

Dosage de l'hémoglobine glyquée et surveillance du diabète en Afrique noire

P.A. DIOP¹, D. HAUDRECHY², M. BADIANE³, P. LOPEZ-SALL¹, M. NIANG-SYLLA¹, M.F. DEKANDJ-BBAIDEDJI³, M. GUEYE¹, A. CISSE¹

¹Laboratoire de Biochimie Pharmaceutique - Faculté de Médecine Pharmacie et Odonto-Stomatologie - Université de Dakar (Sénégal)

²Pharmacien Biologiste au Laboratoire de Biochimie - Hôpital Principal de Dakar (Sénégal)

³Laboratoire de Chimie Thérapeutique - Faculté de Médecine Pharmacie et Odonto-Stomatologie - Université de Dakar (Sénégal)

RESUME

Dans un hôpital de Dakar, capitale d'un pays sous-développé, nous avons suivi 76 diabétiques dont 69 adultes et 7 enfants; 44 femmes et 32 hommes. Ils sont répartis en 21 DID (Diabète Insulino Dépendant) et 55 DNID (Diabète Non Insulino Dépendant). Les déterminations de l'HbA1c, complétées avec les autres paramètres de surveillance, montrent une perturbation de l'équilibre glucidique chez tous les patients, puisque les taux de HbA1c sont élevés avec des valeurs extrêmes comprises entre 9,43 et 21,33% (la valeur normale est inférieure à 7,2%). Pour les DID, l'augmentation de HbA1c est fortement corrélée à celle de la glycémie, tandis que cette corrélation n'est observée qu'au-delà d'une glycémie de 3g/l. Pour une dizaine de malades hospitalisés à plusieurs reprises, la détermination de l'HbA1c montre tout son intérêt en tant que marqueur rétrospectif et cumulatif dans le suivi de l'équilibre du diabète. Quand on sait que les populations pauvres sont très réfractaires au régime alimentaire hypoglycémique et ont tendance à tricher; le taux de l'HbA1c reste importante pour le clinicien africain.

SUMMARY

Glycated haemoglobin determination and diabetes monitoring in black Africa

In a hospital of Dakar, capital of a developing country, we followed 76 diabetic patients of which 69 adults and 7 children; 44 women and 32 men. They are distributed in 21 DID and 55 DNID. Determination of the semiological value of HbA1c, completed with some parameters of surveillance, show a disruption of glycaemic balance for all the patients, because rates of HbA1c increase with the extreme values between 9,43 and 21,33% (the normal value is lower to 7,2%). For the DID, the increase of HbA1c greatly depends to the level of the blood sugar, while this interrelationship is only observed when the value of blood sugar is over 3g/l. For about ten patients hospitalized repeatedly, the determination of the HbA1c shows all its interest as the best retrospective and cumulative marker on the follow-up of the glycaemic balance of the diabetic patients in the developing country. Generally, the high level of poverty makes peoples very recalcitrant to the regime of hypoglycaemic food and they use to cheat. The rate of the HbA1c remains important for the African clinician.

INTRODUCTION

Dans les pays sous-développés, nous assistons de plus en plus à une prévalence des maladies endocriniennes parmi lesquelles le diabète, cette maladie métabolique qui est facilement maîtrisable si un dépistage est fait précocement et suivi d'une surveillance régulière bien établie.

Le traitement du diabète, à la fois diététique et médicamenteux, permet de maintenir l'équilibre glycémique dans des valeurs acceptables.

Pour le suivi du traitement, le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et celui de la fructosamine sérique sont nécessaires car ils permettent de "visualiser" l'équilibre glycémique, de suivre l'évolution de la maladie, et d'ajuster le traitement selon le cas.

L'introduction de l'hémoglobine A1c en diabétologie a constitué un progrès important car elle permet d'éva-

luer le niveau glycémique du diabète pendant les trois mois précédant le contrôle et ainsi d'apprécier l'efficacité de la thérapeutique [1,5].

Notre travail nous a permis de montrer, qu'étant donné que l'HbA1c est un bon marqueur, son dosage doit être fait régulièrement et souvent par le même laboratoire car les différentes techniques utilisées ne permettent pas toujours une transposition de valeurs d'un laboratoire à un autre.

MATERIEL ET METHODES

Materiel

Notre étude a porté sur 76 sujets dont 69 adultes et 7 enfants, tous admis à l'Hôpital Principal de Dakar: les enfants recrutés à la pédiatrie et les adultes à la clinique médicale Marie - Louise BREVIE.

La tranche d'âge est de 4 ans et demi à 88 ans; il y a en tout 32 femmes et 44 hommes. L'étude s'est faite 1996 à 1999; il y a 55 diabétiques non insulinodépendants et 21 diabétiques insulinodépendants, certains malades ont été hospitalisés plus d'une fois.

