

CASE REPORT

QUAND L'HBA_{1c} N'EST PAS FIABLE...

PRÉSENTATION D'UN ARTICLE PARU SUR LA REVUE MÉDICALE DE LIÈGE

CAGLAR OSMAN

JANVIER 2023

OSMAN.CAGLAR@STUDENT.ULIEGE.BE

PLAN DE L'EXPOSÉ

- **Histoire Clinique**
- **Discussion**
- **Implication Clinique**
- **Conclusion**

PLAN DE L'EXPOSÉ

- **Histoire Clinique**
- **Discussion**
- **Implication Clinique**
- **Conclusion**

HISTOIRE CLINIQUE



- Monsieur X
- 59 ans
- D'origine caucasienne



- Diabétique de type 2 connu depuis une dizaine d'années



- Traitement : metformine 850 mg 2x/j



Motif : consultation chez un spécialiste endocrinologue



HISTOIRE CLINIQUE

- Première visite chez l'endocrinologue
- Clinique :
 - Absence de polyuro-polydipsie
 - Absence de sécheresse buccale
 - Statut pondéral stable
- Le traitement est majoré par une gliclazide (Unidiamicron® 90 mg) à prendre le matin.
- Les règles hygiéno-diététiques ont été rappelés.



L'HYPERTHYCÉMIE

- Symptomatologie de l'hyperglycémie (souvent insidieuse) :
 - Infections uro-génitales fréquentes
 - Polyurie modérée
 - Fatigue
 - Excès de poids souvent présent
 - Complications :
 - Rénale
 - Cardio-vasculaire
 - Rétinienne
 - Neuro



HISTOIRE CLINIQUE

	1 ^e biologie	2 ^e biologie (4 mois plus tard)	Normes
HbA _{1c}	5,6% Hb totale	5,8% Hb totale	4-6% Hb totale
Glycémie	335 mg/dL	300 mg/dL	< 100 mg/dL

- Une **discordance** entre le taux d'HbA_{1c} et celui de la glycémie a été observée sur deux prises de sang espacées de 4 mois
- Une nouvelle biologie est demandée

L'HÉMOGLOBINE ET L'HbA_{1C}

- Plusieurs types d'Hémoglobine (Hb)

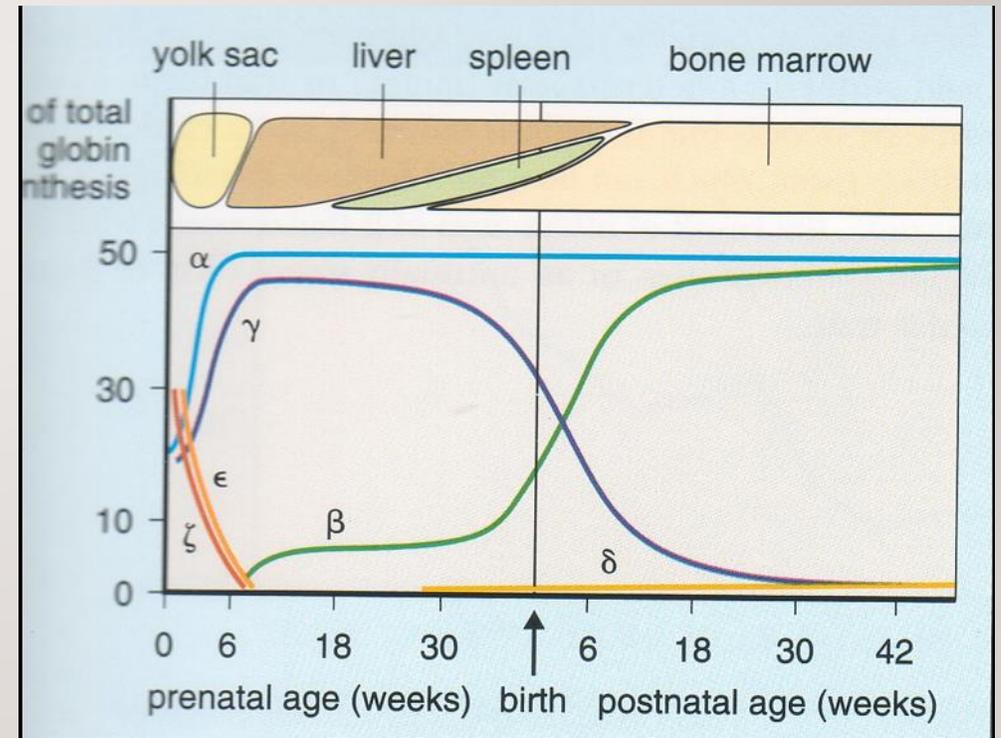
Âge	HbA ($\alpha_2\beta_2$)	HbA2 ($\alpha_2\delta_2$)	HbF ($\alpha_2\gamma_2$)
Naissance	+/- 30%	+/- 1%	Le reste
Adulte	97%	+/- 3%	< 1%

