



Hémoglobine glyquée : nouvel outil de dépistage ?

Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 1238-42

K. Gariani
C. Tran
J. Philippe

Dr Karim Gariani
Service de médecine interne générale
Dr Christel Tran
Pr Jacques Philippe
Service d'endocrinologie, diabétologie
et nutrition
HUG, 1211 Genève 14
Karim.Gariani@hcuge.ch

Glycated haemoglobin: a new screening tool?

Evaluation of mean glycemic control in diabetic patients is possible with the measure of glycosylated hemoglobin (HbA1c). Recently, new recommendations were made giving this test a diagnostic value for diabetes. HbA1c is the best prediction parameter of complications linked to diabetes; its measure is relatively accurate and simple. Nevertheless, the threshold value is arbitrary and a standardized method of dosage still remains limited. The aim of this article is to analyze the implementation of this dosage, its advantages and disadvantages as a diagnostic tool in comparison with plasma glycaemia, and current data concerning its sensibility, specificity and clinical implication.

L'évaluation du contrôle glycémique moyen chez le diabétique est possible grâce à la mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Récemment, de nouvelles recommandations ont été émises conférant à ce dosage une valeur également de test diagnostique pour le diabète. L'HbA1c a l'avantage d'être le meilleur paramètre de prédiction des complications du diabète; sa mesure est relativement fiable et simple. Néanmoins, la valeur-seuil diagnostique est arbitraire et une standardisation des méthodes de dosage encore limitée.

Le but de cet article est de faire le point sur ce dosage, ses avantages et inconvénients dans son utilisation à but diagnostique par rapport aux glycémies, les données actuelles en termes de sensibilité et spécificité ainsi que son implication en pratique clinique.

INTRODUCTION

Depuis plusieurs décennies, les critères diagnostiques du diabète sont basés sur des valeurs glycémiques comme la glycémie à jeun ou après prise de glucose (test de tolérance au glucose – TTG). En 2010, l'American diabetes association (ADA) a approuvé l'utilisation de l'hémoglobine glyquée comme outil diagnostique pour le diabète et le prédiabète basé sur les recommandations d'un panel d'experts internationaux incluant

des représentants de l'ADA, de l'International diabetes federation (IDF) et l'European association for the study of diabetes (EASD).¹ La Société suisse d'endocrinologie (SSED) a récemment approuvé l'application de ces recommandations en Suisse.²

Sur la base d'un lien épidémiologique entre le taux de glycémie et les complications microvasculaires (rétinopathie principalement), les seuils diagnostiques de diabète ont pu être établis à ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl) pour la glycémie à jeun et $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) deux heures post-TTG. De même, les valeurs-seuils pour l'HbA1c ont été établies pour le diabète à $\geq 6,5\%$ et pour le prédiabète entre 5,7 et 6,4% (tableau 1).¹

PRINCIPES ET RÔLES DE L'HÉMOGLOBINE GLYQUÉE

La glycation non enzymatique désigne la fixation lente et irréversible de glucose sur les groupements aminés libres des protéines. Dans l'HbA1c, la réaction est caractérisée par la fixation de glucose à l'extrémité N-terminale des chaînes β de l'hémoglobine A. L'hémoglobine A, qui représente plus de 95% de l'hémoglobine adulte, subit une réaction non enzymatique de glycation pour former l'hémoglobine A1 dont la quantité est proportionnelle au niveau de glycémie et à la durée de vie des globules rouges. La glycation non enzymatique est un processus physiologique lent, en plusieurs étapes, affectant les protéines de l'organisme et menant à une liaison irréversible entre le glucose et une protéine.

