

Rubrique : Editorial

**Encore un pas vers la standardisation internationale du dosage d'HbA<sub>1c</sub>**

**One more step towards international standardization of HbA<sub>1c</sub> assay**

Gillery P<sup>1,6</sup>, Bordas-Fonfrède M<sup>2,6</sup>, Chapelle JP<sup>3,6</sup>, Hue G<sup>4,6</sup>, Périer, C<sup>5,6</sup>.

- 1- Laboratoire de Biologie et de Recherche Pédiatriques. American Memorial Hospital. Centre Hospitalier Universitaire de Reims.
- 2 - Laboratoire de Biochimie Métabolique, Pôle de Biologie Médicale, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris
- 3 - Département de Biologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Belgique
- 4 - Laboratoire de Biochimie Médicale, Hôpital Charles Nicolle, Centre Hospitalier Universitaire de Rouen
- 5 - Laboratoire de Biochimie, Hôpital Nord, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne
- 6 - Groupe de veille "Standardisation des dosages d'Hb glyquée" de la SFBC.

<sup>1</sup> Auteur en charge de la relecture des épreuves :

Professeur P. Gillery

Laboratoire de Biologie et de Recherche Pédiatriques

American Memorial Hospital

CHU de Reims

47 Rue Cognacq Jay

51092 Reims Cédex

Téléphone : 03.26.78.75.63.

E-mail : pgillery@chu-reims.fr

Mots-clés : HbA<sub>1c</sub>, standardisation, IFCC, SFBC

Key-words : HbA<sub>1c</sub>, standardization, IFCC, SFBC

Titre "court" : Standardisation de l'HbA<sub>1c</sub>

L'HbA<sub>1c</sub> représente le meilleur indicateur de suivi de l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques, aussi bien de type 1 que de type 2. Sa valeur constitue un témoin objectif et rétrospectif de la qualité de l'équilibre du diabète dans les quatre à six semaines qui précèdent le dosage. Son taux est par ailleurs étroitement corrélé à l'apparition des complications dégénératives à long terme, qui représentent le principal facteur de gravité du diabète sucré, et constituent un réel enjeu de Santé Publique [1].

De nombreuses études ont montré l'intérêt de cet indicateur, aussi bien au niveau épidémiologique qu'individuel, et son dosage fait partie des dix examens les plus prescrits en France, même si son utilisation n'est pas encore exhaustive et ne doit pas être considérée comme un outil de dépistage des anomalies du métabolisme des glucides.

L'HbA<sub>1c</sub>, définie par la fixation lente, irréversible, dépendante de la demi-vie des hématies et des causes de dysérythropoïèse, de glucose à l'extrémité N-terminale d'une ou des deux chaînes bêta de l'hémoglobine, représente la plus abondante des formes glyquées de l'hémoglobine, caractérisées par la fixation de différents oses sur différents sites de la molécule. La diversité structurale des hémoglobines glyquées explique les difficultés de standardisation des dosages, apparues depuis leur introduction dans les laboratoires à la fin des années soixante-dix. Les nombreuses méthodes utilisées, ainsi que leurs performances variables, ont conduit pendant longtemps à des résultats disparates, difficilement comparables d'un laboratoire à l'autre [2].

A la fin des années 90, un consensus a été trouvé pour exiger la mise en œuvre de techniques standardisées [3]. C'est ainsi que la Société Française de Biologie Clinique, en lien avec l'ALFEDIAM, a émis des recommandations,

indiquant que tous les résultats devaient être rendus sous forme d'HbA<sub>1c</sub> exprimée en pourcentage d'hémoglobine totale, obtenus par des méthodes dosant directement l'HbA<sub>1c</sub> ou permettant le calcul du résultat sous forme d'HbA<sub>1c</sub>, standardisées par rapport à des systèmes de référence internationaux. A l'époque, une des références internationales les plus utilisées était la méthode mise en place aux Etats-Unis, dite NGSP/DCCT, basée sur une technique de chromatographie d'échange ionique, donc non totalement spécifique de l'HbA<sub>1c</sub> (la chromatographie d'échange ionique ne permet pas de mesurer l'HbA<sub>1c</sub> de façon spécifique). Cependant, à l'aide de ces recommandations, la qualité des dosages s'est notablement améliorée en France. Parallèlement, l'AFSSAPS, par diverses opérations de contrôle de qualité national et de révision des notices, a également contribué à l'amélioration des résultats.