- Hémoglobine glyquée = fraction de l'Hb qui a subi la glycation

- HbA₁ = fraction de l'HbA qui est glyquée.
Plusieurs protéines mineures existent :

- HbA_{1A}
- HbA_{1B}
- HbA_{1C}

- HbA_{1C}** = la protéine mineure la plus importante
- On exprime le degré de glycation en % d'HbA_{1C} par rapport à l'HbA totale



HISTOIRE CLINIQUE

	Valeur	Normes
Glycémie	325 mg/dL +	< 100 mg/dL
HbA _{1C}	6,3% Hb totale +	4-6% Hb totale
Fructosamine	497 µmol/L +	122-236 µmol/L
Hb	13,3 g/dL -	13,5-17 g/dL
Hématocrite	36,7% -	40,0-49,4%
Réticulocytes	248.600/mm ³ +	25.000- 120.000/mm ³
Haptoglobine	< 0,01 g/L -	0,4-2,4 g/L
Thrombopénie	118.000/mm ³ -	166.000- 308.000/mm ³
Insulinémie	9,5 mUI/L	3.0-25.0 mUI/L
Lactate veineux	9 mg/dL	4-20 mg/dL

- **Fructosamine** = glycation des protéines sériques
- **Hématocrite** = proportion du sang occupée par les globules rouges (GR)
- **Réticulocytes** = précurseur des globules rouges
- **Haptoglobine** = protéine qui fixe l'Hb libre plasmatique

=> Anémie hémolytique ?

CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES D'UNE HÉMOLYSE



- **Augmentation :**
 - LDH (avec TGP normales)
 - Bilirubine indirecte (non conjuguée)
 - Réticulocytes
- **Diminution** de l'haptoglobine
- Test Coombs (présence d'anticorps à la surface des GR) peut être positif ou négatif
- Le frottis sanguin peut mettre en évidence des cellules particulières (sphérocytes, GR en faucille, ...)

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES

Anomalies constitutionnelles des globules rouges (GR) :

- ***Touchant la membrane des GR*** : sphérocytose héréditaire
- ***Enzymatique*** : déficit en G6PD
- ***Structurelle*** : hémoglobinopathies telles que la drépanocytose ou la thalassémie
- ***Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne*** : déficit protéique qui provoque une lyse des GR par le complément

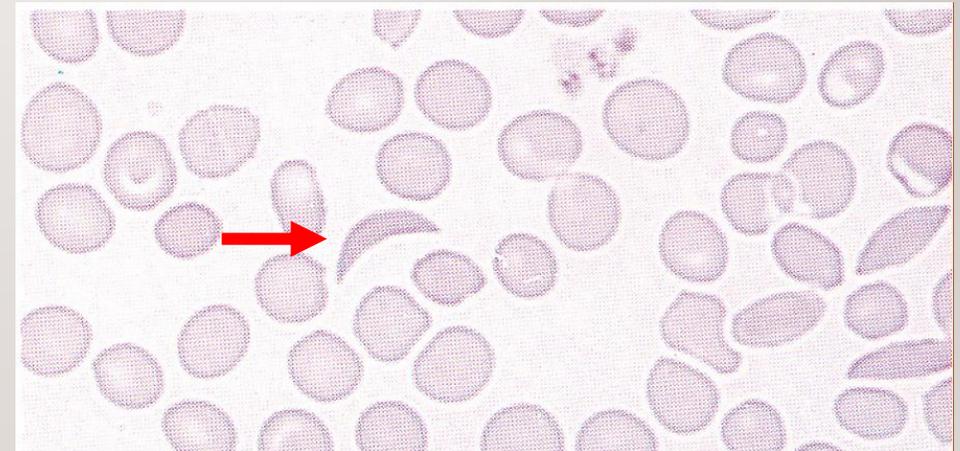
DÉFICIT EN G6PD (FAVISME)

