA, une technique se basant sur la

détection de fluorescence en cytométrie en flux, qui présente une sensibilité et une spécificité de 93 % et de 98 % respectivement (8), et le test de cryohémolyse, à mettre en parallèle avec la clinique, la biologie et les antécédents (6). Dans le cas de notre patient, le test à l'EMA et la cryohémolyse sont revenus positifs.

La prise en charge des patients atteints de SH a pour but d'améliorer leur qualité de vie, d'éviter et de traiter les complications. En effet, un hypersplénisme, une lithiase vésiculaire ou encore une anémie peuvent compliquer cette affection. Cette dernière complication peut être exacerbée si une infection par le parvovirus B19 survient, pouvant provoquer une anémie aplastique (9, 10). La SH provoquant une augmentation compensatrice de l'érythropoïèse, une consommation de folate accrue peut expliquer une crise mégaloblastique et requérir une supplémentation (6). La splénectomie peut être proposée dans le but d'améliorer la symptomatologie chez la majorité des patients puisque la rate est l'organe où la destruction des GR a lieu. La réponse clinique à la splénectomie serait associée au degré de déficience de la spectrine (11). Une vaccination contre les germes encapsulés ainsi qu'une antibioprophylaxie seraient à prévoir afin de prévenir des infections pouvant provoquer des sepsis (12). La splénectomie n'est pas d'emblée réalisée chez tous les patients, et est plutôt réservée à ceux souffrant d'une forme sévère. En outre, s'agissant le plus souvent d'une maladie autosomique dominante, une consultation génétique sera proposée.

DISCORDANCE ENTRE HbA_{1c} ET GLYCÉMIES EN CAS DE SH

Dix cas de SH associés à une discordance entre l'HbA_{1c} et les glycémies ont été décrits (13-22). Dans l'histoire clinique rapportée, comme le patient était asymptomatique, la discordance entre le taux d'HbA_{1c} et les glycémies a permis de lancer l'exploration biologique qui a conduit à établir de manière fortuite le diagnostic de SH.

Ainsi donc, malgré un taux d'HbA_{1c} acceptable pour une personne diabétique, le diabète peut ne pas être contrôlé. Cette observation a permis de majorer le traitement antidiabétique du patient afin d'obtenir un meilleur équilibre. Dans cette perspective, d'autres méthodes pour le suivi du diabète peuvent être utilisées, notamment le dosage de la fructosamine, qui était élevé chez le patient, correspondant aux niveaux de glycémie, ou de l'albumine glyquée (23). Des méthodes mesurant la concentration de glucose en continu peuvent également être utilisées (24).

CONCLUSION

Bien que largement utilisé dans le suivi des patients diabétiques, le dosage de l'HbA_{1c}, universel, peu onéreux, remboursé en cas de diabète et facile d'accès, peut se voir ininterprétable dans des situations altérant la durée de vie et le turnover des érythrocytes, puisque la glycation sera indirectement impactée. Un dosage isolé d'HbA_{1c} risquerait de faussement rassurer le clinicien, qui pourrait erronément penser que son patient a un diabète correctement équilibré, alors que l'hyperglycémie chronique risque de l'exposer à des complications ultérieures. C'est d'autant plus le cas chez des diabétiques de type 2 dont le déséquilibre progressif n'engendre pas nécessairement de symptômes d'hyperglycémie. Une discordance observée entre le taux d'HbA_{1c} et la glycémie peut être une première manifestation des affections touchant la durée de vie des érythrocytes. Une exploration biologique plus détaillée pourra permettre de rechercher une étiologie parmi des hémoglobinopathies ou des anémies hémolytiques, dont la SH fait partie. Différentes méthodes, associant l'utilisation de la fructosamine, ou d'autres techniques, peuvent être utilisées dans le suivi de ces patients.