Cependant, la standardisation n'était pas effective tant qu'une méthode et des matériels de référence spécifiques n'étaient pas décrits, validés et admis par les communautés scientifiques et médicales internationales, et mis en œuvre de façon pérenne.

D'un point de vue strictement métrologique, une méthode de référence est définie par :

- un standard primaire qui est la quantité parfaitement connue d'un analyte chimiquement défini,
- une méthode qui estime l'analyte avec un biais négligeable,
- des standards secondaires avec des valeurs définies, certifiées avec la méthode de référence et utilisant une matrice identique à celle des patients,
- des valeurs de référence,

- une possibilité de comparer la méthode de référence avec les méthodes utilisées au quotidien

La mise au point d'une méthode de dosage spécifique de l'HbA<sub>1c</sub> a été réalisée par un groupe de travail de l'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine), qui a décrit le standard primaire et la méthode de référence, et a constitué un réseau de laboratoires de référence [5, 6]. Ce groupe assure, sous l'égide de la Division Scientifique de l'IFCC, le maintien de la qualité de ce réseau et de la relation constante entre les valeurs officielles IFCC et celles obtenues par des réseaux de standardisation déjà implantés comme celui du NGSP/DCCT [7].

La méthode de référence de l'IFCC évalue spécifiquement l'hexapeptide N-terminal glyqué des chaînes bêta de l'hémoglobine, obtenu après digestion enzymatique, séparé et dosé par CLHP en phase inverse couplée à l'électrophorèse capillaire ou la spectrométrie de masse.

Cependant, en raison précisément de sa spécificité, cette méthode fournit des résultats plus bas que ceux obtenus selon la standardisation NGSP/DCCT utilisée jusqu'à présent en France. Si les résultats étaient exprimés en pourcentage de l'hémoglobine totale, ils seraient plus faibles d'environ 2% par rapport à ceux obtenus par la méthode NGSP/DCCT.

En réalité, l'HbA<sub>1c</sub> évaluée par cette méthode correspond à la N-(1-desoxyfructose-1-yl) chaîne bêta de l'hémoglobine, encore appelée "désoxyfructosyl hémoglobine" ou "DOF-hémoglobine". Les unités souhaitables pour le rendu du résultat sont les mmol d'HbA<sub>1c</sub> (sous forme DOF) par mol d'hémoglobine, encore appelées "unités IFCC".

La proposition de cette méthode de référence, avec de nouveaux modes d'expression des résultats, a conduit à des discussions très approfondies au sein des communautés médicales et biologiques internationales, en raison des conséquences prévisibles sur la prise en charge des patients.

Différentes possibilités étaient offertes :

- Soit continuer à communiquer les résultats sous forme de valeur d'HbA<sub>1c</sub> NGSP/DCCT. Il est en effet possible de calculer ces valeurs à partir de la méthode de référence IFCC en utilisant un facteur de conversion (il existe une équation directrice établie entre les différents systèmes de standardisation),
- Soit rendre directement les résultats IFCC en pourcentage (valeurs plus basses),
- Soit rendre les résultats IFCC exprimés en mmol d'HbA<sub>1c</sub> par mol d'Hb,
- Soit convertir les résultats d'HbA<sub>1c</sub> en glycémie moyenne (ADAG : "A<sub>1c</sub> Derived Average Glucose" glycémie moyenne dérivée de l'HbA<sub>1c</sub>). Cette démarche fait l'objet d'une étude internationale menée actuellement par l'IFCC et différentes sociétés de Diabétologie.

Pour ce qui est du nom de l'analyse, le terme d'HbA<sub>1c</sub> est conservé, le terme de DOF-hémoglobine ne représentant qu'une dénomination scientifique de la molécule [7].

L'enjeu est donc la cohérence de l'expression des résultats au sein de la communauté médicale et des patients.