- Déficit (lié à l'X) en **Glucose-6-phosphate déshydrogénase**
- Cet état provoque une fragilité des érythrocytes contre l'oxydation provoquée par une ingestion de fèves ou encore certains médicaments. Un épisode infectieux peut également engendrer une agression oxydative.
- L'Hb est dénaturée et le GR finit par être détruit, ce qui provoque une anémie hémolytique.
- Site internet : *vigifavisme.com*

HÉMOGLOBINOPATHIES

Drépanocytose (anémie falciforme)

- Plutôt en Afrique sub-saharienne
- Anomalie de la chaîne β (constituant de l'HbA) -> formation d'une HbS anormale qui déforme l'érythrocyte (GR en « faucille »)
- Crises vaso-occlusives douloureuses avec risque d'infarctissement tissulaire
- Cellules falciformes au microscope



HÉMOGLOBINOPATHIES

Thalassémie

- Méditerranée, M-O, Inde et Asie du Sud-Est
- Diminution de la production de la chaîne α ou β qui provoque un problème d'appariement -> hémolyse
- Augmentation de la proportion des HbA2 et HbF en guise de compensation.
- Cellules « cibles » au microscope (frottis sanguin)



DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES

- **Agressions externes :**
 - Allo/Auto-immune
 - Fragmentation : micro-angiopathie
 - Choc osmotique, infection, médicaments, toxine, venin, lésions mécaniques, ...
- **Hypersplénisme :**
 - Maladie du foie
 - Maladie lymphoprolifératives
 - Myélofibrose

HISTOIRE CLINIQUE

	Valeur	Normes
Glycémie	325 mg/dL +	< 100 mg/dL
HbA _{1C}	6,3% Hb totale +	4-6% Hb totale
Fructosamine	497 µmol/L +	122-236 µmol/L
Hb	13,3 g/dL -	13,5-17 g/dL
Hématocrite	36,7% -	40,0-49,4%
Réticulocytes	248.600/mm ³ +	25.000- 120.000/mm ³
Haptoglobine	< 0,01 g/L -	0,4-2,4 g/L
Thrombopénie	118.000/mm ³ -	166.000- 308.000/mm ³
Insulinémie	9,5 mUI/L	3.0-25.0 mUI/L
Lactate veineux	9 mg/dL	4-20 mg/dL

- Analyses complémentaires :
 - Électrophorèse de l'Hb : absence de variants de l'Hb
 - G6PD : pas de déficit
 - Pyruvate Kinase : pas de déficit
 - Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne : négatif
- Tests de dépistage de la **Sphérocytose Héréditaire** :
 - Cryohémolyse : 25,7% (N : < 10%)
 - EMA : 26% (N: < 16%)

PLAN DE L'EXPOSÉ

- Histoire Clinique
- **Discussion**
- Implication Clinique
- Conclusion

INTÉRÊT DU DOSAGE DE L'HbA_{1c}

- Utilisé pour le suivi du diabète

	HbA _{1c}	Glycémie capillaire
Temporalité	8-12 dernières semaines	Mesure ponctuelle
Fluctuations nyctémérales	Non-dépendant	Dépendant

- Découvert dans le courant des années 70s
- Plusieurs méthodes de dosage. La méthode HPLC est la référence
- Remboursé dans le suivi du diabète, **mais non remboursé comme critère de diagnostic en Belgique**