L'intérêt de l'HbA1c, comme marqueur rétrospectif de l'équilibre glycémique chez le patient diabétique, n'est plus à démontrer. L'HbA1c est un reflet cumula-



Tableau 1. Critères pour le diagnostic du diabète
(Selon l'American diabetes association – ADA).¹

1. HbA1c $\geq 6,5\%$. Le test doit être effectué par un laboratoire utilisant une méthode certifiée NGSP et standardisée au DCCT
ou
2. Glycémie plasmatique à jeun ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl)
ou
3. Glycémie plasmatique $\geq 11,1$ mmol/l 2 heures après la prise de 75 g de glucose (TTG) (200 mg/dl)
ou
4. Présence des symptômes classiques d'hyperglycémie avec une glycémie à n'importe quel moment de la journée $\geq 11,1$ mmol/l

Critères pour le diagnostic de prédiabète

- Glycémie plasmatique à jeun entre 5,6 et 6,9 mmol/l (100-125 mg/dl)
ou
Test de tolérance au glucose 7,8-11 mmol/l (140-199 mg/dl)
ou
HbA1c 5,7-6,4%

NGSP: National glycohemoglobin standardization program; DCCT: Diabetes control and complication trial; TTG: test de tolérance au glucose.

tif de la glycémie moyenne des quatre à six semaines (jusqu'à trois mois) qui précèdent le dosage et est utilisé en pratique courante pour évaluer de façon rétrospective l'efficacité du traitement. Le risque de complications chroniques, aussi bien micro- que macro-angiopathiques étant étroitement associé aux valeurs d'HbA1c, des cibles thérapeutiques déterminées à partir d'essais cliniques randomisés de grande envergure (DCCT, UKPDS) ont été établies pour les patients diabétiques de type 1 et 2.^{3,4} L'ADA recommande des valeurs d'HbA1c inférieures à 7%.⁵

Cependant, l'HbA1c est une molécule complexe, dont l'évaluation en pratique quotidienne est délicate; pendant de nombreuses années, la réalité technique du dosage n'a pas été en rapport avec l'importance de l'utilisation clinique faite des résultats. Cette discordance s'explique en partie pour des raisons méthodologiques. Malheureusement, les méthodes, qui ont été développées en grand nombre à la fin des années 70, n'évaluaient pas toutes le même paramètre. De cette multiplicité des méthodes est né un sentiment de confusion.

Deux groupes de travail, l'un nommé National glycohemoglobin standardization program (NGSP) basé aux Etats-Unis et le second l'IFCC (International federation of clinical chemists) ont mis en place parallèlement une standardisation de la méthode de dosage de l'HbA1c. L'atout majeur du NGSP est de s'appuyer sur les travaux menés depuis de nombreuses années par le Diabetes control and complication trial (DCCT) et United Kingdom prospective study (UKPDS).^{3,4} Ceci a abouti à la coexistence de deux valeurs différentes pour l'HbA1c, l'une selon DCCT/NGSP et l'autre selon l'IFCC avec un ordre de grandeur comparable, mais des valeurs usuelles d'HbA1c de 1 à 2% plus basses avec la méthode IFCC par rapport à DCCT/NGSP. Pour exemple, la valeur d'HbA1c au-delà de laquelle une modification du traitement doit être envisagée est de 7% selon les normes

NGSP et de 5,3% selon la méthode IFCC. Ces différences ont suscité un vaste débat sur la façon dont le dosage de l'HbA1c doit être exprimé et dès lors, les sociétés internationales de diabétologie et l'IFCC ont pris les décisions suivantes au cours d'une conférence de consensus en décembre 2007: toutes les méthodes de mesure d'HbA1c doivent être basées sur la méthode IFCC et exprimées en mmol/mol.^{6,7} Les valeurs d'HbA1c standardisées selon NGSP doivent être indiquées en %. La conversion des valeurs IFCC en valeurs DCCT/NGSP est réalisée avec l'équation IFCC suivante: NGSP (%) = 0,0915 (IFCC mmol/mol) + 2,15. Actuellement, en Suisse, les valeurs d'HbA1c peuvent être données selon les standards DCCT/NGSP ou IFCC suivant les laboratoires. Dans l'attente du prochain consensus prévu fin 2011, ces décisions restent en vigueur.

AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DE L'HBA1C

L'HbA1c possède comme avantages par rapport aux glycémies à jeun et post-TTG de ne pas nécessiter de mise à jeun ni de TTG, une bonne stabilité préanalytique, une faible variabilité biologique intraindividuelle, l'absence d'influence de l'apport nutritionnel de la veille ou de l'activité physique et la possibilité d'être dosé à n'importe quel moment de la journée. En outre, l'HbA1c a une bonne disponibilité et familiarité auprès des médecins de premier recours.⁸ Cependant, l'HbA1c possède plusieurs limitations et inconvénients. Elle est plus coûteuse qu'une glycémie à jeun et n'est pas corrélée au contrôle glycémique présent du patient. De plus, toute condition qui diminue la durée de vie des globules rouges telle que les anémies hémolytiques ou les saignements aigus ou chroniques entraîne un abaissement de l'HbA1c indépendamment des valeurs de glycémies. A l'opposé, un état favorisant une augmentation de la durée de vie des érythrocytes tel qu'une splénectomie ou une anémie aplastique mène à une élévation de l'HbA1c de façon indépendante des glycémies. La carence martiale, première cause d'anémie à travers le monde, touchant plus de 20% des femmes réglées, pourrait altérer la structure de l'hémoglobine en rendant plus facile sa glycation et ainsi faussement augmenter les résultats de l'HbA1c.⁹⁻¹¹

Les atteintes structurelles de l'hémoglobine et les thalassémies influencent également les valeurs d'HbA1c, soit en les élevant, soit en les abaissant faussement en fonction du processus pathologique impliqué et la méthode de dosage utilisée. D'autres situations telles que l'insuffisance rénale chronique, l'alcoolisme, l'hypertriglycéridémie, l'hyperbilirubinémie, la prise répétée de vitamine C, de salicylés et d'opiacés semble faussement augmenter les valeurs d'HbA1c.¹² L'origine ethnique semble également influencer le dosage. Plusieurs études montrent des valeurs plus élevées pour les personnes d'origine afro-américaine par rapport aux Caucasiens après ajustements des facteurs influençant les glycémies.¹³⁻¹⁵

Enfin, il a été démontré que des individus n'ayant pas de problème hématologique présentent une discordance entre les glycémies répétées et l'HbA1c, suggérant une variabilité interindividuelle du processus de glycation *entre les individus* (tableau 2).¹⁶



Tableau 2. Facteurs interférant avec la mesure de l'HbA1c

	Situation avec HbA1c		
	Faussement élevée	Faussement abaissée	Pouvant être faussement élevée ou abaissée
1. Variante de l'HbA1c			
Variation génétique de l'hémoglobine: (Hémoglobinopathies: HbS, HbC, HbF, HbE)			+
Dérivée de l'HbA1c modifiées chimiquement: Hb carbamylée formée lors d'insuffisance rénale	+		
2. Réduction de durée de vie des érythrocytes			
Anémie hémolytique		+	
Saignement aigu ou chronique		+	
Hypersplénisme		+	
3. Médicaments et toxiques			
Ethylisme chronique	+		
Abus d'aspirine ou d'opiacés	+		
Abus de vitamine C et E	+		
4. Autres facteurs			
Hyperbilirubinémie	+		
Hypertriglycéridémie	+		
Anémie ferriprive	+		
Splénectomie	+		
Anémie aplastique	+		
Age (> 70 ans)	+		
Grossesse		+	

SENSIBILITÉ ET SPÉCIFICITÉ DE L'HÉMOGLOBINE GLYQUÉE À VISÉES DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE

Avant de revoir les différentes études sur les performances de l'HbA1c en termes de spécificité et de sensibilité pour le diagnostic de diabète, il convient de rappeler les caractéristiques requises pour un test de dépistage. Le test idéal doit être fiable, reproductible, peu coûteux, simple, posséder une bonne valeur prédictive positive et négative.¹⁷

La pathologie à dépister doit également remplir certains critères pour que le dépistage soit utile à la population: être assez fréquente pour constituer un problème de santé publique, être caractérisée par un stade précoce asymptomatique, pouvoir être prise en charge par des traitements pouvant changer l'évolution de l'affection si ceux-ci sont débutés en phase asymptomatique, disposer d'un test de dépistage avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité, et enfin avoir une histoire naturelle bien établie.