Nous avons éliminé tous les sujets qui présentaient :

- Hémopathie (HbS);
- Grossesse;
- Insuffisance rénale.

Methodes choisies

Pour le dosage de l'HbA1c, nous avons utilisé deux méthodes:

Méthode colorimétrique biotrol (12)

Le glucose fixé sur les groupements N - terminaux de l'hémoglobine A]c se transforme par hydrolyse orthophosphorique à chaud en 5 - hydroxyméthyl - furfural. Celui-ci forme avec l'acide thiobarbiturique un complexe coloré qui absorbe à 443 nm.

Résultats:

(Exprimés en pourcentage d'Hémoglobine A1c / Hémoglobine totale).

$$\% \text{HbA1c} = \frac{\text{D.O.échantillon}}{\text{D.O.étalon}} \times \frac{0,05^{(1)} \times 100^{(2)} \times 2,8^{(3)}}{\text{HbT}^{(4)} \text{ (mmol / l d'hémolysant)}}$$

(1) = Valeur de l'étalon

(2) = expression des résultats en pourcentage

(3) = pente de la droite de régression obtenue avec la chromatographie de référence sur macrolonne.

(4) = voir dosage de l'HbT sur l'hémolysat.

Dosage de l'hémoglobine totale sur l'hémolysat (HbT)

Procéder à un dosage classique de l'hémoglobine totale sur une partie de l'hémolysat. Exprimer les résultats en mmol/l :

$$1 \text{ g } \% = 0,155 \text{ mmol/l (PM de Hb} = 64000)$$

Méthode chromatographique par échange d'ions bio direct [13]

Après lyse en présence d'ions borates pour éliminer les bases de Schiff labiles, l'hémoglobine A (HbA₀) est liée à une résine échangeuse de cations. L'HbA1c restante est ensuite mesurée à 415nm. L'hémoglobine totale est par ailleurs mesurée à la même longueur d'onde. On calcule alors le rapport HbA1c/Hb totale, le standard d'HbA1c fourni est traité comme un échantillon permettant d'étalonner le coffret.

Valeurs usuelles

- %HbA1c / Hb totale < 7,2 p. 100
- à titre indicatif: les valeurs rencontrées dans une population saine se situent habituellement entre 4 et 6,5 p. 100.

Remarque: en plus de la glycémie à jeun et de la glycémie post prandiale, nous avons déterminé un certain nombre de paramètres biologiques comme l'urée, la créatinine, le cholestérol et les triglycérides.

RESULTATS ET COMMENTAIRES

Les résultats sont regroupés dans le tableau 1 chez 76 patients diabétiques. Le taux moyen d'HbA1c est de 15,33 ± 5,9 p. 100; les triglycérides sont élevés puisque 60 patients ont un taux moyen de 1,54 g/l, en revanche, leur cholestérol se situe dans les limites usuelles et présente une valeur moyenne de 2,07 g/l : 72 patients ont un taux moyen de créatinine de 13,93 mg/l et 48 d'entre eux ont une urémie moyenne de 0,52 g/l.

Ces résultats montrent donc que l'ensemble de nos diabétiques sont mal équilibrés puisque l'hémoglobine glyquée, marqueur de "l'équilibre diabétique" est élevée pour l'ensemble de notre population avec des valeurs extrêmes de 9,43 à 21,23 p. 100; déséquilibre confirmé par une triglycéridémie élevée puisque pour l'ensemble des sujets, la valeur moyenne est de 1,5 g/l.

En revanche, la population étudiée ne présente pas de signes biologiques d'insuffisance rénale puisque la valeur moyenne de la créatinine est de 13,93 mg/l.

Dans le tableau 2, nous avons cherché si le type de

Tableau 1

Les valeurs moyennes de l'HbA1c, des triglycérides, du cholestérol T, de la durée du diabète, de l'urée et de la créatinine par rapport aux valeurs usuelles du laboratoire

Paramètres	Population étudiée		Valeurs usuelles du laboratoire
	Nombre de malades	moyenne ± écart - type	
HbA1c (%)	76	15,3±5,9	≤7,2
Triglycérides (g/l)	60	1,54±1,30	0,5 à 1,50 (homme) 0,3 à 1 (femme)
Cholestérol T (g/l)	61	2,07±0,55	1,1 à 2
Durée du diabète (années)	51	9,05±7,11	/
Urée (g/l)	48	0,52±0,44	0,15 à 0,45
Créatinine (mg/l)	72	13,93±9,17	7 à 14 (homme) 5 à 12 (femme)

diabète avait une influence sur les paramètres biologiques du diabète.