Afin de résoudre ce problème, les principales sociétés savantes impliquées [American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD), International Diabetes Federation (IDF) et International

Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)] se sont réunies à plusieurs reprises au cours des derniers mois, et ont signé un consensus en mai 2007, récemment publié dans différents journaux [9-13]. Il porte sur les points suivants :

- 1 - Les résultats du dosage d'HbA<sub>1c</sub> doivent être standardisés au niveau international, aussi bien pour le système de référence que pour la façon d'exprimer les résultats.
- 2 - Le nouveau système de référence de l'IFCC pour l'HbA<sub>1c</sub> est le seul système d'ancrage valide pour mettre en place la standardisation du dosage.
- 3 - Les résultats d'HbA<sub>1c</sub> doivent être exprimés soit en unités IFCC (mmol/mol) soit en unités NGSP dérivées (pourcentage d'Hb totale) par un calcul utilisant l'équation directrice IFCC-NGSP.
- 4 - Si l'étude actuellement en cours sur la glycémie moyenne satisfait aux critères attendus, une valeur de glycémie moyenne dérivée de l'HbA<sub>1c</sub> (ADAG) calculée à partir du résultat d'HbA<sub>1c</sub> sera aussi utilisée comme interprétation des résultats d'HbA<sub>1c</sub>.
- 5 - Les objectifs de glycémie apparaissant dans les recommandations cliniques devront être exprimés en unités IFCC, en unités dérivées NGSP et en ADAG.

Les différentes organisations se sont accordées sur ce consensus qui, à ce stade, garantit la validité des différentes approches sans imposer l'une d'entre elles. Cependant, il permet d'aborder le problème avec plus de sérénité, de façon à laisser le temps de planifier une stratégie internationale, déclinée au niveau de chaque pays. En effet, il n'est pas possible de modifier, sans un travail commun d'information et de formation, des valeurs d'HbA<sub>1c</sub> qui ont mis des années à

être stabilisées dans l'esprit des prescripteurs et des patients. A terme, il est cependant recommandé, notamment dans les directives européennes, d'utiliser les unités et les techniques reflétant le plus haut degré de standardisation, ce qui justifie les "unités IFCC".

Une stratégie doit donc être élaborée entre les cliniciens diabétologues, les médecins généralistes, les biologistes, les industriels, mais également les associations de patients, de façon à déterminer une stratégie qui permette de délivrer le message le plus pertinent, afin d'éviter une confusion qui ne serait que défavorable aux patients et ferait perdre à ce paramètre une crédibilité si difficilement acquise.

Compte-tenu de ces informations, à ce jour, il n'est pas recommandé de modifier l'expression des résultats d'HbA<sub>1c</sub> en pratique quotidienne, mais de s'assurer que les méthodes employées sont traçables à la méthode IFCC. Des contacts devront être pris, dans chaque pays, entre les sociétés savantes de biologie et de diabétologie afin de mettre en place ce qui devrait être l'étape ultime de la standardisation du dosage d'HbA<sub>1c</sub>.

## Références

- [1] Gillery P, Bordas-Fonfrède M, Chapelle JP, Hue G, Périer C. Hémoglobine glyquée : le temps de la standardisation est venu. *Ann Biol Clin* 1998 ; 56 : 249-51.
- [2] Gillery P, Dumont A, Vassault A. Evaluation of glycohemoglobin assays in France by National Quality Control Survey. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 265-70.
- [3] Gillery P, et le groupe de standardisation des dosages d'hémoglobine glyquée de la Société Française de Biologie Clinique. Hémoglobine A<sub>1c</sub> : Quoi de neuf ? *Ann Biol Clin* 1999 ; 57 : 455-7.
- [4] Gillery P, Bordas-Fonfrède M, Chapelle JP, Drouin, P, Hue G, Lévy-Marchal C, Périer C, Sélam JL, Slama G, Thivolet C, Vialettes, B. HbA<sub>1c</sub> : Concertation clinico-biologique pour la standardisation des méthodes de dosage. *Diabetes Metab* 1999 ; 25 : 283-7.
- [5] Finke A, Kobold U, Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K. Preparation of a candidate primary reference material for the international standardisation of HbA<sub>1c</sub> determinations. *Clin Chem Lab Med* 1998 ; 36 : 299-308.
- [6] Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA<sub>1c</sub> in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002 ; 40 : 78-89.
- [7] Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Mideman K, Barr JR, Goodall I et al. IFCC reference system of measurement of haemoglobin A<sub>1c</sub> in human



blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden : a method-comparison study. *Clin Chem* 2004 ; 50 : 166-74.