Tableau 3. Critères pour un dépistage du diabète chez une personne asymptomatique^{5,18}

- Considérer le test chez tout adulte avec un IMC ≥ 25 kg/m² avec les facteurs de risque suivants:
 - Sédentarité
 - Diabète chez un membre de la famille au premier degré
 - Antécédent de diabète gestationnel ou de bébé pesant > 4,5 kg à la naissance
 - Hypertension artérielle (> 140/90mmHg)
 - HDL < 0,9 mmol/l et/ou triglycérides > 2,82 mmol/l
 - Syndrome des ovaires polykystiques
 - Mise en évidence d'une intolérance au glucose, d'un glucose à jeun anormal
 - Présence d'antécédents cardiovasculaires
 - Ethnicité
- En l'absence des critères susmentionnés le dépistage devrait débuter dès l'âge de 45 ans
- En cas de résultat normal, le dépistage doit être effectué avec un intervalle de trois ans, à rapprocher en fonction des résultats initiaux et de l'apparition de facteurs de risque

Dans le cadre du diabète, les critères pour tester une personne asymptomatique sont indiqués dans le **tableau 3**.

Un autre usage relevant est l'utilisation de différents valeurs d'HbA1c pour prédire le risque d'événements macrovasculaires chez des patients sans diabète, tel le score selon Framingham (**tableau 4**). L'ADA a également émis des seuils diagnostiques pour les catégories de patients à risque de diabète (prédiabète).

Plusieurs études ont évalué la performance en termes de sensibilité et de spécificité de l'HbA1c pour le diagnos-

Tableau 4. Algorithme de prédiction du risque de survenue d'un diabète dans les huit ans selon Framingham¹⁹

	Si présent, nombre de points	Nombre de points total	Risque de diabète de type 2 à 8 ans en %	
Glycémie plasmatique à jeun entre 5,55 et 7 mmol/l	10	≤ 10	≤ 3	
		12	4	
Histoire familiale de diabète	3	14	6	
Triglycéride $\geq 1,7$ mmol/l	3	15	7	
HDL $\leq 1,04$ chez l'homme et $\leq 1,3$ chez la femme	5	16	9	
		18	13	
Tension artérielle $\geq 130/80$ mmHg ou hypertension artérielle traitée	2	20	18	
		21	21	
Indice de masse corporelle	2	22	25	
		• 25-29,9	23	29
		24	33	
		• ≥ 30	5	≥ 25



tic du diabète avec comme référence le TTG. Pour une valeur-seuil de 6,1%, on observe une sensibilité variant de 78 à 81% et une spécificité entre 94 et 98%. En comparaison à la glycémie plasmatique à jeun, l'HbA1c présente une meilleure spécificité mais une sensibilité plus basse.²⁰ Les valeurs de l'HbA1c par rapport à la glycémie à jeun ont aussi été étudiées spécifiquement chez la personne âgée et montrent une sensibilité de seulement 57% avec une bonne spécificité de 98% pour un seuil diagnostique de 6,5% d'HbA1c.²¹ Le rôle de l'HbA1c comme outil prédictif de diabète et de maladies cardiovasculaires a été étudié et sa valeur prédictive est comparable à la glycémie à jeun pour évaluer la survenue de diabète. Concernant l'évaluation du risque d'apparition d'atteinte cardiovasculaire, on observe une possible supériorité de l'HbA1c par rapport à la glycémie à jeun.²²

La sensibilité imparfaite que semble posséder l'HbA1c implique, en pratique clinique, un taux de faux-négatifs non négligeable et à la vue de ces différents résultats, plusieurs auteurs suggèrent qu'il conviendrait d'abaisser le niveau d'HbA1c à 6,1% afin d'avoir un seuil optimal avec une sensibilité et une spécificité raisonnables pour dépister le plus précocement un diabète et ainsi mettre en place une prise en charge adaptée et retarder au mieux les complications.²³

CONCLUSION

L'HbA1c est dorénavant un outil de dépistage pour le diabète validé par les sociétés d'experts en diabétologie

et possède de nombreux avantages et caractéristiques intéressants. Cependant, le dosage de l'HbA1c doit être fait à l'aide d'une mesure standardisée et le résultat interprété en tenant compte des différentes limites d'interprétation.