ÉQUIVALENCE HBA_{1c} ET GLYCÉMIE

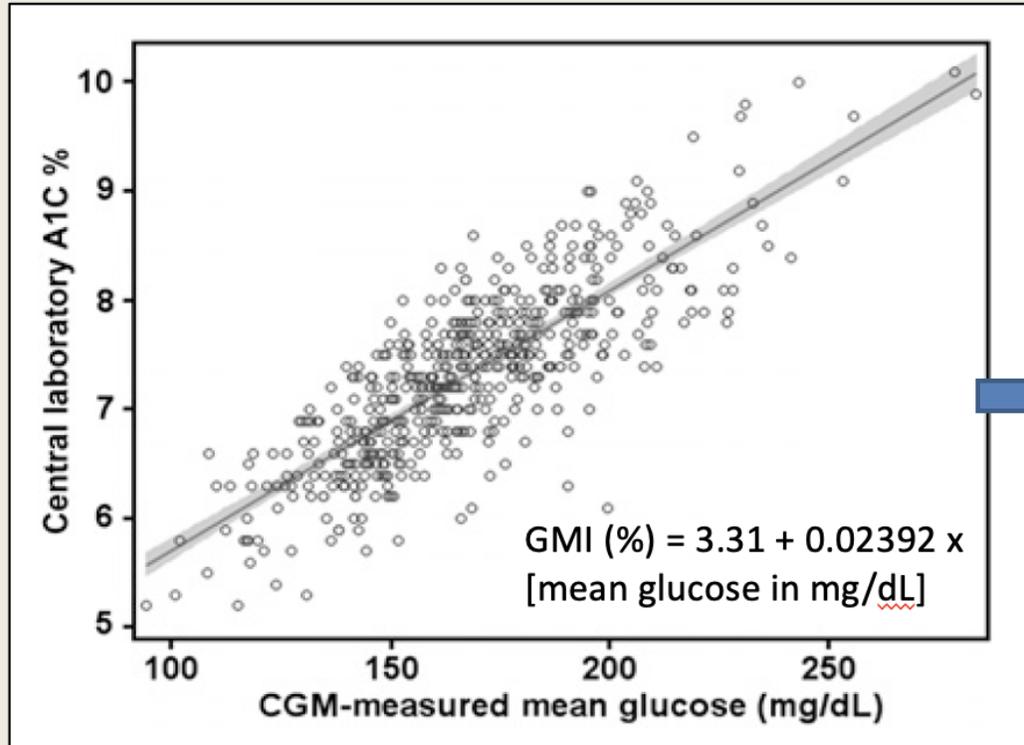


Table 1—GMI calculated for various CGM-derived mean glucose concentrations

CGM-derived mean glucose (mg/dL)	GMI (%)*
100	5.7
125	6.3
150	6.9
175	7.5
200	8.1
225	8.7
250	9.3
275	9.9
300	10.5
350	11.7

HbA_{1c} : PIÈGES DANS L'INTERPRÉTATION

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}
Hypertriglycémie	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

Caglar O et al. *Rev Med Liege*. 2022;77: 624-628.

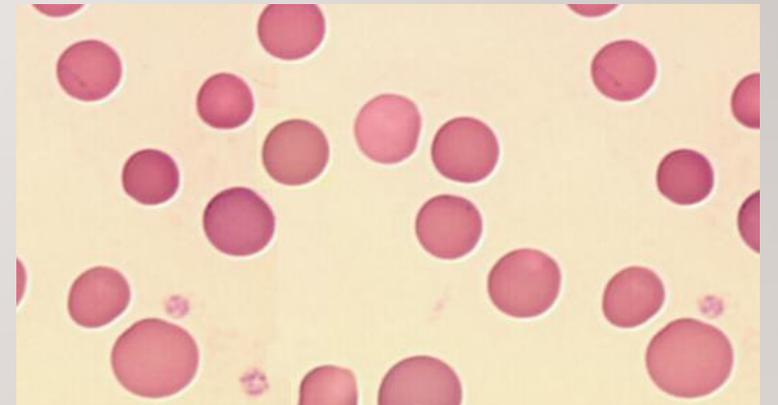
DISCUSSION

- En bref, ce qui modifie la durée de vie moyenne et le turnover des GR aura un impact sur le temps d'exposition de ces cellules à la glycémie ambiante. La glycation sera donc impactée.
- Ceci pourra donner une discordance entre le taux d'HbA_{1c} et la glycémie capillaire