- [8] Nordin G, Dybkaer R. Recommendation for term and measurement unit for "HbA<sub>1c</sub>". *Clin Chem Lab Med* 2007 ; 45 : 1081-2.
- [9] The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine and the International Diabetes Federation. Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA<sub>1c</sub> measurement. *Diabetologia* 2007 ; 50 : 2042-3.
- [10] Panteghini M, John G. Implementation of haemoglobin A1c results traceable to the IFCC reference system : the way forward. *Clin Chem Lab Med* 2007 ; 45 : 942-4.
- [11] Mosca A, Goodall I, Hoshino T, Jeppsson JO, John G, Little R, Miedema K, Myers GL, Reinauer H, Sacks DB, Weykam CW. *Clin Chem Lab Med* 2007 ; 45 : 1077-80.
- [12] Bruns DE. The clinical chemist. *Clin Chem* 2007 ; 53 : 1562-4.
- [13] The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine and the International Diabetes Federation. Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA<sub>1c</sub> measurement. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 2399-2400.

Merola Paulette

---

**De:** LGAULLIER@chu-reims.fr de la part de pgillery@chu-reims.fr

**Envoyé:** lundi 22 octobre 2007 15:14

**À:** Guy.Hue@chu-rouen.fr; christian.perier@chu-st-etienne.fr; michele.fonfrede@psl.aphp.fr;  
jp.chapelle@chu.ulg.ac.be

**Objet:** Publication SFBC

Cher(e)s Collègues,

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint le texte adressé aux Annales de Biologie Clinique, ainsi qu'un formulaire de copyright que je vous remercie de bien vouloir me retourner afin que je l'adresse à Jean-Louis Dhondt.

Merci de votre aide.

Bien amicalement,

Professeur P. Gillery

-----  
Laboratoire de Biologie et de Recherche Pédiatriques, American Memorial Hospital, CHU de Reims, 47 rue Cognacq Jay,  
51092 Reims cedex, France

Laboratoire de Biochimie Médicale et Biologie Moléculaire  
CNRS UMR 6198, Faculté de Médecine, 51 rue Cognacq Jay, 51095 Reims cedex, France

Tél : (33) 03.26.78.75.63 ; Fax : (33) 03.26.78.38.82 ; E-mail : pgillery@chu-reims.fr

Les auteurs de l'article intitulé « Encore un pas vers la standardisation internationale du dosage HbA<sub>1c</sub> » certifient que ce travail n'a pas été soumis pour publication dans une autre revue et acceptent le transfert des droits de copyright aux Annales de Biologie Clinique.

Date : 27. 10. 2007

Nom : J.P. CHAPELLE

Signature :

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J.P. CHAPELLE', written over a horizontal line. The signature is stylized and cursive.

## AVIS D'EMISSION

DATE : 23-OCT-2007 MAR 08:10  
NOM : PROFESSEUR CHAPELLE CHIMIE MEDICALE  
TEL : 3243668823

---

TELEPHONE : 00033326783882  
PAGES : 1/1  
HEURE DEBUT : 23-OCT 08:10  
DUREE : 00' 05"  
MODE : ECM  
RESULTAT : OK

---

PREMIERE PAGE DERNIER DOCUMENT TRANSMIS...

Les auteurs de l'article intitulé « Encore un pas vers la standardisation internationale du dosage HbA<sub>1c</sub> » certifient que ce travail n'a pas été soumis pour publication dans une autre revue et acceptent le transfert des droits de copyright aux Annales de Biologie Clinique.

Date : 23. 10. 2007

Nom : J.P. Chapelles

Signature : 