Implications pratiques

- > L'hémoglobine glyquée a récemment été admise comme outil de diagnostic pour le diabète par l'American diabetes association (ADA), l'Organisation mondiale de la santé ainsi que la Société suisse d'endocrinologie (SSED)/Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED)
- > Une valeur-seuil de 6,5% d'HbA1c a été retenue pour le diagnostic de diabète et une valeur entre 5,7 et 6,4% pour celui de prédiabète obtenue avec une méthode de dosage standardisée selon le National glycohemoglobin standardization program (NGSP)
- > La coexistence de deux standardisations de références différentes pour l'HbA1c peut prêter à confusion en raison de valeurs usuelles de 1 à 2% plus basses avec la méthode de l'International federation of clinical chemists par rapport à celle du Diabetes control and complication trial/NGSP
- > L'HbA1c possède de nombreux avantages mais aussi quelques limitations dans son utilisation auxquels le clinicien se doit de rester attentif pour l'interprétation de la valeur obtenue

Bibliographie

- 1 Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American diabetes association. *Diabetes Care* 2011;34 (Suppl. 1):S62-9.
- 2 Henzen C. Mesures du HbA1c pour le diagnostic du diabète sucré prise de position de la SSED/SGED. *Forum Med Suisse* 2011;11:233.
- 3 The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes control and complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- 4 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* 1998;352:837-53.
- 5 Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl. 1):S11-61.
- 6 Implementation of standardization of hemoglobin A1c measurement: Summary of the meeting with manufacturers held in Milan, Italy, December 12, 2007. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:573-4.
- 7 Hanas R, John G. International HbA(1c) Consensus Committee. 2010 Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A(1c) measurement. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:775-6.
- 8 Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, et al. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2447-53.
- 9 Cook JD, Finch CA, Smith NJ. Evaluation of the iron status of a population. *Blood* 1976;48:449-55.
- 10 Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haematol* 2004;112:126-8.
- 11 Procopiou M. HbA1c: Review and recent developments. *Rev Med Suisse* 2006;2:1473-4, 1476-9.
- 12 NGSP factors that interfere with GHB (HbA1c) test results updated 4/08. www.ngsp.org/prog/factors.htm. Accessed August 24, 2009.
- 13 Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. A1c-derived average glucose (ADAG) study group. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1473-8.
- 14 Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, et al. Diabetes prevention program research group. Differences in A1c by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2007;30:2453-7.
- 15 Kirk JK, D'Agostino RB, Bell RA, et al. Disparities in HbA1c levels between African-American and non-Hispanic white adults with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2130-6.
- 16 Gould BJ, Davie SJ, Yudkin JS. Investigation of the mechanism underlying the variability of glycated haemoglobin in non-diabetic subjects not related to glycaemia. *Clin Chim Acta* 1997;260:49-64.
- 17 Nendaz MR, Perrier A. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of a diagnostic test. *Rev Mal Respir* 2004;21:390-3.
- 18 Waeber G, Mooser V, Vollenweider P. Prédire la survenue d'un diabète: la place des scores cliniques et/ou génétiques. *Rev Med Suisse* 2009;5:2136-41.
- 19 Wilson PW, Meigs JB, Sullivan L, et al. Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: The Framingham offspring study. *Arch Intern Med* 2007;167:1068-74.
- 20 Benett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA1c as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: A systematic review. *Diabet Med* 2007;24:333-43.
- 21 Lipska KJ, De Rekeneire N, Van Ness PH, et al. Identifying dysglycemic states in older adults: Implications of the emerging use of hemoglobin A1c. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5289-95.
- 22 Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.
- 23 Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, et al. Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: A community-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2832-5.

* à lire

** à lire absolutement