LA SPHÉROCYTOSE HÉRÉDITAIRE (SH)

- Aussi appelée maladie de **Minkowski-Chauffard**
- Anémie hémolytique due à un défaut touchant la membrane des GR : les érythrocytes perdent leur déformabilité élastique et prennent une forme plutôt sphérique. Leur transport à travers les vaisseaux sanguins est compromis.
- Les sous-unités de l'Hb peuvent rester normales
- Prévalence en Europe du Nord : entre 1/2000 et 1/5000.



LA SPHÉROCYTOSE HÉRÉDITAIRE (SH)

- La découverte de cette maladie peut avoir lieu à tout âge et la sévérité des symptômes est variable :
 - La forme **légère** est souvent asymptomatique, l'anémie peut cependant être exacerbée par une grossesse, un épisode infectieux, ...
 - La forme **modérée** peut être associée à une anémie symptomatique (chez les enfants surtout)
 - La forme **modérément sévère** est associée à une anémie symptomatique (période néonatale)
 - La forme **sévère** est associée à une anémie très sévère (période néonatale ou in utero)
- Les complications de la maladie (hypersplénisme, lithiase vésiculaire, anémie) peuvent être une première manifestation de la maladie

LA SPHÉROCYTOSE HÉRÉDITAIRE (SH)

Quand suspecter la présence d'une SH ?

- Présence d'ATCDs familiaux de SH
- Présence d'une anémie hémolytique à Coombs négatif
- Observation de sphérocytes sur le frottis sanguin
- Absence d'ATCDs familiaux concernant les autres anémies hémolytiques

Tests de dépistage :

- EMA : Sens. 93%, Spéc. 98%
- Cryohémolyse



Intégration des résultats avec la clinique, la biologie et les ATCDs.

LA SPHÉROCYTOSE HÉRÉDITAIRE (SH)

Complications :

- Hypersplénisme
- Lithiases vésiculaires
- Anémie (/\ Parvovirus B19)

Objectifs de la prise en charge :

- Amélioration de la qualité de vie
- Éviter et traiter les complications

Prise en charge :

- Une splénectomie peut être réalisée (réservée aux cas sévères) dans le but d'améliorer la symptomatologie
- Vaccination contre les germes encapsulés (Pneumocoque, Méningocoque, HI de type B) ainsi qu'une antibioprophylaxie si splénectomie
- Supplémentation par de la vitamine B9 pour prévenir une crise mégaloblastique

DISCUSSION

Dix cas de SH associés à une discordance entre l'HbA_{1C}/glycémies ont été décrits.

Dans le cas présent, le patient était asymptomatique et la mise en évidence d'une discordance a permis de lancer les explorations qui ont conduit à établir le diagnostic de SH de manière fortuite.

Malgré le fait que le taux d'HbA_{1C} soit acceptable, le diabète peut ne pas être contrôlé. Dans cette perspective, d'autres méthodes pour le suivi du diabète peuvent être utilisés :

- Dosage de la Fructosamine
- Dosage de l'Albumine Glyquée
- Mesure en continu de la concentration du glucose

ALTERNATIVES

Fructosamine

Mesure de la glycation non-enzymatique des protéines circulantes (dont l'albumine, des globulines et des lipoprotéines).

La demi-vie des protéines (à l'exception des immunoglobulines) est d'environ 14-21 jours.

La mesure de ces deux paramètres nous donne un reflet de la moyenne glycémique des 2-3 dernières semaines.

Dosage de la Fructosamine non remboursé en Belgique (à l'exception de la grossesse)

Albumine Glyquée

Mesure de la glycation non-enzymatique spécifiquement de l'albumine.

Puisque l'albumine est le plus abondant des protéines sériques, la mesure de fructosamine est en fait une mesure de l'albumine glyquée.

ALTERNATIVES

Glycémie veineuse plasmatique : mesure du glucose dans le sang à jeun.

Glycémie capillaire : piquer le doigt et mesurer le taux de glycémie au moyen d'un lecteur.