IMPLICATION CLINIQUE

Une dissociation observée entre le taux d'HbA_{1c} et les glycémies capillaires nécessite une mise au point à la recherche d'affections touchant la durée de vie ou le turnover des globules rouges. L'utilisation du résultat du dosage de l'HbA_{1c} dans le suivi des patients diabétiques devient ininterprétable puisqu'une valeur sur ou sous-estimée risquerait de sous-traiter le patient, pensant qu'il a un diabète bien équilibré, ou au contraire, le sur-traiter. La recherche de variants de l'hémoglobine, d'un déficit nutritionnel ou en érythropoïétine, d'une anémie hémolytique sont, entre autres, à effectuer. Des tests de laboratoire spécifiques pourront être réalisés à la recherche d'une pathologie interférant avec le dosage de l'HbA_{1c}. Les tests de cryohémolyse et à l'EMA sont hautement sensibles en ce qui concerne la recherche d'une SH. Le dosage de la fructosamine, de l'albumine glyquée, de glycémies (veineuses plasmatiques et/ou capillaires) et/ou l'utilisation de la mesure continue du glucose sont des méthodes alternatives en cas d'HbA_{1c} ininterprétable.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney H. Studies of an unusual Hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 1969;**36**:838-43.
2. Sacks DB. Measurement of hemoglobin A(1c): a new twist on the path to harmony. *Diabetes Care* 2012;**35**:2674-80.
3. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA_{1c} in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002;**40**:78-89.
4. Sepulchre E, Lutteri L, Cavalier E, et al. À propos de l'hémoglobine glyquée: les limites de son interprétation. *Rev Med Liège* 2014;**69**:497-503.
5. Delpierre G, Vertommen D, Communi D, et al. Identification of fructosamine residues deglycated by fructosamine-3-kinase in human hemoglobin. *J Biol Chem* 2004;**279**:27613-20.
6. Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis – 2011 update. *Br J Haematol* 2012;**156**:37-49.
7. Bolton-Maggs PH, Stevens RF, Dodd NJ, et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 2004;**126**:455-74.
8. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, et al. Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics. *Haematologica* 2012;**97**:516-23.
9. Kobayashi Y, Hatta Y, Ishiwatari Y, et al. Human parvovirus B19-induced aplastic crisis in an adult patient with hereditary spherocytosis: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes* 2014;**11**:137.
10. Kaymak CM, Gökçe H, Oruç M, et al. Hemolytic crisis as the initial presentation of hereditary spherocytosis induced by parvovirus b19 and herpes virus infection in a patient with the thalassemia trait: a case report. *Turk J Haematology* 2012;**29**:425-6.
11. Agre P, Asimos A, Casella JF, et al. Inheritance pattern and clinical response to splenectomy as a reflection of erythrocyte spectrin deficiency in hereditary spherocytosis. *N Engl J Med* 1986;**315**:1579-83.
12. Donato H, Crisp RL, Rapetti MC, et al. Hereditary spherocytosis. Review. Part II. Symptomatology, outcome, complications, and treatment. *Arch Argent Pediatr* 2015;**113**:168-76.
13. Gordon A, Pachu D, Hadfield MJ. Bursting the bubble: hereditary spherocytosis masking poor glycemic control. *J Osteopath Med* 2021;**122**:65-8.
14. Okamoto T, Shima H, Noma Y, et al. Hereditary spherocytosis diagnosed with extremely low glycosylated hemoglobin compared to plasma glucose levels. *Diabetol Int* 2020;**12**:229-33.
15. Kutter D, Thoma J. Hereditary spherocytosis and other hemolytic anomalies distort diabetic control by glycosylated hemoglobin. *Clin Lab* 2006;**52**:477-81.
16. Finan E, Joseph J. Glycosylated haemoglobin: a false sense of security. *BMJ Case Rep* 2018;**11**:e227668.
17. McCready F, Cundy T. Effects of splenectomy for hereditary spherocytosis on glycosylated haemoglobin in a woman with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2009;**26**:570-1.
18. Calcaterra V, Vittoni V, Regalbuto C, et al. Not only diabetes mellitus: When the low level of HbA_{1c} may be pathognomonic of an erythrocyte defect. *J Diabetes* 2020;**12**:179-180.
19. Liew CF, Cheah JS. Hereditary spherocytosis, a pitfall in the assessment of glycaemic control. *Singapore Med* 2003;**44**:94-7.
20. Krauss JS, Hahn DA, Harper D, et al. The affinity glycosylated hemoglobin in a family with hereditary spherocytosis and in other non-hemoglobinopathic hemolytic anemias. *Ann Clin Lab Sci* 1987;**17**:331-8.
21. Panzer S, Kronik G, Lechner K, et al. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood* 1982;**59**:1348-50.
22. Arnold JG, McGowan HJ. Delay in diagnosis of diabetes mellitus due to inaccurate use of hemoglobin A_{1c} levels. *J Am Board Fam Med* 2007;**20**:93-6.
23. Parrinello CM, Richey Sharrett A, Maruthur NM, et al. Racial differences in and prognostic value of biomarkers of hyperglycemia. *Diabetes Care* 2016;**39**:589-95.
24. Heinemann L. Continuous glucose monitoring (CGM) or blood glucose monitoring (BGM): interactions and implications. *J Diabetes Sci Technol* 2018;**12**:873-79.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Radermecker R, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : regis.radermecker@chuliege.be