L'ensemble des résultats montre que les diabétiques insulino-dépendants sont moins bien équilibrés que les diabétiques non insulino-dépendants. En effet, la glycémie moyenne est de 3,09 g / l dans le 1^o groupe contre 2,24 g / l dans le 2^e; les valeurs de la glycémie postprandiale (Glycémie PP) confirment cette différence puisqu'elle est de 3,73 g / l dans le 1^{er} groupe contre 2,91 g / l dans le 2^o groupe.

Quant aux valeurs de l'HbA1c, elles vont dans le même sens puisque nous avons trouvé 17,99% (1^o groupe) contre 14,49% (2^o groupe) (voir tableau 2).

Les résultats rapportés aux tableaux 3 montrent chez les diabétiques non insulino-dépendants que le taux d'HbA1c progresse dans le même sens que la glycémie pour des valeurs de glycémie > 3 g / l. En effet, entre 0,6 et 3 g / l, la variation de l'HbA1c n'est pas en relation avec la glycémie bien qu'elle soit élevée. En revanche, chez les diabétiques insulino-dépendants, il existe une forte corré-

lation entre glycémie et taux d'HbA1c.

Nous avons observé une meilleure corrélation entre l'HbA1c et le contrôle du diabète en faisant des observations chez les 10 malades hospitalisés à plusieurs reprises (voir tableau 4).

DISCUSSION

Bien souvent utilisé comme complément de la glycémie classique ou de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) dans les diagnostics limites du diabète, le dosage de l'HbA1c représente encore un excellent examen prospectif d'appoint en le couplant au seul dosage de la glycémie et en cas de grossesse à celui des protéines sériques glyquées [11].

Si l'HbA1c demeure le marqueur de référence de l'équilibre glycémique, elle n'en possède pas moins certains inconvénients tels que: la variation avec le tabagisme, l'existence d'une hémoglobinopathie, d'une grossesse ou d'une insuffisance rénale. En effet, dans le diabète

Tableau 2

Variation de la glycémie à jeun, de l'HbA1c et de la Glycémie PP chez les DID et le DNID

	Glycémie à jeun (en g / l) moyenne ± écart - type	Glycémie pp (en g / l) moyenne ± écart - type	HbA1c (en %) moyenne ± écart - type
DID (n = 21)	3,09 ± 1,63	3,73 ± 1,83	17,99 ± 6,92
DNID (n = 55)	2,24 ± 0,93	2,91 ± 1,04	14,49 ± 5,19

Tableau 3

Variation de l'HbA1c per rapport à la glycémie à jeun chez les diabétiques non insulino-dépendants (n = 55) et insulino-dépendants (n = 21).

Glycémie à jeun (g/l)	Non insulino-dépendants		Insulino-dépendants	
	Nombre de malades	HbA1c (%) m ± ET	Nombre de malades	HbA1c (%) m ± ET
0,6 + 1,1	7	11,5 ± 3,7	0	—
1,2 + 1,4	7	11,9 ± 4,2	1	8,4
1,4 + 2,0	10	14,0 ± 4,3	2	11,1 ± 2,7
2,0 + 3,0	17	12,2 ± 4,0	9	19,6 ± 5,7
> 3,0	14	17,4 ± 6,8	9	18,9 ± 7,6

Tableau 4

Corrélation entre l'HbA1c et le contrôle du diabète

Malade (n = 10)	HbA1c (en %)	
	1ère Valeur	Dernière valeur
1	31	8,38
2	20,7	7
3	37,2	14
4	25	13,9
5	21,6	16,8
6	14,7	7,1
7	24,5	17,6
8	15,3	12,7
9	21,9	4,4
10	18	10,6

gestationnel, la valeur pronostique et diagnostique du dosage de l'HbA1c est faible [3]. Les différentes modalités techniques de cet examen le rendent peu transférable, chaque biologiste se doit de maîtriser la reproductibilité de la technique de son choix afin que les résultats en soient interprétables d'un dosage à l'autre [8,9].

L'hémoglobine glyquée améliore la motivation des diabétiques pour se prendre en charge en se fixant un objectif, elle peut orienter vers un changement de thérapeutique.

Dans nos pays en développement avec des ressources très faibles, un régime diabétique peut paraître comme un luxe chez la plupart des patients. Dès lors, l'hémoglobine glyquée est un indicateur objectif qui repère les diabétiques qui falsifient leur cahier de surveillance; elle signale les patients qui limitent leurs efforts aux seuls jours précédant le contrôle glycémique; elle détecte les erreurs dans la technique de contrôle du patient.

Chez les diabétiques insulino-dépendants, le dosage de l'HbA1c, pour être réellement interprétable, doit être préconisé tous les 3 mois à cause des grandes oscillations glycémiques dues à l'instabilité de ce type de diabète. Par contre, l'HbA1c a moins d'intérêt chez les diabétiques non insulino-dépendants parce que les glycémies sont plus stables à cause de l'existence d'une insuline résiduelle, un contrôle tous les six mois serait suffisant.