Ces deux méthodes sont des mesures ponctuelles et ne donnent pas d'informations sur la moyenne de la glycémie, ni sur les fluctuations nyctémérales.

Monitoring continue du glucose

Remboursé par la mutuelle (à l'exception du matériel jetable et de la consultation) depuis le 1^{er} octobre 2021 (INAMI). Passage par un centre spécialisé pour les adultes diabétiques ou les centres spécialisés pour les enfants ou adolescents diabétiques (DT1 seulement).

ALTERNATIVES

Diabète : intervention dans les coûts d'un monitoring continu de la glycémie dans un centre spécialisé

En tant que patient diabétique, vous utilisez une pompe à insuline mais vous rencontrez encore des difficultés à gérer votre taux de sucre dans le sang (glycémie) ? Le monitoring continu de la glycémie pourrait vous apporter une solution.

Depuis le 1er octobre 2021, l'intervention dans les coûts d'un monitoring continu de la glycémie se fait via les centres spécialisés pour les adultes diabétiques ou les centres spécialisés pour les enfants et adolescents diabétiques. Votre mutualité rembourse une partie des coûts.

La réglementation qui prévoyait une intervention séparée des centres spécialisés pour les adultes diabétiques ou des centres spécialisés pour les enfants et adolescents diabétiques dans les coûts d'un monitoring continu de la glycémie n'est donc plus d'application après le 30 septembre 2021.

Source : https://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/maladies/endocriniennes-metaboliques/Pages/diabete-intervention-monitoring-continu-glycemie.aspx#Que_payez-vous_pour_ce_monitoring_continu

PLAN DE L'EXPOSÉ

- Histoire Clinique
- Discussion
- **Implication Clinique**
- Conclusion

IMPLICATION CLINIQUE

- En présence d'une **discordance** entre l'HbA_{1C} et les glycémies, une mise au point à la recherche d'affections touchant la **durée de vie** ou le **turnover** des GR est nécessaire. Les recherches suivantes sont à effectuer :
 - Variants de l'Hb
 - Déficit nutritionnel ou en EPO
 - Anémie hémolytique
- Des **tests de laboratoire spécifiques** peuvent également être réalisés
- L'utilisation du dosage de l'HbA_{1C} dans le suivi étant **ininterprétable**, des méthodes alternatives peuvent être utilisées :
 - Mesure de la Fructosamine
 - Mesure de l'Albumine Glyquée
 - Mesures de la glycémie (capillaire ou veineuse)
 - Mesure continue de glucose

PLAN DE L'EXPOSÉ

- Histoire Clinique
- Discussion
- Implication Clinique
- **Conclusion**

CONCLUSION

Le dosage de l'HbA_{1C}, ***universel, peu onéreux, facile d'accès et remboursé en cas de diabète***, peut se voir ininterprétable dans des situations altérant la durée de vie et le turnover des érythrocytes, puisque la glycation sera (in)directement impactée.

Un dosage isolé de l'HbA_{1C} risquerait de faussement rassurer le clinicien sur l'équilibre diabétique du patient, alors que l'hyperglycémie chronique risque de l'exposer à des complications ultérieures, d'autant plus que le déséquilibre progressif n'engendre pas nécessairement de symptômes d'hyperglycémie.

CONCLUSION

Une exploration biologique plus détaillée pourra permettre de rechercher une étiologie parmi des hémoglobinopathies ou des anémies hémolytiques, dont la **Sphérocytose Héritaire** fait partie.

Différentes méthodes associant l'utilisation de la fructosamine, ou d'autres techniques, peuvent être utilisées dans le suivi de ces patients.

Le travail en équipe avec l'expertise d'un diabétologue s'avère nécessaire afin de pouvoir assurer un bon suivi de l'équilibre glycémique du patient.

RÉFÉRENCES

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)

Le contenu de cette présentation est tiré d'un article paru sur la Revue Médicale de Liège : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36354221/>

Les images de cellules étalées sur une lame de microscope proviennent d'un cours enseigné par le Prof. Dresse (ULiège).

Les illustrations utilisées sont libres de droits d'auteurs.