L'HbA1c et la fructosamine sont ainsi largement utilisées dans la surveillance de l'équilibre glycémique chez le diabétique [4]. Pour l'HbA1c, il y a un chevauchement des valeurs causé par une inertie moins grande et un problème de standardisation qui découlent de la multiplicité des techniques de dosage. Il est donc temps de standardiser les techniques de mesure pour optimiser le dosage de ce paramètre et de rendre possible une étude comparative des résultats [6,7].

De même, il faut souligner que ces deux marqueurs ne permettent pas de distinguer les sujets normaux et intolérants au glucose, leur rôle dans le dépistage du diabète est beaucoup plus controversé [3,10].

CONCLUSION

Aussi bien l'insuline que le régime hypoglycémique prescrits aux diabétiques ne sont pas toujours disponibles pour des raisons économiques liées à la pauvreté et le défaut de couverture sociale dans nos pays.

Etant donné que l'HbA1c est un bon marqueur, son dosage doit être fait régulièrement et souvent par le même laboratoire car les différentes techniques utilisées ne permettent pas toujours une transposition de valeurs d'un laboratoire à l'autre.

L'HbA1c permet un suivi à long terme, elle ne permet

pas de connaître les modifications récentes survenues chez le diabétique, c'est pourquoi d'autres paramètres lui sont associés: la glycémie à jeun, la glycémie post prandiale, l'urémie, la créatininémie, la triglycéridémie, la cholestérolémie, la glycosurie et la fructosamine.

La fructosamine, marqueur à court terme (deux à trois semaines), est très souvent utilisée en complément de l'HbA1c pour décourager les patients qui ne respectent pas le régime prescrit.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bernard M., Bordas Fondere M., Grimaldi A. Intérêts respectifs des dosages d'hémoglobine glyquée et de fructosamines dans la surveillance du diabète sucré. *Ann. Biol. Clim.* 1995; 53 :321-7.
2. Bordas Fondere M., Delattre J. Fructosamine: aspects analytiques et cliniques. *Rév. Franç. Labo.*, Fev. 1192; 233: 90-93
3. Cocilovo J., Guerra S., Colla F., Tomasi F. Glycosylated haemoglobin (HbA1c): assay as test for detection and surveillance of gestational diabetes: reppraisal. *Diab. Metabol.*, 1987; 13 (4) :426-430.
4. Delattre J., Guillery P. Dosage de la fructosamine et son intérêt dans la surveillance du diabète sucré (commissions "protéines glyquées"). *Option/Bio* 1993; 104.
5. Goldstein D.E., Little R.R. Moitoring glycemia in diabetes. Short term assesement. *Curr Therap Diab* 1997; 26: 475-86.
6. Guillery P., Bordas-Fondrele M., Chapelle J.P., Hue G., Perier C. Hémoglobine glyquée: le temps de la standardisation est venue. *Ann. Biol. Clim.* 1998; 56: 249-51.
7. Guillery P., Hue G., Bordas-Fondrele M., Chapelle J.P., Drouin P., Perier C., Selam J.L., Slama G., Thivolet G., Vialettes B. Hémoglobine glyquée dosage de l'hémoglobine A1c et hémoglobinopathies: problèmes posées et conduite à tenir. *Ann. Biol. Clim.* 2000; 58: 425-30.
8. Lemee V., Hue G., Lahary A., Lavoine A. Détection fortuite d'anomalies de l'Hémoglobine lors du dosage de l'hémoglobine glyquée par une technique de chromatographie liquide haute pression. *Ann. Biol. Clim.* 1999; 57: 713-6.
9. Maquart F.X., Leroy N., Volondat a., Gillerey P. Evaluation de l'analyseur Variant II de Bio-Rad pour le dosage de l'hémoglobine A1c. *Ann. Biol. Clim.* 2000; 58: 199-203.
10. Reboul P. Intérêt de l'albumine glyquée et des immunoglobulines glyquées en diabétologie. *Sem. Hôp. Paris*, 1992; 68 (6): 914-916.
11. Spay G., Forichon J., Francina A., Dorlea E., Maret G., Delore X. Devenir et surveillance des traumatismes graves du pancréas: à propos de 3 observations avec recul supérieur à 15 ans. Intérêt du dilaurate de fluorescéine et de l'hémoglobine glycosylée. *Chirurgie*, 1986; 112 (1): 56-62.
12. Technique manuelle colorimétrique: hémoglobine glyquée A1c. Biotrol (France), référence du coffret A.
13. Technique chromatographique : hémoglobine glyquée A1c. Bio Direct (Québec), RC - 02 120 tubes.